



TERAPI FARMAKOLOGI PADA WANITA HAMIL YANG TERINFEKSI SARS-COV-2 [TINJAUAN LITERATUR]

Laila Nur Azizah¹, Yusticia Katar², Ariadi³

¹Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

²Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

³Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

E-mail: lalaazizah149@gmail.com

Article History:

Received: 02-06-2024

Revised: 21-06-2024

Accepted: 04-07-2024

Keywords: terapi,
Wanita hamil, sars cov-2

Abstract: COVID-19 is a new disease caused by a new strain of coronavirus, SARS-CoV-2 since the end of 2019. This pandemic is still ongoing and study about new evidences on etiopathogenesis, diagnosis, and therapy are updated daily. At this time, there there isn't any yet evidence to recommend specific COVID-19 therapies for either the pregnant or non-pregnant groups of women. RCTs and large-scale clinical trials of COVID-19 drugs are still ongoing.. This literature study is a narrative review that explores nine primary research literature on available pharmacological treatment options in pregnant women infected with SARS-CoV-2 through the Pubmed and ScienceDirect databases based on established inclusion and exclusion criteria. The most common types of therapy are: Remdesivir (Antivirus), Lopinavir/ritonavir (Antivirus); Hydroxychloroquine (Antimalaria); Ceftriaxone (Antibiotic); and Dexamethasone (Corticosteroid). The maternal mortality rate is 8.8% (9 from 102 mother) and for the infant is 10.7% (11 from 103 infant). While the cure rate is 91.7% (93 from 102 participants). The highest number of pregnant women infected with SARS-CoV-2 were cesarean delivery, preterm delivery, and increased ALT and AST values. The most common neonatal outcome is the incidence of LBW.

© 2024 SENTRI: Jurnal Riset Ilmiah

PENDAHULUAN

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit infeksi saluran pernapasan akut yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome-Corona Virus 2 (SARS-CoV-2), yang belakangan ini menjadi pandemi dan menjadi perhatian internasional. Sampai akhir Januari 2022 jumlah kasus positif di dunia mencapai 381.683.860 kasus, di Indonesia sebanyak 4.353.370 kasus, dan di Sumatera Barat 89.952 kasus positif COVID-19.[1,2,3]. Pada April 2021 berdasarkan survey dari 40 negara, 86.630 wanita hamil didiagnosis menderita COVID-19.[4]. Di Indonesia, data COVID-19 pada kasus ibu hamil yang terkumpul dari Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI) dan POGI cabang selama bulan April 2020 sampai dengan April 2021 sejumlah 536 kasus.[5]. Dalam kurun waktu Maret 2020 sampai Maret 2021, tercatat 137 wanita hamil positif COVID-19 di ruang isolasi RSUP Dr. M. Djamil Padang.[6].

Kehamilan adalah suatu kondisi tertentu yang ditandai dengan penekanan alamiah dari sistem kekebalan tubuh dan kerentanan yang lebih tinggi terhadap penyakit

menular.[7]. Salah satu bentuk perubahan fisiologis pada sistem imunitas yaitu adanya perubahan penting pada limfosit T CD4 pada kehamilan. Perubahan pada limfosit T CD4 melemahkan kekebalan seluler dan menyebabkan sekresi antibodi berkurang sehingga SARS-CoV-2 lebih mungkin untuk menyerang.[8]. Selain itu, ekspresi dan aktivitas ACE2 juga meningkat selama kehamilan. Apabila dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil, wanita hamil menunjukkan peningkatan dua kali lipat dalam ekspresi reseptor ACE2 di berbagai organ termasuk plasenta, ginjal, dan rahim. Enzim ACE2 adalah reseptor kunci untuk invasi virus corona. Hal ini otomatis membuat wanita hamil lebih rentan terhadap SARS-CoV-2 dibandingkan wanita tidak hamil.[9]

Pada awalnya, penanganan SARS-COV-2 berfokus pada pengobatan antivirus berdasarkan riwayat antiviral sebelumnya pada waktu wabah *Severe Acute Respiratory Syndrome-coronavirus* (SARS-CoV) maupun *Middle East Respiratory Syndrome-coronavirus* (MERS-CoV). Namun ada juga obat antivirus yang digunakan untuk menangani infeksi SARS-CoV-2 pada populasi umum yang ternyata menimbulkan efek teratogenik sehingga dilarang penggunaannya selama kehamilan, misalnya Ribavirin yang termasuk obat kategori X di *Food Drug Administration* (FDA) yang dikontraindikasikan untuk wanita hamil.[10]

