

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Covid-19**

##### **2.1.1 Definisi Covid-19**

Coronaviruses (CoVs) adalah keluarga besar virus yang beragam secara fenotip dan genotip. CoVs adalah virus dengan keluarga *Coronaviridae* Subfamili *Orthocoronavirinae* yang dapat menyebabkan penyakit pada burung, mamalia dan manusia. Gejala COVID-19 dilaporkan berkisar dari ringan sampai parah yang dapat menyebabkan kematian. Asal usul genom SARS-CoV-2 telah dikaitkan dengan kelelawar yang serupa dengan SARS-CoV-1 dan virus MERS-CoV. SARS-CoV2 berasal dari keluarga beta coronavirus (Ardhany, S.D., dkk, (2019)).

Coronavirus termasuk virus yang menyerang saluran pernapasan. Virus yang berhubungan dengan infeksi pada saluran pernapasan akan menggunakan sel apitel dan mukosa saluran napas sebagai target awal dan menyebabkan infeksi pada saluran pernapasan atau kerusakan organ. Virus corona merupakan virus RNA rantai tunggal dan rantai positif yang masuk keluarga *Coronaviridae* yang di bagi menjadi subfamily menurut serotip dan genotip karakteristik. *Coronavirus* mempunyai sampul (*enveloped*), dengan partikel bulat dan sering kali berbentuk pleomorfik (Levani, Y., dkk, 2021).

Coronavirus disease 2019 Covid-19 atau yang sebelumnya disebut SARS-CoV2. Covid-19 pada manusia menyerang saluran pernapasan khususnya pada sel yang melapisi alveoli. Covid-19 mempunyai glikoprotein pada *enveloped spike* atau protein S. Untuk dapat meninfeksi “manusia” protein S virus akan berikatan dengan reseptor ACE2 pada plasma membrane sel tubuh manusia. Di dalam sel, virus ini akan menduplikasi materi genetik dan protein yang dibutuhkan dan akan membentuk virion baru di permukaan sel. Sama halnya SARS-CoV setelah masuk ke dalam sel selanjutnya virus ini akan mengeluarkan genom RNA ke dalam sitoplasma dan golgi sel kemudian akan ditranslasikan membentuk dua lipoprotein dan protein struktural untuk dapat bereplikasi (Levani, Y., dkk, 2021).

### 2.1.2 Virologi

Virus SARS-CoV-2 secara genetik mirip dengan SARS Coronavirus tahun 2002 (SARSCoV-1). Ada banyak sekali coronavirus yang menyebabkan flu biasa. Virus korona ini dapat menjadi infeksi ketika mereka mencapai tempat yang menyediakan lingkungan seluler yang memadai dan virus dapat berkembang dan memperoleh serangkaian mutasi genetik yang menguntungkan. Mutasi ini kemudian dapat memungkinkan virus untuk lintas spesies dan menginfeksi dan berkembang di dalam inang manusia secara efektif. Partikel virus disebut virion. Setelah urutan dan evolusi analisis filogenetik, SARS-CoV-2 dianggap sebagai anggota  $\beta$ -CoVs. Termasuk genus dari sub-keluarga Coronavirinae, keluarga Coronaviridae dan ordo Nidovirales. Keluarga CoV adalah kelas virus RNA singlestranded enveloped, positive-sense yang memiliki jangkauan luas. Virus-virus ini dapat menyebabkan penyakit pernapasan, enterik, hati, dan neurologis. Pada manusia, CoV terutama menyebabkan infeksi saluran pernapasan. Infeksi saluran pernapasan oleh virus berkembang menjadi sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) juga dapat mengubah lipid yang terlibat dalam proses inflamasi (Ardhany, S.D., dkk., 2020).

Infeksi CoV pada manusia disebabkan oleh  $\alpha$ - dan  $\beta$ -CoVs. Coronavirus SARS (SARS-CoV) dan MERS coronavirus (MERS-CoV) adalah anggota  $\beta$ -CoVs. Analisis filogenetik menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 berbagi 79,5% dan identitas urutan 50% untuk SARS-CoV dan MERS-CoV. SARS-CoV dan MERS-CoV membentuk partikel bulat yang terdiri dari empat protein struktural. Protein Spike (S) adalah antigen utama yang disajikan di permukaan SARS-CoV-2. Protein S membentuk homotrimer trans membran yang menonjol dari permukaan virus untuk menempel pada reseptor seluler inang ACE2 melalui reseptor binding domain (RBD) di S1 subunit, diikuti dengan fusi subunit S2 ke membran sel. Subunit S1 bertanggung jawab untuk mengikat ke reseptor permukaan sel ACE2 dan subunit S2 virus yang bertanggung jawab fusi ke membran sel. Envelope glycoprotein spike (S) membentuk lapisan glikoprotein yang menonjol dari amplop. Dua transmembran tambahan glikoprotein tergabung dalam virion: amplop (E) dan membran (M). Di dalam amplop virus berada di nukleokapsid heliks, yang terdiri dari virus positifsense Genom RNA ((+) RNA) yang dienkapsidasi oleh protein nukleokapsid (N). Protein membran (M) menentukan bentuk selubung virus dan membentuk pengatur pusat n-CoV. Protein E

berinteraksi dengan protein M untuk membentuk selubung virus. Tonjolan besar protein S dari selubung virus membentuk seperti mahkota. Protein S adalah penentu penting dari kisaran inang virus, tropisme jaringan, dan penginduksi utama respon imun host (Ardhany, S.D., dkk, 2020).

