

FAKUMI MEDICAL JOURNAL

ARTIKEL RISET

URL artikel: <https://fmj.fk.umi.ac.id/index.php/fmj>

Efektivitas Antibiotik Azitromisin Dalam Tatalaksana Coronavirus Disease (Covid) – 19

Ari Savira Alda¹, ^KDwi Anggita², Marzelina Karim³, Arina Farhiyyah Arifin⁴, Irmayanti Haidir Bima⁵, Ham Fransiskus Susanto⁶, R. Joko Maharto⁷

¹Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

²Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

³Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

⁴Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

⁵Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

^{6,7}Departemen Ilmu Kesehatan Jiwa, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia

Email Penulis Korespondensi (^K): dwi.anggita@umi.ac.id

saviraalda29@gmail.com¹, dwi.anggita@umi.ac.id², marzelina.karim@umi.ac.id³, arinafathiyah.arifin@umi.ac.id⁴, irmayanti.irmayanti@umi.ac.id⁵, hamfransiskus.susanto@umi.ac.id⁶, rjoko.maharto@umi.ac.id⁷

(085244382112)

ABSTRAK

Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh virus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) dan dapat ditularkan dari manusia. Kasus pertama COVID-19 ditemukan di China dan saat ini telah menyebar hingga 221 negara dan teritori lainnya. Dibandingkan dengan dua jenis coronavirus lainnya, SARS-CoV-2 memiliki kemampuan menyebar jauh lebih cepat dan memiliki tingkat penularan yang lebih tinggi. Meskipun COVID-19 dilaporkan memiliki tingkat mortalitas yang relatif rendah. Penelitian pada beberapa obat telah dan sedang dilakukan untuk mencari pengobatan yang efektif dalam menyembuhkan dan menurunkan tingkat mortalitas COVID-19, salah satunya adalah azitromisin. Azitromisin telah terbukti sebagai imunomodulator dan dapat mengurangi eksaserbasi pada penyakit saluran napas kronis. Azitromisin biasanya digunakan untuk infeksi saluran pernapasan akibat bakteri dan berpotensi mengobati atau mencegah koinfeksi SARS-CoV-2. Azitromisin juga telah terbukti sebagai imunomodulator dan dapat mengurangi eksaserbasi pada penyakit saluran napas kronis. Tidak hanya efikasi saja yang unggul, Azitromisin juga tersedia secara luas dan memiliki profil keamanan yang sangat baik, sehingga apabila terbukti efektif dalam pengobatan COVID-19 Azitromisin dapat diajukan sebagai pengobatan lini pertama untuk pasien dengan COVID-19. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efektivitas azitromisin dalam penatalaksanaan COVID-19. Metode yang digunakan penelitian ini merupakan Literature Review dengan desain Narrative Review. Berdasarkan hasil analisis dari 5 Literatur menunjukkan bahwa azitromisin memiliki potensi dalam menatalaksana SARS-CoV-2 dan memiliki mekanisme antivirus dan imunomodulator yang dapat berperan dalam menatalaksana COVID-19.

Kata kunci: Covid-19; SARS-CoV; Azitromisin.

PUBLISHED BY :

Fakultas Kedokteran
Universitas Muslim Indonesia

Address :

Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI)
Makassar, Sulawesi Selatan.

Email :

fmj@umi.ac.id

Phone :

+6282396131343 / +62 85242150099

Article history:

Received 01 Februari 2022

Received in revised form 05 Februari 2022

Accepted 20 Februari 2022

Available online 28 Februari 2022

licensed by [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).



ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) virus and can be transmitted from one human to another. On March 12, WHO declared that COVID-19 was becoming a pandemic. The first case of COVID-19 was found in China and has now spread to 221 other countries and territories. Compared to the other two types of coronavirus, SARS-CoV-2 has the ability to spread much faster and has a higher transmission rate. Although COVID-19 is reported to have a relatively low mortality rate, it is a very deadly disease especially in high-risk groups of patients. Research on several drugs has been and is being carried out to find effective treatments in curing and reducing the mortality rate of COVID-19, one of which is azithromycin. Azithromycin has been shown to be an immunomodulator and can reduce exacerbations in chronic airway disease. Azithromycin is commonly used for bacterial respiratory tract infections and has the potential to treat or prevent SARS-CoV-2 co-infection. Azithromycin has also been shown to be an immunomodulator and can reduce exacerbations in chronic airway disease. Not only is it of superior efficacy, Azithromycin is also widely available and has an excellent safety profile, so that if it is proven effective in the treatment of COVID-19 Azithromycin can be proposed as a first-line treatment for patients with COVID-19. The purpose of this study was to determine the effectiveness of azithromycin in the management of COVID-19. The method used in this study is a Literature Review with a Narrative Review design. Based on the results of the analysis of 5 literatures, it shows that azithromycin has potential in managing SARS-CoV-2 and has antiviral and immunomodulatory mechanisms that can play a role in managing COVID-19.