Seiring perkembangannya, setiap negara mengeluarkan pedoman khusus untuk tatalaksana COVID-19 pada wanita hamil. Pedoman yang diterbitkan oleh Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI) pengobatan COVID-19 selama kehamilan terutama meliputi terapi suportif, terapi oksigen, pemberian profilaksis tromboemboli vena, pemberian deksametason, terapi antivirus (remdesivir dan lopinavir/ritonavir), terapi antibiotik (ceftriaxon) dan pengobatan lain (terapi plasma konvalesen dan pemberian inhibitor interleukin).[11] Di Australia, pasien hamil dengan COVID-19 diberikan beberapa terapi meliputi : terapi Budesonide untuk menurunkan kebutuhan oksigen tambahan; terapi antivirus (remdesivir); terapi kortikosteroid dengan deksametason, hidrokortison atau prednisolon; tocilizumab; dan pemberian antikoagulan LMWH (*Low-Molecular Weight Heparin*) seperti enoksaparin atau dalteparin.[12]

Sebuah studi di China yang mengevaluasi wanita hamil yang positif COVID-19, dari 116 kasus, terdapat 8 kasus (6,9%) pneumonia berat tetapi tidak ada kematian ibu. Satu dari 8 pasien yang datang pada trimester pertama dan awal trimester kedua mengalami aborsi spontan. Dari 99 pasien, 21 (21,2%) yang melahirkan memiliki kelahiran prematur, termasuk 6 dengan ketuban pecah dini. Tingkat kelahiran prematur spontan sebelum usia kehamilan 37 minggu adalah 6,1% (6/99). Satu kasus asfiksia neonatus berat mengakibatkan kematian neonatus. Selanjutnya, 14 dari 100 neonatus yang diuji SARS-CoV-2 memiliki hasil positif.[13]. Kematian pada wanita hamil dilaporkan dari 9 wanita hamil dengan penyakit COVID-19 yang parah, 7 meninggal dunia, seorang pasien masih sakit kritis dan bergantung pada ventilator, dan seorang pasien pulih setelah dirawat di rumah sakit.[14].

Berdasarkan uraian diatas, pandemi COVID-19 telah memicu kontroversi seputar penggunaan intervensi farmakologis tertentu pada kehamilan . Mengingat urgensi wabah COVID-19 dan ketidakpastian tentang penatalaksanaannya selama kehamilan, penelitian ini bertujuan untuk merangkum bukti-bukti terpublikasi dan memberikan gambaran terkini mengenai pertimbangan terapi farmakologi yang dapat diberikan pada wanita hamil yang terinfeksi SARS- CoV-2.

LANDASAN TEORI

a. Definisi Kehamilan

Menurut Federasi Obstetri Ginekologi Internasional, kehamilan didefinisikan sebagai fertilisasi atau penyatuan dari spermatozoa dan ovum dan dilanjutkan dengan nidasi atau implantasi. Bila dihitung dari saat fertilisasi hingga lahirnya bayi, kehamilan normal akan berlangsung dalam waktu 40 minggu atau 10 bulan dan 9 hari menurut kalender Internasional. Manuaba, dkk (2012) memberikan definisi kehamilan secara berbeda. Kehamilan adalah suatu mata rantai yang berkesinambungan yang terdiri dari ovulasi (pematangan sel) lalu pertemuan ovum (sel telur) dan spermatozoa (sperma) terjadilah pembuahan dan pertumbuhan zigot kemudian bernidasi (penanaman) pada uterus dan pembentukan plasenta dan tahap akhir adalah tumbuh kembang hasil konsepsi sampai aterm).[15,16]