Protein struktural yang dikodekan adalah Spike Glycoprotein (S) yang terdiri dari tiga S1-S2 heterodimer yang berikatan dengan reseptor enzim pengonversi angiotensin 2 (ACE2) pada tipe II pneumocyte. Masuknya SARS-CoV-2 ke dalam pneumocyte tipe II melalui endositosis dan kemudian berkembang biak di sitoplasma. Subunit S2 mengandung peptida fusi yang merupakan kunci masuknya virus ke dalam sel. Kapasitas protein S1 untuk mengikat ke sel berada di domain terminal-C sel. Tropisme dan masuknya Coronavirus tergantung pada interaksi antara protein S dan reseptor sel inang. Diketahui bahwa SARS-CoV memasuki sel inang dengan melibatkan enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2). Studi menunjukkan bahwa infeksi virus SARS-CoV sangat ditentukan oleh interaksi antara S protein dan ACE2. Oleh karena itu, ACE2 memiliki hubungan yang penting dalam tingkat keparahan infeksi SARS-COV-2 dan sejauh mana cedera paru yang dialami (Ardhany,S.D., dkk, 2020).

### 2.1.3 Patogenesis

Faktor virus dengan respon imun menentukan keparahan dari infeksi Covid-19 ini. Efek sitopatik virus dan kemampuannya dalam mengalahkan respon imun merupakan faktor keparahan infeksi virus. Sistem imun yang tidak kuat dalam merespon infeksi juga menentukan tingkat keparahan, di sisi lain respon imun yang berlebihan juga ikut andil dalam kerusakan jaringan. Saat virus masuk ke dalam sel selanjutnya antigen virus akan dipresentasikan ke *Antigen Presentation Cell* (APC) (Levani, Y., dkk, 2021).

Partikel virion memasuki sel inang melalui pengikatan ACE2. Selanjutnya, genom (ss RNA) terikat pada ribosomes, menghasilkan terjemahan dari 2 co-terminal dan polyprotein besar yang diproses lebih lanjut oleh enzim proteolitik/proteolisis. Selama infeksi virus, sel T dan sitokin memainkan peran penting dalam perkembangan penyakit. Secara evolusioner melestarikan reseptor pengenalan pola bawaan (PRRs) mengenali molekul yang terkait dengan patogen, atau dilepaskan oleh sel yang rusak ditemukan terlibat dalam

modulasi bawaan dan respon imun adaptif terhadap infeksi SARS-CoV2. Selain sel T, antibodi humoral telah dilaporkan berperan penting dalam infeksi yang disebabkan oleh CoV. Replikasi virus terjadi di epitel mukosa saluran pernapasan bagian atas (rongga hidung dan faring), selain itu, proliferasi terjadi di saluran pernapasan bagian bawah dan mukosa gastrointestinal yang menyebabkan viremia ringan. Mekanisme molekuler dari pengikatan virus masuk, multiplikasi dan patogenesis sedang dijelaskan dengan subunit S1 virus, lonjakan protein (S) yang menunjukkan indikasi awal pengikatan ACE2 sebagai reseptor dan subunit S2 (Ardhany, S.D., dkk, 2020).

Pada tahap 1: Keadaan tanpa gejala (awal 1 - 2 hari setelah infeksi) Virus SARS-CoV-2 yang dihirup kemungkinan mengikat sel epitel di rongga hidung dan mulai berreplikasi. ACE2 adalah reseptor utama untuk SARS-CoV2 dan SARS-CoV.

Tahap 2: Jalan napas atas dan melakukan respons jalan napas (beberapa hari ke depan). Virus menyebar dan bermigrasi ke saluran pernapasan dan respons imun bawaan yang kuat dipicu. Menentukan inang respon imun bawaan mungkin membaik prediksi pada perjalanan penyakit selanjutnya dan perlu pemantauan yang lebih agresif.