Keywords: Covid-19; SARS-CoV; azithromycin

PENDAHULUAN

Penyakit *Coronavirus* 2019 (COVID-19) hingga kini masih menjadi masalah kesehatan bagi seluruh negara di dunia, tidak terkecuali Indonesia.(1) COVID-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) dan dapat ditularkan dari manusia satu ke manusia yang lain.(1-2) Pada tanggal 12 Maret, WHO menyatakan bahwa COVID-19 menjadi pandemik. Kasus pertama COVID-19 ditemukan di China dan saat ini telah menyebar hingga 221 negara dan teritori lainnya.(3)

Dibandingkan dengan dua jenis coronavirus lainnya, SARS-CoV-2 memiliki kemampuan menyebar jauh lebih cepat dan memiliki tingkat penularan yang lebih tinggi.(4) Meskipun COVID-19 dilaporkan memiliki tingkat mortalitas yang relatif rendah, penyakit ini sangat mematikan khususnya pada kelompok pasien risiko tinggi.(5) Penelitian pada beberapa obat telah dan sedang dilakukan untuk mencari pengobatan yang efektif dalam menyembuhkan dan menurunkan tingkat mortalitas COVID-19, salah satunya adalah *azitromisin*.(6)

Azitromisin merupakan antibiotik spektrum luas golongan makrolida yang memiliki sifat anti-inflamasi. *Azitromisin* biasanya digunakan untuk infeksi saluran pernapasan akibat bakteri dan berpotensi mengobati atau mencegah koinfeksi SARS-CoV-2.(7) *Azitromisin* juga memiliki aktivitas anti-virus terhadap beberapa virus RNA.(8) *Azitromisin* telah terbukti efektif secara in vitro melawan virus seperti *Zika* dan *rhinovirus*, serta memiliki efek anti-virus di sel *epitel bronkus*.(9) *Azitromisin* juga telah terbukti sebagai imunomodulator dan dapat mengurangi eksaserbasi pada penyakit saluran napas kronis.(10) Tidak hanya efikasi saja yang unggul, *Azitromisin* juga tersedia secara luas dan memiliki profil keamanan yang sangat baik, sehingga apabila terbukti efektif dalam pengobatan

COVID-19 *Azitromisin* dapat diajukan sebagai pengobatan lini pertama untuk pasien dengan COVID-19.(6-7)

METODE

Penelitian ini merupakan *Literature Review* dengan desain *Narrative Review*.

HASIL

Jurnal yang didapat dari hasil pencarian dengan menggunakan kata kunci COVID-19 dan *Azitromisin* sebanyak 34 jurnal dan terdapat 5 jurnal yang dapat memenuhi persyaratan,yaitu:

No	Peneliti	Judul Penelitian	Metode	Sampel	Hasil
1.	Daniel Echevema-Esnal, Clara Martin-Ontiyuelo, Maria Eugenia Navarrete-Rouce	<i>Azitromisin</i> dalam pengobatan Covid-19	Metode yang digunakan merupakan uji acak terkendali, studi berupa <i>case reports</i>	Sampel yang digunakan adalah mendeskripsikan pasien COVID-19 yang berada di rumah sakit yang memiliki keluhan berat	Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa azitromisin memiliki kemampuan sebagai imunomodulator yang dapat mereduksi pelepasan sitokin-sitokin proinflamasi yang dipicu infeksi virus SARS-CoV-2 sehingga dapat mencegah terjadinya manifestasi klinis berat maupun sindrom pernapasan akut oleh infeksi COVID-19
2.	Franck Touret, Megali Gilles, Karine Barral, Antoine Nougairède	<i>Skrining in vitro</i> dari perpustakaan bahan kimia yang disetujui FDA mengungkapk an penghambat potensial replikasi SARS-CoV-2	Metode yang digunakan merupakan experimental laboratoris secara <i>in vitro</i>	Sampel yang digunakan terdiri dari 1.520 obat yang disetujui pada konsentrasi akhir 10 µM dari pemeriksaan perpustakaan kimia (PCL)	Hasil penelitian ini mengkonfirmasi efektivitas sifat antivirus azitromisin secara <i>in vitro</i> . Studi ini mengatakan bahwa secara <i>in vitro</i> , konsentrasi efektif 50% dan konsentrasi efektif 90% dari azitromisin dalam menghambat virus SARS-CoV-2 masing-masing sebesar 2.12 µM dan 8.65 µM, dengan periode inkubasi pascainfeksi selama 72 jam, menggunakan rasio virion terhadap sel pada kultur
3.	Violaine Guerin, Plerre Levy, Jean-Louis Thomas	<i>Azitromisin</i> dan <i>Hydroxychloroquine</i> Mempercepat Pemulihan Pasien Rawat	Metode yang digunakan adalah uji acak terkendali berupa studi	Sampel yang digunakan ialah 88 pasien yang dibagi menjadi 3 kelompok yaitu kelompok terapi azitromisin,	Hasil penelitian ini dikatakan bahwa sebanyak 91.2% pasien COVID-19 yang ditatalaksana dengan azitromisin menunjukan perbaikan klinis, dimana pada kelompok kontrol,