b. Definisi COVID-19

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh Coronavirus jenis baru. Penyakit ini diawali dengan munculnya kasus pneumonia yang tidak diketahui etiologinya di Wuhan, China pada akhir Desember 2019. Berdasarkan hasil penyelidikan epidemiologi, kasus tersebut diduga berhubungan dengan pasar makanan laut di Wuhan. Pada tanggal 7 Januari 2020, Pemerintah China mengemukakan bahwa penyebab kasus tersebut adalah Coronavirus jenis baru yang kemudian diberi nama SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). Virus ini berasal dari famili yang sama dengan virus penyebab SARS dan MERS. Meskipun berasal dari famili yang sama, namun SARS-CoV-2 lebih menular dibandingkan dengan SARS-CoV dan MERS-CoV. Karena proses penularan yang cepat membuat WHO menetapkan COVID-19 sebagai KKMMMD/PHEIC pada tanggal 30 Januari 2020.[11]

c. Komplikasi infeksi SARS-CoV-2 selama kehamilan

Sampai saat ini, pengetahuan tentang infeksi COVID-19 dalam hubungannya dengan kehamilan dan janin masih terbatas dan belum ada rekomendasi yang dikeluarkan oleh WHO secara spesifik untuk penanganan ibu hamil dengan COVID-19. Berdasarkan data yang terbatas tersebut dan beberapa contoh kasus pada penanganan Coronavirus sebelumnya (SARS-CoV dan MERS-CoV) dan beberapa kasus COVID-19, dipercaya bahwa ibu hamil dengan komorbid memiliki risiko lebih tinggi untuk terjadinya penyakit berat, morbiditas dan mortalitas dibandingkan dengan populasi umum. Efek samping pada janin berupa persalinan preterm juga dilaporkan pada ibu hamil dengan infeksi COVID-19. Akan tetapi informasi ini sangat terbatas dan belum jelas apakah komplikasi ini mempunyai hubungan dengan infeksi pada ibu. Dalam dua laporan yang menguraikan 18 kehamilan dengan COVID-19, semua terinfeksi pada trimester ketiga didapatkan temuan klinis pada ibu hamil mirip dengan orang dewasa yang tidak hamil. Gawat janin dan persalinan prematur ditemukan pada beberapa kasus. Pada dua kasus dilakukan persalinan sesar dan pengujian untuk SARS-CoV-2 ditemukan negatif pada semua bayi yang diperiksa.[11]

d. Terapi pada wanita hamil yang terinfeksi SARS-CoV-2

i. Terapi medis dan suportif

Ibu hamil dengan penyakit ringan namun mempunyai komorbiditas (misalnya, hipertensi yang tidak terkontrol atau diabetes gestasional atau pregestasional, penyakit ginjal kronis, penyakit kardiopulmoner kronis, keadaan immunosupresif) atau penyakit sedang sampai kritis harus dirawat di rumah sakit. Pasien rawat inap yang hamil dengan penyakit berat, yang mendapat terapi oksigen disertai komorbiditas, atau dalam kondisi kritis harus dirawat oleh tim multi disiplin di rumah sakit rujukan tingkat lanjut tipe B atau

A dengan layanan obstetri dan unit perawatan intensif orang dewasa (ICU). Status COVID-19 saja tidak selalu menjadi alasan untuk memindahkan wanita hamil yang tidak kritis dengan dugaan atau konfirmasi COVID-19. Selama kehamilan, saturasi oksigen perifer ibu (SpO₂) harus dijaga pada ≥ 95 persen, yang melebihi kebutuhan pengiriman oksigen ibu, untuk kebutuhan janin. *American Society of Hematology, Society of Critical Care Medicine, dan International Society of Thrombosis and Haemostasis* merekomendasikan terapi profilaksis tromboemboli vena secara rutin pada pasien yang dirawat di RS dengan COVID-19 kecuali ada kontraindikasi (misalnya, perdarahan, trombositopenia berat). Semua ibu hamil dengan COVID-19, harus dilakukan penilaian kemungkinan terjadinya tromboemboli vena (VTE). Pemberian Dekametason 6 mg setiap hari selama 10 hari atau sampai keluar dari RS direkomendasikan untuk pasien tidak hamil yang sakit parah yang menggunakan oksigen tambahan atau dukungan ventilasi.