Tahap 3: Hipoksia, infiltrat dan perkembangan menjadi ARDS. Virus sekarang mencapai pertukaran gas unit paru-paru dan menginfeksi sel tipe II alveolar. Baik SARS-CoV dan influenza lebih memilih tipe infeksi sel II dibandingkan dengan sel tipe I. Unit alveolar yang terinfeksi cenderung perifer dan subpleural. SARS-CoV menyebar dalam sel tipe II, sejumlah besar partikel virus dilepaskan, dan sel-sel menjalani apoptosis dan mati (Ardhany, S.D., dkk, 2020).

Pasien konfirmasi positif Covid-19 dengan gejala klinis ringan menunjukkan respon imun didapatkan peningkatan sel T terutama CD8 pada hari ke 7-9, selain itu ditemukan T helper folikular dan Antibody Secreting Cells (ASCs). Pada hari ke 7 hingga hari ke 20, ditemukan peningkatan IgM/IgG secara progresif. Jika dibandingkan dengan kontrol sehat, jumlah monosit CD14+ dan CD16+ mengalami penurunan. Namun pada orang konfirmasi positif Covid-19 dengan tanda dan gejala yang ringan tidak ditemukan peningkatan kemokin dan sitokin proinflamasi. (Levani, Y., dkk, 2021)

Pada pasien konfirmasi positif Covid-19 dengan gejala klinis berat memberikan hasil profil imunologi yang berbeda dengan klinis ringan. Pada kasus klinis berat ditemukan hitung limfosit yang rendah, serta hasil monosit,

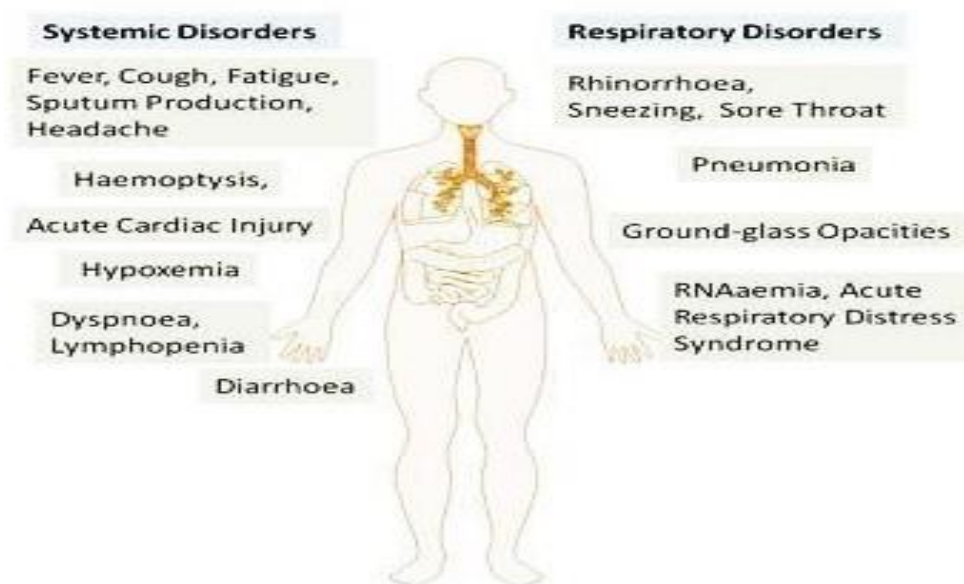
basofil, dan eosinofil lebih rendah pada pasien Covid-19 dengan klinis berat. Terdapat pula peningkatan mediator proinflamasi (TNF- $\alpha$ , IL 1, IL6 dan IL 8) namun pada sel T helper, T supresor dan T regulator mengalami penurunan pada kasus Covid-19 klinis berat. Pasien Covid-19 yang mengalami *Acute Distress Respiratory Syndrome* (ARDS) juga ditemukan sel T CD4 dan CD 8 mengalami penurunan, limfosit CD 4 dan CD8 mengalami hiperaktivasi (Levani, Y., dkk, 2021).

Hasil patologis dari SARS dan COVID-19 adalah kerusakan alveoli. Silia pada sel saluran napas dan mikrovili pada sel tipe II mungkin menjadi penting untuk memfasilitasi masuknya virus. ARDS merupakan salah satu penyebab kematian pada kasus Covid-19 yang diakibatkan oleh peningkatan mediator proinflamasi (badai sitokin) yang tidak terkontrol. Hal itu akan mengakibatkan kerusakan paru dan terbentuknya jaringan fibrosis sehingga dapat terjadi kegagalan fungsi (Ardhany, S.D., dkk, 2020).