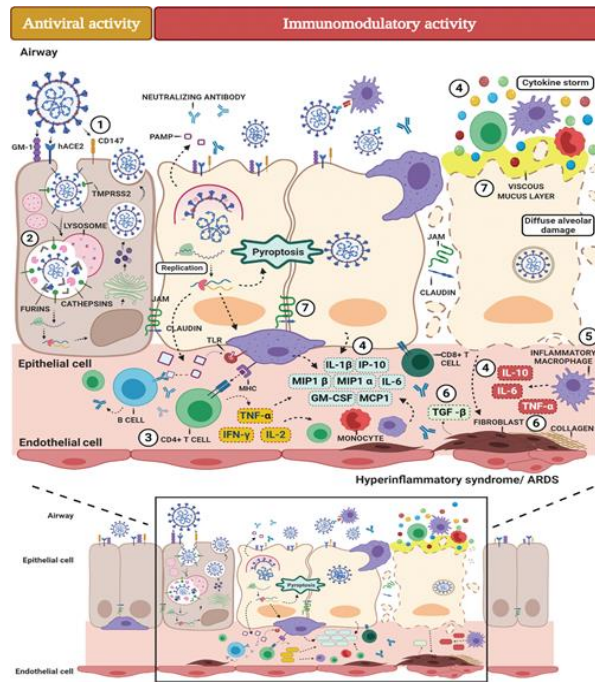
	Jalan dengan Covid-19 Ringan/ Sedang	observasional retrospektif	kelompok kombinasi <i>azitromisin</i> dengan <i>hidroksikloroquin</i> , dan kelompok terapi simptomatik tanpa pemberian terapi <i>azitromisin</i> maupun <i>hidroksikloroquin</i>	dengan terapi simptomatik tanpa pemberian <i>azitromisin</i> maupun <i>hidroksikloroquin</i> , hanya 88.2%, serta 90.0% pada kelompok terapi kombinasi <i>azitromisin</i> dan <i>hidroksikloroquin</i> . Selain itu, dikatakan bahwa durasi pemulihan kelompok yang diterapi dengan <i>azitromisin</i> secara signifikan lebih cepat dibandingkan kelompok yang hanya mendapat terapi simptomatik, dengan rata-rata durasi pemulihan 12.9 hari	
4.	Samia Arshad, Paul Kilgore, Zohra S. Chaudhry, Gordon Jacobsen	Pengobatan dengan <i>hydroxychloroquine</i> , <i>azithromycin</i> , dan kombinasi pada pasien yang dirawat di rumah sakit dengan Covid-19	Metode yang digunakan oleh peneliti ini adalah studi kohort retrospektif komparatif yang mengevaluasi hasil klinis dari semua pasien berturut-turut yang dirawat di <i>Henry Ford Health System</i> (HFHS)	Sampel yang digunakan ialah melibatkan 2.541 pasien terkonfirmasi positif COVID-19. Terdapat empat kelompok terapi, yaitu kelompok terapi kombinasi <i>azitromisin</i> + <i>hidroksikloroquin</i> , kelompok <i>azitromisin</i> , kelompok <i>hidroksikloroquin</i> , dan kelompok yang tidak mendapatkan keduanya	Hasil penelitian ini dikatakan bahwa angka mortalitas pada kelompok yang mendapatkan <i>azitromisin</i> sebesar 22.4%, sedangkan pada kelompok yang tidak mendapatkan <i>azitromisin</i> maupun <i>hidroksikloroquin</i> sebesar 26.4%. Akan tetapi, ditemukan bahwa angka mortalitas pada kelompok yang mendapat kombinasi <i>azitromisin</i> dan <i>hidroksikloroquin</i> , maupun kelompok yang hanya mendapat <i>hidroksikloroquin</i> , lebih rendah, masing-masing sebesar 20.1% dan 13.5%
5.	Eli S. Rosenber g, PhD	Asosiasi Pengobatan Dengan <i>Hydroxychloroquine</i> atau <i>Azithromycin</i> Dengan Kematian Di Rumah Sakit pada Pasien Dengan Covid-19 di Negara Bagian New York	Metode yang digunakan adalah analisis skunder pada pasien dengan COVID-19 di Negara bagian New York	Sampel yang digunakan adalah hasil analisis pasien rawat inap dengan hasil pemeriksaan laboratorium COVID-19 yang dikonfirmasi positif, dirawat di rumah sakit di wilayah metropolitan New York city	Hasil penelitian ini menyebutkan bahwa angka mortalitas pasien COVID-19 yang mendapatkan terapi <i>azitromisin</i> adalah yang terendah dibandingkan dengan kelompok terapi kombinasi <i>azitromisin</i> + <i>hidroksikloroquin</i> , 25.7%, kelompok terapi <i>hidroksikloroquin</i> 19.9%, maupun kelompok yang tidak menerima keduanya.