ii. Terapi anti viral

Pilihan terapi antiviral pada ibu hamil meliputi : Remdesivir, adalah analog nukleotida yang memiliki aktivitas melawan SARS-CoV-2 secara in vitro dan virus korona terkait (termasuk SARS dan MERS-CoV) baik secara in vitro dan dalam penelitian hewan. Obat ini telah digunakan tanpa laporan tentang toksisitas janin pada wanita hamil dengan Ebola dan infeksi virus Margburg; Lopinavir / Ritonavir , adalah terapi kombinasi antiprotease dan merupakan rejimen obat yang disukai karena diketahui relatif aman dalam kehamilan. Obat ini adalah inhibitor SARS-CoV 3CLpro in vitro, dan protease ini juga memiliki ikatan kuat terhadap SARS-CoV 2. Obat ini sudah banyak digunakan dalam terapi ibu hamil dengan HIV, dan tidak ada bukti teratogenesitas karena transfer plasentanya rendah; Chloroquine dan hydroxychloroquine telah dievaluasi untuk pengobatan COVID-19 dalam uji klinis acak kecil, seri kasus, dan studi observasi. Hydrochloroquine (HCQ) adalah analog chloroquine yang digunakan untuk terapi penyakit autoimun, seperti *Systemic Lupus Erythematosus (SLE)* dan *Rheumatoid Arthritis (RA)*. [11]

iii. Antibiotik

Kerusakan paru-paru yang luas oleh virus secara substansial meningkatkan risiko pneumonia bakteri sekunder. Antibiotik diindikasikan hanya jika ada bukti infeksi bakteri sekunder. Namun, antibiotik harus diberikan tanpa penundaan jika sepsis bakteri dicurigai. Seftriakson intravena dapat diberikan pada awalnya sambil menunggu hasil kultur dan sensitivitas.¹¹

iv. Imunomodulator

Mengikuti protokol transfusi plasma konvalesens. Sampai saat ini belum cukup data untuk merekomendasikan penggunaan atau tidak dari terapi ini untuk tatalaksana Covid-19. Sampai saat ini belum cukup data untuk merekomendasikan penggunaan atau tidak Interleukin-1 inhibitor (seperti anakinra) dan Interleukin-6 inhibitor (seperti sarilumab, siltuximab, tocilizumab) untuk tatalaksana Covid-19. Sehingga pemakaiannya secara rutin untuk penanganan Covid-19 pada kehamilan tidak dianjurkan, melainkan hanya untuk uji klinis. Dari beberapa obat ini, hanya Tocilizumab yang digunakan sebagai obat *off-label* untuk ibu hamil dengan gejala berat atau kritis dengan kecurigaan adanya sindroma aktivasi sitokin (cytokine storm) dengan peningkatan kadar IL-6 sebagai upaya terakhir atau berdasar protokol penelitian.[11].

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan cara mengidentifikasi literatur yang diterbitkan tentang COVID-19 dan pilihan terapi farmakologinya pada wanita hamil yang terinfeksi

menggunakan sumber dari literatur primer yang diterbitkan oleh *database* PubMed dan ScienceDirect dari Desember 2019 sampai Februari 2022. Kata kunci yang akan digunakan pada studi literatur ini yaitu: (“COVID-19” OR “SARS-Cov-2” OR “coronavirus 2019”) AND (“pregnant” OR “pregnancy”) AND (“therapy” OR “drug” OR “management” OR “medicine” OR “treatment”). Kriteria inklusi penelitian ini meliputi: Uji klinis yang mengevaluasi terapi farmakologi COVID-19 pada kehamilan; Artikel *clinical trial*, dan *randomized controlled trial* terkait terapi farmakologi pada wanita hamil yang terinfeksi SARS-CoV-2; Artikel studi observasional yang meliputi: *case control*, *cohort*, *cross-sectional*, serial kasus, *case report* yang memuat terapi farmakologi pada wanita hamil yang terinfeksi SARS-CoV-2; Artikel dipublikasikan pada database Pubmed dan ScienceDirect; Artikel dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia minimal terindeks Sinta; dan Artikel dipublikasikan pada Desember 2019 – Februari 2022. Kriteria eksklusi: Penelitian yang dilakukan tidak pada manusia dan Artikel dalam bentuk literatur sekunder dan tersier seperti *Guidelines*, *systematic review* dan studi literature lainnya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Jenis, Dosis, Frekuensi dan Durasi dari Terapi Farmakologi Wanita Hamil yang Terinfeksi SARS- CoV-2.