#### **2.1.4 Gejala**

Gejala infeksi COVID-19 muncul setelah inkubasi sekitar 5 hari dan tergantung pada usia pasien dan status sistem kekebalan tubuh pasien. Masa inkubasi COVID-19 rata-rata 5-6 hari dengan masa inkubasi terpanjang 14 hari. Pada infeksi gejala COVID-19, gambaran klinisnya dapat berkisar dari gejala ringan hingga kritis. Gambaran klinis pada kebanyakan pasien adalah gejala ringan yang mirip dengan flu seperti demam, batuk, dan mialgia tetapi pada sekitar seperempat kasus, virus menyebabkan gangguan pernapasan akut yang membutuhkan perawatan di rumah sakit dan perawatan dalam intensive care unit (ICU) untuk kasus yang parah. Titik pemantauan utama untuk penyakit ini adalah suhu tubuh. Namun, demam bukanlah indikator untuk diagnosis COVID-19 dan perlunya memperhatikan gejala selain demam. SARS-CoV-2 tidak hanya dapat memengaruhi sistem pernapasan, demam, batuk, dispnea atau pneumonia berat dan limfopenia, tapi bisa juga menyebabkan gejala klinis lain seperti lesu, nyeri otot, sakit kepala, manifestasi neurologis atau gejala gastrointestinal seperti diare. Namun, ada fitur abnormal seperti RNAemia, respon akut sindrom distress spiratory, cedera jantung akut, dan kejadian opacities grand-glass yang menyebabkan kematian. Selain itu, pasien terinfeksi COVID-19 menunjukkan diare dengan persentase rendah. Penting untuk dicatat bahwa ada kesamaan

dalam gejala antara COVID-19 dan betacoronavirus sebelumnya seperti demam, batuk, dispnea, dan opasitas bilateral *ground-glass* pada CT scan dada seperti yang terlihat pada Gambar 2.1. Namun, COVID-19 menunjukkan beberapa fitur klinis unik penargetan jalan napas bawah seperti rhinorrhoea, bersin, dan sakit tenggorokan. Tingkat keparahan penyakit ini disebabkan oleh kerusakan alveolar masif, dengan gagal napas dan selanjutnya kematian. Di sisi lain, ada laporan kasus tanpa gejala yang jelas. Infeksi asimtomatik/tanpa adanya gejala terjadi saat masa inkubasi. Mayoritas dari kasus tanpa gejala mungkin tidak menyadari penyakit mereka dan oleh karena itu tidak mengisolasi diri atau mencari pengobatan, akibatnya tanpa disadari menularkan virus ke orang lain. Secara klinis gejala infeksi yang timbul lebih ringan pada anak-anak, dan banyak penelitian telah melaporkan anak-anak dengan tanpa gejala (Ardhany, S. D, dkk. 2020).



**Gambar 2.1.** Gangguan sistemik dan pernapasan yang disebabkan oleh infeksi COVID-19 (Ardhany, S.D, dkk. 2020)

### 2.1.5 Faktor Resiko

Insiden infeksi SARS-CoV-2 di Indonesia terlihat paling sering pada pasien pria dewasa dengan usia rata-rata pasien adalah antara 34-59 tahun. Berdasarkan tinjauan data yang tersedia dalam database publik, faktor resiko kesakitan dan kematian telah ditemukan meningkat pada individu yang lebih tua (Lansia). Dalam banyak kasus, kelompok usia lebih dari 60 tahun lebih berisiko tinggi dibandingkan dengan kelompok usia lain. Lansia dan mereka yang

memiliki penyakit kronis yang mendasar seperti hipertensi, penyakit paru obstruktif kronis, diabetes, dan penyakit kardiovaskular akan berkembang dengan cepat menjadi sindrom gangguan pernapasan akut, syok septik, asidosis metabolik yang sulit diperbaiki dan disfungsi koagulasi, bahkan menyebabkan kematian (Ardhany,S.D.,dkk.2020).

Anak-anak mungkin lebih rendah kemungkinan terinfeksi atau, jika terinfeksi, manifestasi lebih ringan dari orang dewasa. Wanita hamil lebih mudah terkena penyakit pernafasan yang berhubungan dengan peningkatan morbiditas infeksi. Pasien COVID-19 mengalami peningkatan angiotensin II dibandingkan dengan orang yang sehat. Obesitas, polusi udara, dan merokok juga merupakan factor risiko terkait yang mendasari keterkaitan dengan RAS di SARS-CoV-2. Maka dari itu Laki-laki perokok aktif adalah faktor risiko dari infeksi Covid-19 ditambah yang sudah ada penyakit bawaan seperti diabetes mellitus, hipertensi dan penyakit kardiovaskular ( perokok, diabetes mellitus, serta hipertensi ) terdapat peningkatan pada reseptor ACE2. Polusi udara melalui interferensi NO<sub>2</sub> meningkatkan aktivitas ACE. Sementara itu, nikotin memiliki efek ganda pada RAS. Jaringan adipose mensintesis kelebihan angiotensin II, sehingga kombinasi dari suatu angiotensin II, sehingga kombinasi dari suatu Antagonis AT1R dengan ACEI untuk blokade RAS yang lebih lengkap mungkin merupakan strategi terapi yang layak secara rasional pada pasien COVID-19 yang mengalami obesitas. Dalam konteks ini, penggunaan ACEI atau ARB berpotensi berkontribusi dalam peningkatan hasil klinis pasien COVID-19. Menurut Centers for Disease Control and Prevention (CDC), faktor risiko yang paling penting adalah kontak langsung dengan penderita Covid-19. Baik itu tinggal serumah, atau memiliki riwayat berpergian ke tempat pandemik (Ardhany,S.D.,dkk.2020).