PEMBAHASAN

Pada jurnal 1, sebuah ulasan jurnal oleh Echeverria-Esnal et al, menyebutkan bahwa *azitromisin* memiliki potensi dalam menatalaksana SARS-CoV-2. Selain efek antibakteri, *azitromisin* diduga memiliki mekanisme antivirus dan imunomodulator yang dapat berperan dalam menatalaksana COVID-19. *Azitromisin* dapat meningkatkan kadar pH intrasel ketika terakumulasi di dalam sel karena *azitromisin* merupakan basa lemah. Peningkatan pH sel tersebut berpotensi dalam menghambat endositosis, mengganggu jaringan trans-Golgi, serta mengganggu fungsi protease lisosom (*cathepsins* atau *furins*) sehingga proses fusi virus SARS-CoV-2 dengan sel inang terhambat.(11)

Selain itu, azitromisin juga dapat mengganggu proses pelekatan virus SARS-CoV-2 dengan reseptor *angiotensin converting enzyme-2*, karena memiliki kemiripan dengan struktur ganglioside pada protein spike SARSCoV-2 yang berperan untuk berikatan dengan reseptor ACE2. *Azitromisin* juga diduga dapat mengganggu interaksi protein spike SARS-CoV-2 dengan protein CD147, serta menghambat ekspresi protein CD147.(11)

Dalam jurnal ini, juga disebutkan bahwa azitromisin memiliki kemampuan imunomodulator yang dapat mereduksi pelepasan sitokinsitokin proinflamasi yang dipicu infeksi virus SARS-CoV-2, seperti IL-1 β , IL6, IL-8, IL-12, IFN- γ , IP-10, TNF- α , dan GM-CSF. Sifat ini berpotensi dalam mencegah terjadinya manifestasi klinis berat maupun sindrom distress 54 pernapasan akut oleh infeksi COVID-19 yang diakibatkan oleh badai sitokin yang terjadi pascainfeksi COVID-19. *Azitromisin* juga diduga memiliki kemampuan antifibrotik yang menghambat *proliferasi fibroblas* sehingga dapat mengurangi proses kerusakan jaringan. Pada sel *epitel* saluran pernapasan, *azitromisin* juga memiliki peran dalam menstabilisasi membrane sel, mempererat tautan antar sel *epitel*, serta menurunkan produksi *secret mukosa*, sehingga dapat mengoptimalkan *system mucociliary clearance* dari saluran pernapasan.(11)



Gambar 1. Mekanisme potensial azitromisin dalam menatalaksana COVID-19.(11)

Pada jurnal 2, sebuah penelitian eksperimental oleh Touret et al, mengkonfirmasi efektivitas sifat antivirus *azitromisin* secara *in vitro*. Studi ini mengatakan bahwa secara *in vitro*, konsentrasi efektif 50% (50% *effective concentration*; EC50) dan konsentrasi efektif 90% (90% *effective concentration*; EC90) dari *azitromisin* dalam menghambat virus SARSCoV-2 masing-masing sebesar 2.12 μM dan 8.65 μM , dengan periode inkubasi pascainfeksi selama 72 jam, menggunakan rasio *virion* terhadap sel pada kultur (*multiplicity of infection*; MOI) 0.002.(12)