	Nama Obat	Dosis	Frekuensi	Durasi (hari)
Artikel 1	Remdesivir	-	-	10
	Enoksaparin	-	-	-
	Deksametason	-	-	-
	Seftriakson	-	-	-
	Levetirasetam	-	-	-
Artikel 2	Hidroksiklorokuin	400 mg	1x1	5
	Azitromisin	dosis awal: 500 mg, dosis maintenance: 250mg	-	5
Artikel 3	Remdesivir	dosis awal: 200 mg, dosis maintenance: 100 mg	1x1	5
	Deksametason	6 mg	2x1	2
	LMWH	-	-	-
Artikel 4	Nitazoksanid	500 mg	2x1	5
	Clarithomycin	-	-	-
	Levofloksasin	-	-	-
	Enoksaparin	40 mg	1x1	-
	Zinc	220 mg	-	-
	Parasetamol	-	-	-
	Osetamivir	75 mg	2x1	5
Artikel 5	Hidroksiklorokuin sulfat	400 mg	1x1	5
	Klorokuin sulfat	1000 mg	1x1	5
	Lopinavir/ritonavir	100 mg	2x1	5
	Ribavirin	1200 mg	2x1	5
	Enoksaparin	40 mg	1x1	5
	Heparin (tromboprofilaksis)	5000 unit	2x1	5
	Hidroksiklorokuin	dosis awal: 400 mg, dosis maintenance: 200 mg	2x1	-
	Lopinavir/ritonavir	200/100mg	2x1	5-10
	Azitromisin	-	-	14
Artikel 6	Amoksisilin-Klavulanat	-	-	-
	Seftriakson	-	-	-
	Tosilizumab	-	1-2x1	1

Artikel 7	Metilprednisolon	-	1x1	3
	Favipiravir	<ul style="list-style-type: none"> Dosis awal : 1800 mg, dosis maintenance : 600 mg 600 mg 200 mg 	2x1	5
	NSAID	-	-	-
	Hidroksiklorokuin	-	-	-
Artikel 8	Parasetamol	-	-	-
	Arbidol	100 mg	3x1	-
	Interferon	5 juta IU	2x1	-
	Immunoglobulin	10 g	1x1	-
	Glukokortikoid	1-2mg/kg	1x1	-
Artikel 9	Klorokuin fosfat	50 mg	2x1	-
	Metformin	500 mg	1x1	8
	Levotiroksin	150 mcg	1x1	-
	Hidroksiklorokuin	400 mg	1x1	10
	Lopinavir/ritonavir	200/50 mg	2x1	8
	Azitromisin	-	-	10
	Seftriakson	-	-	10

Tabel 2. Efektifitas terapi farmakologi infeksi SARS-CoV-2 pada pasien hamil.

Artikel	Kesembuhan Ibu	Kesembuhan Bayi	Transmisi Vertikal	Jumlah Kematian Ibu	Jumlah Kematian Bayi	Jumlah Partisipan
Artikel 1	(+)	data tidak tersedia	(-)	(-)	(-)	2
Artikel 2	(+)	data tidak tersedia	(-)	(-)	(-)	1
Artikel 3	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	5
Artikel 4	(+)	(-)	(-)	2	3	20
Artikel 5	(+)	(-)	(-)	7	3	9
Artikel 6	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	32
Artikel 7	(+)	(-)	(-)	(-)	5	29
Artikel 8	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	2
Artikel 9	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	2
Jumlah			0	9	11	102

Tabel 3. Luaran maternal dan neonatal dari wanita hamil yang terinfeksi SARS-CoV 2

Artikel	Luaran maternal	Luaran neonatal
---------	-----------------	-----------------

		Persalinan sesar elektif	Persalinan sesar emergensi	Persalinan preterm	Peningkatan nilai ALT & AST	QT memanjang pada EKG	Normal spontaneous vaginal delivery	Gejala gastrointestinal akut	Kontraksi uterus ireguler	Ketuban pecah dini	BBLR	IUPD	Paten foramen ovale	Fetal distres	Kongenital club foot	Myocardial injury
1	+	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
2	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
4	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-
5	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+	-	-	-	-
6	+	-	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
7	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
8	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
9	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-

Tabel 4. Dosis Terapi Farmakologi Wanita Hamil yang Terinfeksi SARS- CoV-2 sesuai standar.