#### **2.1.6 Pilihan Terapi**

Disaat ini, tidak ada obat antivirus khusus atau vaksin terhadap COVID-19. Semua perawatan mendukung untuk mengobati gejala. Meskipun fakta bahwa perawatan anti inflamasi dan antivirus telah digunakan, tidak ada obat antivirus tertentu yang telah dikonfirmasi efektif.

Langkah-langkah yang harus diterapkan :

- a. Memastikan isolasi yang memadai untuk mencegah penularan ke kontak lain, pasien dan petugas kesehatan.

- b. Penyakit ringan harus ditangani di rumah dengan konseling tentang tanda-tanda bahaya.

Prinsipnya adalah menjaga hidrasi dan nutrisi serta mengendalikan demam dan batuk. Satu-satunya opsi yang tersedia adalah menggunakan obat antivirus spektrum luas.

## 2.2 Antibiotik Azitromisin

### 2.2.1 Definisi Antibiotik Azitromisin

Azitromisin merupakan antibiotic makrolida yang dapat mencegah infeksi pernafasan parah pada pasien pneumonia (Bacharier *et al.*, 2015). Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa azitromisin dapat mencegah replikasi virus influenza H1N1 dan virus zika serta memiliki efek imunomodulator dan antiinflamasi pada penyakit pernafasan (Bosseboeuf *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2018; Tran *et al.*, 2019). Studi Gautret *et al.*, 2020). Efek samping azitromisin untuk indikasi saat ini yaitu pemanjangan interval QT sehingga perlu diperhatikan kondisi pasien (Nguyen *et al.*, 2020). Tujuan dari tinjauan ini untuk mendeskripsikan potensi mekanisme aksi dan efektivitas zitromisin pada pengobatan pasien COVID-19.

Untuk membantu menentukan validitas dari temuan klinis awal ini penting untuk dipahami Azitromisin menunjukkan sifat antivirus *in vitro* dan *in vivo* dan aktivitas Azitromisin. Azitromisin adalah antibiotic makrolida berspektrum luas yang digunakan untuk pengobatan infeksi bakteri, saluran pernafasan, enteric dan genitourinary dan memiliki profil keamanan yang aman. Azitromisin diindikasikan untuk infeksi saluran pernafasan seperti bronkitias dan pneumonia. Konsentrasi minimum untuk azitromisin sebagian besar terhadap bakteri pathogen adalah  $\leq 2.0$  mg/L (2.67  $\mu$ M). Kerja Azitrmoisin sebagai mekanisme antibakteri adalah pengikat ke 23S rRNA dari 50S subunit ribosom mikroorganisme, menghambat sintesis protein bakteri, dan menghambat perakitan 50S subunit ribosom. Azitromisin tidak disetujui untuk terapi antivirus tetapi telah disetujui untuk dipelajari secara *in vitro* dan dalam uji klinis untuk melawan beberapa virus (Damle, B *et al.*, 2020).

Bukti klinis tentang efek antibakteri pada pneumonia yang didapat dari *community acquired pneumonia* (CAP) serta tindakan immonomodulasi dan antivirus sebagai alasan daalm penggunaan azitromisin pada pasien COVID-19.



### 2.2.2 Peran Potensial Azitromisin pada Covid-19

Memperkuat bukti keefektifan Azitromisin menyangkut perannya sebagai obat antibakteri. Meski tidak ada bukti langsung keefektifan azitromisin pada pasien COVID-19. Beberapa badan ilmiah telah menyarankan sifat azitromisin tetap berguna secara klinis dalam pengobatan *community acquired pneumonia* (CAP) yang terjadi pada pasien COVID-19. Tidak semua pedoman pengobatan menyetujui penggunaan azitromisin di *community acquired pneumonia* (CAP) (Sultan, J., *et al* 2020).

#### a. Efek Antibakteri Azitromisin pada CAP

Azitromisin memberikan cakupan tambahan dari bakteri patogen pernapasan atas yang berpotensi berperan dalam infeksi sekunder. Terapi ini berfungsi sebagai jaringan pengaman terhadap kegagalan klinis bakteri CAP (Eljaay *et al.*, 2017). Pada kebanyakan pasien dengan dugaan atau konfirmasi SARS-CoV-2, kerusakan paru-paru berkorelasi dengan tingkat keparahan infeksi virus. Antibiotic makrolida direkomendasikan sebagai terapi lini pertama dalam kombinasi  $\beta$ -laktam pada pasien CAP dengan COVID-19 (Donsu, Y.C., & Hasmono, D., 2020).