Studi ini merupakan penelitian eksperimental secara *in vitro* yang membandingkan efektivitas antivirus 15 jenis obat dalam menghambat pertumbuhan virus SARS-CoV-2 menggunakan kultur sel VeroE6, dengan *Remdesivir* sebagai kontrol positifnya yang memiliki EC50 sebesar 1.6 μM .(13) Efektivitas antivirus dari masing-masing agen ditentukan berdasarkan nilai konsentrasi efektif 50% (EC50) dan konsentrasi efektif 90% (EC90). Ditemukan bahwa *azitromisin* memiliki efektivitas antivirus yang paling tinggi (EC50 = 2.12 μM) diantara senyawa obat lainnya, diikuti dengan *Hydroxychloroquine* (EC50 = 4.17 μM) seperti yang disajikan pada Tabel 1.(12)

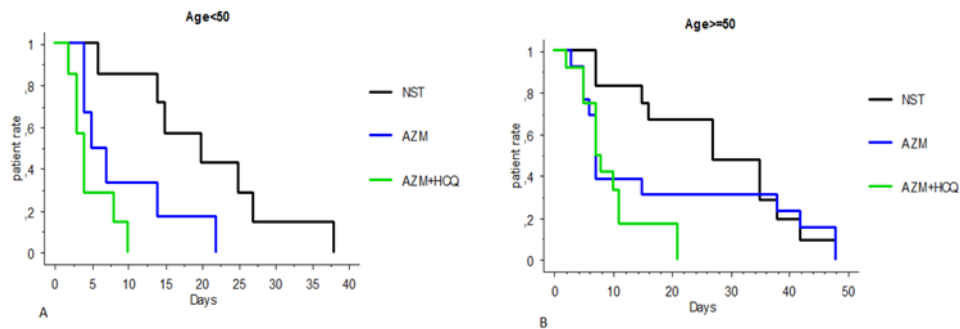
μM	EC50	EC90	CC50	SI
Azithromycine	2.12	8.65	> 40	> 19
Spiramycin	7.95	10.45	> 40	> 5
Omeprazole	17.06	38.01	> 40	> 2.35
Oxprenolol hydrochloride	20.22	> 40	> 40	> 2
Hydroxy-chloroquine	4.17	25.49	> 40	> 10
Clemizole hydrochloride	23.94	38.23	> 40	> 1.7
Alprostadil	5.39	62.40	> 40	> 7.4
Dolutegravir	22.04	42.81	> 40	> 1.8
Sulfadoxine	35.37	45.11	> 40	> 1.13
Opipramol dihydrochloride	5.05	5.97	> 40	> 7.9
Quinidine hydrochloride	5.11	> 40	> 40	> 7.8
Vonoprazan	38.58	41.01	> 40	> 1
Exemestane	7.51	9.86	> 40	5.3
Dyclonine hydrochloride	10.00	> 40	> 40	> 4
S Piperone	2.49	13.10	> 40	> 16
Arbidol	10.7	15.2	> 40 ^a	> 3.7
Remdesivir 7 exp	1.67 ± 0.59	2.53 ± 0.67	nd	nd

Tabel 1. Aktivitas antivirus dari senyawa obat potensial dalam menghambat pertumbuhan SARS-CoV-2 secara *in vitro* beserta kontrol (*Remdesivir*).⁽¹²⁾

Efektivitas *azitromisin* dalam menghambat pertumbuhan virus SARS-CoV-2 secara *in vitro* tersebut sejalan dengan efektivitas *azitromisin* dalam menatalaksana COVID-19 secara klinis, seperti yang ditemukan pada jurnal 3, oleh Guerin et al. Dikatakan bahwa sebanyak 91.2% pasien COVID-19 yang ditatalaksana dengan *azitromisin* menunjukkan perbaikan klinis, dimana pada kelompok kontrol, dengan terapi simptomatik tanpa pemberian *azitromisin* maupun *hidroksikloroquin*, hanya 88.2%, serta 90.0% pada kelompok terapi kombinasi *azitromisin* dan *hidroksikloroquin*. Selain itu, dikatakan bahwa durasi pemulihan kelompok yang diterapi dengan *azitromisin* secara signifikan lebih cepat dibandingkan kelompok yang hanya mendapat terapi simptomatik, dengan rata-rata durasi pemulihan 12.9 hari ($p < 0.0001$, survival $p < 0.007$). Pada kelompok yang hanya mendapat terapi simptomatik, rata-rata durasi pemulihan adalah 25.8 hari. Durasi pemulihan ditemukan lebih singkat pada kelompok yang menerima terapi kombinasi *azitromisin* dan *hidroksikloroquin*, dengan rata-rata durasi pemulihan selama 9.2 hari ($p < 0.0001$, survival $p < 0.0001$). Namun, secara statistik tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara kelompok *azitromisin* dan kelompok kombinasi *azitromisin* dan *hidroksikloroquin* (rata-rata durasi pemulihan $p = 0.26$, survival $p < 0.18$).⁽¹³⁾