Antivirus	Rute	Dosis		Frekuensi	Durasi (Hari)
		Initial	Maintenance		
Remdesivir	Infus Intravena	200 mg Single dose	100 mg	2x1	5-10
Oseltamivir	Oral	75 mg		2x1	5
Lopinavir/ritonavir	Oral	400/100mg		2x1	14
Favipiravir	Oral	1600 mg	600 mg	2x1	14
Ribavirin	Oral	400mg		2x1	14
Nitazoksanid	Oral	600 mg (2 tablet 300 mg)		2x1	5
Umifenovir	Oral	200 mg		3x1	10
Hidroksiklorokuin	Oral	200 mg		3x1	10
Klorokuin	Oral	500 mg		2x1	10
Seftriakson	Intravena	1-2 g		4x1	7-10
Azitromisin	Intravena & Oral	500 mg (2-5 hari) intravena, 500 mg PO		4x1	7-10
Levofloksasin	Intravena/Ora l	250-500 mg		4x1	7-10
Amoksisilin-klavulanat	Oral	250mg/125mg		3x1	7-10 hari

Enoksaparin	Injeksi subkutan	30 mg		3x1	Sesuai indikasi
Dalteparin	Injeksi subkutan	2500 mg		2x1	Sesuai indikasi
Deksametason	intravena	20 mg (5 hari)	10 mg (5 hari)	1x1	10
Metilprednisolon	intravena	40 mg (3 hari)	20 mg (3 hari)	2x1	8
IFN β -1b	Injeksi subkutan	1 ml (8 juta IU/ml)		3x1	7
Tosilizumab	Drip intravena	400 mg		1x1	Single dose

A. Keefektifan dari terapi farmakologi pada wanita hamil yang terinfeksi SARS-CoV-2

Angka kematian ibu dan bayi pada pasien yang terdiagnosis COVID-19 cukup tinggi. Dari penelitian, angka kematian ibu adalah 8,8% dan angka kematian bayi 10,7%. Penyebab dari kematian ibu pada penelitian mayoritas karena pasien memiliki komorbid dan memiliki riwayat penggunaan ventilator selama perawatan. Dari pemeriksaan ditemukan bahwa 2 ibu mengalami kegagalan organ setelah penggunaan ventilator maksimal. Hipoksia persisten juga dilaporkan menyebabkan 2 kematian pada pasien hamil. Satu kematian pada ibu hamil tidak diketahui penyebabnya, tetapi dari CT-Scan didapatkan lesi paru yang parah. Penyebab kematian bayi pada penelitian dilaporkan karena kondisi klinis tertentu yang beragam meliputi; prematuritas, kehamilan ektopik, dan IUFD. Terminasi kehamilan dilakukan pada 5 pasien. Dari penelitian, kematian ibu dan bayi lebih mungkin disebabkan oleh komplikasi dari infeksi SARS-CoV-2 dan bukan karena efek samping obat.

Angka kesembuhan pasien hamil dengan COVID-19 pada penelitian cukup tinggi yakni 91,2%. Dari penelitian dengan pemberian terapi farmakologi yang beragam, terdapat resolusi dari gejala klinis pasien dan hasil RT-PCR negatif sebelum keluar dari rumah sakit. Walaupun terdapat mortalitas pada ibu dan bayi, beragam terapi pada penelitian bisa menjadi pilihan pada wanita hamil yang terinfeksi SARS-CoV-2.

B. Luaran maternal dan neonatal dari wanita hamil yang terinfeksi SARS-CoV-2

Penanganan persalinan pada ibu yang terinfeksi COVID – 19, dilakukan sesuai indikasi obstetrik, indikasi medis, atau indikasi kondisi ibu atau janin. *Sectio caesarea* sering menjadi pilihan, karena mempertimbangkan lamanya waktu kontak antara petugas kesehatan dengan pasien. Infeksi virus mengganggu proses pembekuan darah koagulasi dapat menyebabkan kerusakan organ. Pemilihan *sectio caesarea* sebagai terminasi pada ibu hamil kemungkinan bukan merupakan efek samping dari obat tetapi merupakan akibat dari proses infeksi virus SARS-CoV-2 terhadap ibu hamil yang menyebabkan koagulopati. Pada penelitian, 7 dari 9 artikel melaporkan adanya kelahiran prematur. Sejalan dengan adanya peningkatan jumlah persalinan sesar pada terminasi kehamilan, persalinan preterm juga berhubungan dengan infeksi SARS-CoV-2. Pecahnya selaput ketuban pada ketuban ecah dini berkaitan dengan perubahan aktivitas biokimia dalam kolagen matriks membran janin. Membran janin dan desidua bereaksi terhadap stimuli seperti infeksi.