Mekanisme tepatnya tidak diketahui, namun berbagai mekanisme telah diusulkan untuk sifat antivirus yang diduga diamati dengan azitromisin. Pematangan dan fungsi endododom membutuhkan lingkungan yang asam. Azitromisin adalah basah lemah dan secara sempurna terakumulasi secara intraseluler di vesikel dan lisosom sehingga membatasi replikasi virus. Lingkungan asam juga diperlukan untuk terbukanya selubung virus seperti influenza dan HIV dan mekanisme serupa juga dapat terjadi untuk virus corona juga yang menyelimuti (Damle, B *et al.*, 2020).

Efek antivirus yang diduga dari azitromisin dapat juga dimediasi oleh amplifikasi global dari tanggapan antivirus yang dimediasi jalur interferon (IFN). Data menunjukkan kemampuan bahwa azitromisin memiliki ekstensi kemampun untuk menginduksi reseptor pengenalan pola, IFNs dan gen yang distimulasi IFN, yang mengarah pada pengurangan replikasi virus. Selain itu, azitromisin langsung bekerja pada sel epitel bronkial untuk mempertahankan fungsinya dan mengurangi sekresi lender untuk memudahkan fungsi paru-paru (Damle, B *et al.*, 2020).

Pasien yang diduga atau dikonfirmasi infeksi SARS-CoV-2, kerusakan paru-paru berkorelasi dengan tingkat keparahan infeksi virus namun koinfeksi bakteri telah dilaporkan pada beberapa pasien yang terkena Pneumonia COVID-19. Dengan demikian beberapa pedoman telah diadaptasi dengan tema COVID-19 untuk mempromosikan penggunaan antibiotik yang tepat dan menggambarkan peran obat tersebut termasuk azitromisin pada pasien COVID-19 (Sultan, J., *et al.*, 2020).

Institute kesehatan Inggris dan *Institut for Health and Care Excellence* (NICE) telah mengembangkan pedoman yang mengarah untuk meningkatkan persepsi antibiotik pasien bersamaan dengan bakteri CAP atau pneumonia yang didapat di rumah sakit. Jika tidak ada koinfeksi bakteri, terapi antibiotik dikontraindikasikan untuk pneumonia COVID-19, karena tidak akan efektif, mengingat etiologi virusnya. Oleh karena itu menurut NICE penggunaan antibiotik harus dibatasi hanya pada situasi dicurigai adanya infeksi bakteri paru atau terkonfirmasi. Proses pengambilan keputusan antibiotik harus didasarkan pada uji klinis, seperti tes mikrobiologi, scan dada, tes darah lengkap, tes urine untuk antigen legionella dan pneumokokus. Meskipun dalam tinjauan sistematis ditemukan bahwa kemajuan klinis dan jumlah efek samping azitromisin tidak berbeda dengan dosis pada orang dewasa dengan CAP tingkat rendah sampai sedang, azitromisin tidak direkomendasikan untuk pengobatan didalam panduan NICE karena waktu paruh yang lama dapat meningkatkan resistensi antibakterial. Namun pedoman lain tentang pengobatan untuk bakteri CAP pada COVID-19 yang diusulkan oleh *American Thoracic Society* (ATS) dan *Infectious Diseases* (IDS), antibiotik makrolida direkomendasikan sebagai terapi lini pertama yang dikombinasikan dengan  $\beta$ -lactams pada pasien yang berisiko rendah dan azitromisin dan clarithromycin diindikasikan (Sultan, J., *et al.*, 2020).

#### b. Efek Antivirus

Efek antivirus dari makrolida diantaranya meningkatkan induksi interferon tipe I dan III, *interferon-stimulated gene* (ISG), pattern recognition receptor (PRR), *retinoic acid-inducible gene 1* (RIG-I), *melanoma differentiation-associated protein 5* (MDA5), phosphorylated TANK-binding kinase 1 (phosphoTBK1), *interferon regulatory factor 3* (IRF3) dan mengurangi pelepasan virus, replikasi virus, *intracellular cell adhesion molecule 1* (ICAM1), efek