Penelitian ini merupakan studi observasional retrospektif, dengan jumlah sampel 88 pasien, dengan menggunakan tiga jenis kelompok terapi, yaitu kelompok terapi *azitromisin*, kelompok terapi kombinasi *azitromisin* dan *hidroksikloroquin*, dan kelompok terapi simptomatik tanpa pemberian *azitromisin* maupun *hidroksikloroquin*. Keluaran utama dari penelitian ini

adalah pemulihan klinis (durasi antara onset gejala dengan hari terakhir munculnya gejala). Dosis *azitromisin* yang digunakan adalah 500 mg pada hari pertama, diikuti 250 mg pada empat hari berikutnya.(13)



Gambar 2. Kurva Kaplan-Meier perbandingan durasi pemulihan pada setiap kelompok terapi berdasarkan usia.(13)

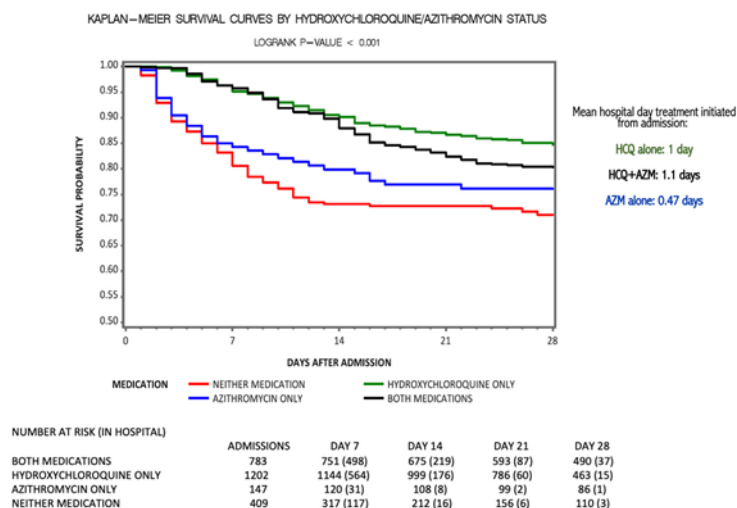
Namun, jurnal ini memiliki keterbatasan karena hanya merupakan studi observasional dengan jumlah sampel yang minimal. Dalam studi ini tidak dilakukan randomisasi maupun penyamaran ganda (*double blind*). (13)

Jurnal 4, studi observasional retrospektif oleh Arshad et al, juga menunjukkan manfaat pemberian *azitromisin* dalam menatalaksana pasien COVID-19, namun dengan keluaran utama yang berbeda berupa angka mortalitas selama perawatan di rumah sakit. Dikatakan bahwa angka mortalitas pada kelompok yang mendapatkan *azitromisin* sebesar 22.4%, sedangkan pada kelompok yang tidak mendapatkan *azitromisin* maupun *hidroksikloroquin* sebesar 26.4%. Akan tetapi, ditemukan bahwa angka mortalitas pada kelompok yang mendapat kombinasi *azitromisin* dan *hidroksikloroquin*, maupun kelompok yang hanya mendapat *hidroksikloroquin*, lebih rendah, masing-masing sebesar 20.1% dan 13.5% ($p < 0.001$). (14)

Jurnal ini merupakan studi observasional retrospektif yang melibatkan 2.541 pasien terkonfirmasi positif COVID-19. Terdapat tiga kelompok terapi, yaitu kelompok terapi kombinasi *azitromisin* + *hidroksikloroquin* ($n=783$), kelompok *azitromisin* ($n=147$), kelompok *hidroksikloroquin* ($n=1202$), dan kelompok yang tidak mendapatkan keduanya ($n=409$). Keluaran utamanya adalah untuk melihat angka mortalitas selama perawatan di rumah sakit pascapemberian empat kelompok terapi tersebut. 33 Dosis *azitromisin* yang digunakan adalah 500 mg satu kali sehari pada hari pertama, diikuti dengan 250 mg satu kali sehari pada empat hari berikutnya, sementara dosis *hidroksikloroquin* adalah 400 mg dua kali sehari dalam dua dosis pada hari pertama, diikuti 200 mg dua kali sehari pada empat hari setelahnya. (14)