sitopatik yang disebabkan virus, autofagi dengan penghambatan adenosine triphosphatase (ATPase) vakuolar dan fusi fagosomelysosom (Oliver & Hinks 2020). Potensi anti rhinovirus dari makrolida melalui induksi antivirus gen mRNA dan protein diukur pada sel epitel bronkial primer manusia yang telah diobati sebelumnya dengan makrolida azitromisin, eritromisin dan telitromisin dan kelompok kecil terinfeksi rhinovirus 1B (RV1B) dan kelompok utama terinfeksi rhinovirus 16 (RV16). Ekspresi mRNA dari gen antivirus, tipe I interferon- $\beta$  dan tipe III interferon- $\lambda 1$ , interferon- $\lambda 2/3$  dan gen yang distimulasi interferon (asam retinoat gen I, gen terkait diferensiasi melanoma 5, sintase oligoadenilat, myxovirus resistance A dan viperin), sitokin pro-inflamasi IL-6 dan IL-8, replikasi rhinovirus dan pelepasan diukur. Azitromisin secara signifikan meningkatkan aktivitas anti rhinovirus di bronkial sel epitel RV1B dan RV16, menginduksi interferon, ekspresi mRNA gen dan protein yang distimulasi oleh produksi interferon. Selain itu, azitromisin secara signifikan mengurangi replikasi dan pelepasan rhinovirus. Ekspresi protein dan mRNA yang diinduksi rhinovirus IL-6 dan IL-8 tidak berkurang secara signifikan pada pengobatan awal azitromisin (Gielen *et al.*, 2010).

Azitromisin dianggap memiliki sifat antivirus yang mungkin bekerja bersinergi dengan obat antivirus. Preklinis penelitian telah menemukan bahwa antibiotik makrolida ini bisa memberikan efek antivirus. Pada penelitian Bosseboeuf *et al.* (2018), aktivitas *in vitro* azitromisin dapat melawan virus zika dengan penambahan dosis tunggal azitromisin 50 mg/L mencegah replikasi virus zika selama 48 jam setelah infeksi kemudian dilakukan pengujian imunofluoresensi hasilnya menunjukkan viral load RNA lebih rendah daripada sel terinfeksi yang tidak diobati. Studi yang dilakukan Tran *et al.*, (2019), menunjukkan bahwa replikasi virus influenza H1N1 dihambat dengan azitromisin sebelum infeksi, namun pemberian azitromisin setelah infeksi tidak mempengaruhi proses ini. Azitromisin tidak mempengaruhi perlekatan virus ke permukaan sel tetapi menghalangi internalisasi ke dalam sel inang selama fase awal infeksi, menargetkan virus yang baru bertunas dari sel inang dan menonaktifkan aktivitas endositiknya. Azitromisin secara intranasal pada tikus yang terinfeksi virus influenza H1N1 berhasil mengurangi viral load di paru-paru dan meredakan hipotermia yang dipicu oleh infeksi. Temuan ini menunjukkan kemungkinan azitromisin bisa menjadi makrolida

yang efektif untuk pengobatan influenza manusia.

c. Efek Imunomodulasi

Pilihan terapeutik untuk penyakit COVID-19 sangat dibutuhkan untuk merespons pandemi virus SARS-CoV-2 yang sedang berlangsung, beberapa obat dengan aktivitas imunomodulasi telah diusulkan sebagai agen potensial digunakan untuk pengobatan pasien COVID-19 (Delang & Neyts 2020). Makrolida memodulasi respons imun, memicu banyak efek pro inflamasi dan antiinflamasi yang berpotensi memperbaiki keseimbangan imun yang terdistorsi pada pasien kritis. Efek imunomodulator dari makrolida selama infeksi paru-paru diantaranya :

- a. Makrolida mengurangi virulensi bakteri dengan menghambat quorum sensing dan pembentukan biofilm. Makrolida juga memfasilitasi pertahanan awal inang dengan mengurangi kuantitas dan konsistensi sputum.
- b. Setelah invasi bakteri, respon imun dimulai ketika *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) dikenali oleh *toll-like receptors* (TLR) yang diekspresikan pada sel imun. Makrolida mengurangi pelepasan PAMP oleh bakteri dan menghambat ekspresi permukaan TLR dan pensinyalan oleh sel imun monositik. Secara paralel, makrolida meningkatkan fagositosis dan pembunuhan bakteri intraseluler berikutnya oleh sel monositik.
- c. Makrolida menghambat pelepasan sitokin dan kemokin pro inflamasi yang mengganggu perekrutan sel kekebalan lain ke paru-paru.
- d. Meskipun makrolida merangsang degranulasi neutrofil, jumlah keseluruhan peptida antimikroba (seperti myeloperoksidase dan elastin) di paru-paru lebih rendah setelah pengobatan makrolida, mungkin karena berkurangnya aliran neutrofil. Makrolida juga dapat mempengaruhi *neutrophil extracellular trap release* (NETosis), tetapi hasilnya tidak konsisten.
- e. Dalam mengatasi respons imun, sel efektor menjalani apoptosis dan sel khusus memediasi perbaikan jaringan. Makrolida merangsang apoptosis neutrofil dan pada konsentrasi yang lebih tinggi sel monositik dan limfosit.
- f. Makrolida juga mengubah diferensiasi sel monositik menjadi fenotipe tolerogenik (mirip M2 makrofag). Apoptosis dan eferosistosis mengurangi pelepasan *damage-associated molecular patterns* (DAMP) akibat kematian sel imunogenik dan mencegah berlanjutnya peradangan.

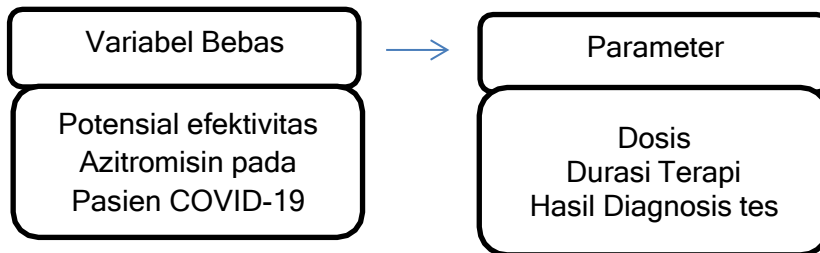
Efek keseluruhan dari imunomodulasi oleh makrolida adalah mengurangi kerusakan jaringan kolateral yang disebabkan oleh peradangan berlebihan sekaligus memfasilitasi imun yang efisien dan perbaikan jaringan (Reijnders et al., 2020).

Dalam studi kohort retrospektif oleh Kawamura et al., (2018), pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) sedang atau berat yang menerima azitromisin menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam kelangsungan hidup 90 hari. Studi Zimmermann et al., (2018) mengidentifikasi 22 uji coba terkontrol secara acak, 16 studi kohort prospektif dan 8 kontrol studi kasus yang menyelidiki 47 penanda imunologi yang berbeda (186 pengukuran) di 1.834 peserta. Hasil yang paling sering dilaporkan adalah penurunan jumlah neutrofil dan konsentrasi elastase neutrofil, interleukin (IL)-8, IL-6, IL1 beta, tumor necrosis factor (TNF)-alpha, protein kationik eosinofilik dan metalloproteinase matriks-9. Penghambatan fungsi neutrofil dilaporkan lebih sering dari fungsi eosinofil. Penurunan sitokin sel T helper-2 (Th2) (IL-4, IL-5, IL-6) dilaporkan lebih sering daripada penurunan sitokin Th1 (IL-2, INF-gamma). Efek non antimikroba dari makrolida sangat luas dan beragam dari perubahan jumlah dan fungsi sel, pengaturan naik dan turunnya produksi sitokin hingga ekspresi molekul adhesi. Terdapat bukti substansial bahwa makrolida menunjukkan efek imunomodulator melalui penghambatan inflamasi neutrofil dan aktivasi makrofag (Donsu, Y.C., & Hasmono, D., 2020).

Sejak sindrom sitokin (CRS), juga dikenal dengan storm cytokine, tampaknya menjadi pendorong utama kematian COVID-19, beberapa obat dengan aktivitas imunomodulasi telah diusulkan sebagai agen potensial untuk digunakan kembali pada pengobatan pasien COVID-19. Memang beberapa efek imunomodulator pada azitromisin ditemukan dibanyak studi experiment. Telah menunjukkan dalam sel mamalia, azitromisin mempengaruhi aktivitas *mitogen intracellular protein kinase* (MAPK), khususnya yang diatur sinyal regulasi kinase  $\frac{1}{2}$ (ERK1/2) dan NF-kB hilir ERK. Karena jalur ini terlibat dalam banyak fungsi seluler termasuk produksi sitokin inflamasi proliferasi sel dan sekresi musin, efek pada ERK  $\frac{1}{2}$  dan NF-kB dapat menjelaskan efek imunomodulator yang dilaporkan dari makrolida. Disebabkan oleh efek imunomodulator, azitromisin telah terbukti efektif dalam penanganan beberapa penyakit paru-paru kronis seperti fibrosis kistik (CF), non-CF

bronkiektasis, penyakit paru obstruktif kronik, rinosinusitis kronik sepsis dan difusi panbronkiolitis (Sultan, J., *et al.*, 2020).

### 2.3 Kerangka Konsep



### 2.4. Definisi Operasional

- a. Efektivitasan terapi adalah kemampuan azitromisin untuk menurunkan *viral load* yang ditunjukkan melalui pemeriksaan diagnostic covid (antigen dan swab *polymerase chain reaction* (PCR)) yang negatif.
- b. Dosis adalah jumlah obat azitromisin yang diberikan sebagai terapi pada pasien Covid-19. Dosis lazim dewasa untuk azitromisin adalah 500 mg per hari.
- c. Durasi terapi adalah lama pemberian azithromisin yang digunakan untuk mengobati pasien Covid-19.
- d. Hasil Diagnosis Viral Load yang ditunjukkan melalui pemeriksaan diagnostic Covid ( antigen dan Swab *polymerase chain reaction* (PCR)) yang negatif.