Meskipun pada jurnal 4 disebutkan bahwa angka mortalitas pada kelompok terapi *azitromisin* (22.4%) lebih rendah dibandingkan kelompok yang tidak mendapatkan *azitromisin*

maupun *hidroksikloroquin* (26.4%), angka hazard kumulatif pada kelompok *azitromisin* merupakan yang tertinggi dibanding kelompok terapi *hidroksikloroquin* maupun kombinasi *azitromisin* dan *hidroksikloroquin*. Disebutkan juga bahwa pemberian kombinasi *azitromisin*+*hidroksikloroquin* menurunkan angka *mortality hazard ratio* hingga 71% ($p<0.001$).⁽¹⁴⁾



Gambar 3. Kurva kesintasan Kaplan-Meier pada kelompok terapi.⁽¹⁴⁾

Kelebihan dari jurnal ini adalah melibatkan jumlah sampel yang besar. Namun, kekurangannya adalah jurnal ini merupakan studi observasi retrospektif, tanpa randomisasi maupun penyamaran.⁽¹⁴⁾

Jurnal 5, studi observasional retrospektif lainnya oleh Rosenberg et al, yang melibatkan 1438 pasien COVID-19 ini menyebutkan bahwa angka mortalitas pasien COVID-19 yang mendapatkan terapi *azitromisin* adalah yang terendah ($n = 21, 10.0\% [95\% CI, 5.9\%-14.0\%]$) dibandingkan dengan kelompok terapi kombinasi *azitromisin + hidroksikloroquin* ($n = 189, 25.7\% [95\% CI, 22.3\%-28.9\%]$), kelompok terapi *hidroksikloroquin* ($n = 54, 19.9\% [95\% CI, 15.2\%-24.7\%]$), maupun kelompok yang tidak menerima keduanya ($n = 28, 12.7\% [95\% CI, 8.3\%-17.1\%]$).⁽¹⁵⁾

Namun demikian, setelah dilakukan penyesuaian analisis terhadap demografi, jenis rumah sakit, *komorbid* bawaan, dan tingkat keparahan penyakit, secara statistik tidak ditemukan perbedaan bermakna antara pasien yang menerima *azitromisin* (*adjusted HR*, 0.56 [95% CI, 0.26-1.21]), *hidroksikloroquin* (*adjusted HR*, 1.08 [95% CI, 0.63-1.85]), kombinasi *azitromisin* dan *hidroksikloroquin* (*adjusted HR*, 1.35 [95% CI, 0.76-2.40]), dibandingkan dengan kelompok yang tidak menerima keduanya terhadap angka mortalitas selama perawatan di rumah sakit.⁽¹⁵⁾

Studi ini merupakan studi observasional retrospektif, melibatkan 1438 pasien. Terdapat empat kelompok terapi, yaitu kelompok terapi kombinasi *azitromisin + hidroksikloroquin* (n=735), kelompok *azitromisin* (n=211), kelompok *hidroksikloroquin* (n=271), dan kelompok yang tidak mendapatkan keduanya (n=221). Median usia dari empat kelompok terapi tersebut serupa, yaitu 61.4 tahun pada kelompok terapi kombinasi *azitromisin + hidroksikloroquin*, 65.5 tahun pada kelompok *azitromisin*, 61.4 kelompok *hidroksikloroquin*, dan 62.5 kelompok yang tidak mendapatkan keduanya.(15)

Keluaran utama dari studi ini adalah angka mortalitas selama perawatan di rumah sakit. Selain itu studi ini juga memiliki keluaran sekunder berupa angka kejadian henti jantung dan penemuan hasil elektrokardiografi (EKG) abnormal (aritmia atau pemanjangan interval QT).(15)

Di jurnal ini, ditemukan juga bahwa angka kejadian henti jantung dan penemuan hasil EKG abnormal paling rendah pada kelompok terapi *azitromisin*, masing-masing 6.2% dan 16.1%, dibandingkan pada kelompok terapi kombinasi *azitromisin+hidroksikloroquin* (15.5% dan 27.1%), maupun *hidroksikloroquin* (13.7% dan 27.3%).(12)

Kelebihan dari jurnal ini adalah studi observasional retrospektif ini melibatkan jumlah sampel yang besar, dan dilakukan randomisasi dalam pemilihan sampel dari 25 rumah sakit di New York. Selain itu, pada penelitian ini juga diteliti keluaran sekunder terkait efek samping penggunaan *azitromisin* maupun *hidroksikloroquin* berupa kejadian henti jantung dan penemuan hasil EKG abnormal. Namun, kekurangan dari penelitian ini adalah bukan merupakan penelitian randomisasi acak terkendali, sehingga efikasi penggunaan *azitromisin* dalam menatalaksana COVID-19 tidak dapat sepenuhnya dipastikan.(15)

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan beberapa studi tentang efektivitas pemberian terapi *azitromisin* dalam penatalaksanaan pasien COVID-19, dapat disimpulkan bahwa *Azitromisin* terbukti efektif dalam mengatasi virus SARS-CoV-2, karena *Azitromisin* memiliki kemampuan imunomodulator yang dapat mereduksi pelepasan sitokin-sitokin proinflamasi yang dipicu infeksi virus SARS-CoV-2. Pemberian *azitromisin* dosis 500 mg satu kali sehari pada hari pertama, diikuti 250 mg satu kali sehari pada empat hari berikutnya, dapat mempersingkat durasi pemulihan pasien COVID-19 dan dapat menurunkan angka mortalitas selama perawatan di rumah sakit. Efektivitas pemberian terapi *azitromisin* secara klinis baik ketika dikombinasikan dengan pemberian terapi *hidroksikloroquin*, baik dalam mempersingkat durasi pemulihan maupun menurunkan angka mortalitas selama perawatan. Akan tetapi jika dikombinasikan dapat menimbulkan efek samping dan meningkatkan angka kejadian henti jantung dan penemuan hasil EKG abnormal. Untuk menghindari itu, maka lebih baik *azitromisin* hanya dikonsumsi tanpa adanya kombinasi dengan obat lainnya untuk menghindari adanya efek samping tersebut. Dibutuhkan studi uji

acak terkendali dengan jumlah sampel yang besar untuk mengevaluasi efektivitas pemberian terapi azitromisin dalam menatalaksana pasien COVID-19. Sebaiknya diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis yang tepat dan lama penggunaan pada pemberian azitromisin terhadap pasien COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Setiadi AP, Wibowo YI, Halim SV, Brata C, Presley B, Setiawan E. Tata Laksana Terapi Pasien dengan COVID-19: Sebuah Kajian Naratif. *Indones J Clin Pharm.* 2020;9(1):70–94.
2. *World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it.* 2020;
3. Ghebreyesus TA. *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020.* *World Health Organ.* 2020;11.
4. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. *Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein.* *Cell.* 2020;
5. Wang T, Du Z, Zhu F, Cao Z, An Y, Gao Y, et al. *Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19.* *The Lancet.* 2020;395(10228):e52.
6. Oldenburg CE, Doan T. *Azithromycin for severe COVID-19.* *The Lancet.* 2020;
7. Parra-Lara LG, Martínez-Arboleda JJ, Rosso F. *Azithromycin and SARS-CoV-2 infection: where we are now and where we are going.* *J Glob Antimicrob Resist.* 2020;
8. Donsu YC, Hasmono D. *Tinjauan Azitromisin Pada Penyakit Virus Korona 2019 (COVID-19).* *Pharmacon J Farm Indones.* 2020;17(2):133–47.
9. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H, et al. *Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini.* *J Penyakit Dalam Indones.* 2020;7(1):45.
10. Hidayah N, Haryavany D. *Efektivitas Azitromisin Sebagai Terapi Covid-19 Effectiveness of Azithromycin As Therapy Covid-19.* 2022;7(1):49–56.
11. Echeverría-Esnal D, Martín-Ontiyuelo C, Navarrete-Rouco ME, De-Antonio Cuscó M, Ferrández O, Horcajada JP, et al. *Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review.* *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2020 Aug 27;
12. Touret F, Gilles M, Barral K, Nougairède A, van Helden J, Decroly E, et al. *In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication.* *Sci Rep.* 2020 Aug 4;10(1):13093.
13. Guérin V, Lévy P, Thomas J-L, Lardenois T, Lacrosse P, Sarrazin E, et al. *Azithromycin and Hydroxychloroquine Accelerate Recovery of Outpatients with Mild/Moderate COVID-19.* *Asian J Med Health.* 2020 Jul 15;45–55.
14. Arshad S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsen G, Wang DD, Huitsing K, et al. *Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19.* *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2020 Aug;97:396–403.
15. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. *Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State.* *JAMA.* 2020 Jun 23;323(24):2493–502.