Pada penelitian mengenai efek Remdesivir, antivirus ini dapat menyebabkan cedera hepatoseluler. Selama penelitian, efek samping ini tidak berkembang menjadi kerusakan hati yang parah atau gagal hati yang diinduksi. Meskipun infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan peningkatan aminotransferase, dalam penelitian tersebut pasien memiliki kadar AST/ALT normal atau sedikit meningkat pada saat mulai pengobatan RDV, hal ini

menunjukkan peran langsung RDV dalam toksisitas hepatoseluler.[17] Penulis menyarankan RDV dapat digunakan dengan pemantauan ketat tes fungsi hati dan dengan hati-hati pada subjek dengan penyakit hati sebelumnya.

Berdasarkan data dari BPOM, beberapa obat yang menyebabkan memanjangnya interval QT antara lain; klorokuin fosfat, hidrosiklorokuin, azitromisin, dan antibakteri lainnya.[18] Efek samping perpanjangan interval QT pada penelitian disebabkan oleh efek dari interaksi antar obat. Mengingat terapi yang diberikan pada pasien COVID-19 merupakan terapi multidrug, maka efek samping interaksi antar obat menjadi tantangan tersendiri dalam menentukan terapi.[18] Gejala gastrointestinal merupakan efek samping obat yang umum terjadi. Selain pada penggunaan NTZ, gejala gastrointestinal juga ditemui pada pemakaian favipiravir [19], seftriakson [20], dan hidrosiklorokuin[21].

Dari penelitian, didapatkan 1 bayi dengan *patent foramen ovale*. PFO merupakan malformasi kongenital minor yang terjadi pada 1 dari 4 bayi. Mayoritas bayi dengan PFO tanpa gejala, dan PFO akan menutup spontan pada usia 6 bulan sampai 1 tahun.[22] Belum ada studi yang membuktikan kaitan antara malformasi ini dengan COVID-19, tetapi sangat mungkin kelainan ini berhubungan dengan pemberian obat-obatan selama kehamilan.

Peningkatan troponin jantung sensitivitas tinggi (hs-cTn) adalah penanda cedera miokard, yang tampaknya merupakan komplikasi umum dari coronavirus penyakit 2019 (COVID-19).

KESIMPULAN

Jenis terapi yang paling banyak diberikan adalah: Remdesivir (Antivirus) dengan dosis inisiasi 200 mg dosis tunggal dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan 100 mg, 2 kali sehari selama 5-10 hari; Lopinavir/ritonavir (Antivirus) dengan dosis 75 mg, 2 kali sehari selama 5 hari; Hidrosiklorokuin (Antimalaria) 200 mg, 3 kali sehari selama 10 hari; Seftriakson (Antibiotik) 1-2 g intravena, 4 kali sehari selama 7-10 hari; dan Deksametason (Kortikosteroid) dengan dosis 20 mg/hari selama 5 hari dilanjutkan dengan 10 mg/hari selama 5 hari secara intravena. Angka kematian dari ibu sebesar 8,8% (9 dari 102 ibu) dan bayi sebesar 10,7% (11 dari 103 bayi). Sedangkan angka kesembuhan ibu yakni 91,7% (93 dari 102 partisipan). Luaran maternal terbanyak dari wanita hamil yang terinfeksi SARS-CoV-2 yaitu persalinan sesar, persalinan preterm dan peningkatan nilai ALT dan AST. Luaran neonatal yang terbanyak adalah kejadian BBLR.

PENGAKUAN/ACKNOWLEDGEMENTS

Penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada para dosen Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang telah turut membimbing secara langsung atau tidak langsung dalam mensukseskan penelitian yang telah dilakukan.

DAFTAR REFERENSI

- [1] WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [Diakses pada 9 Februari 2022]. Available from: <https://covid19.who.int/>
- [2] Peta Sebaran | Covid19.go.id [Internet]. [Diakses pada 9 Februari 2022]. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
- [3] WEBSITE CORONA SUMBAR [Internet]. [Diakses pada 9 Februari 2022]. Available from: <https://corona.sumbarprov.go.id/>
- [4] Prevalence of COVID-19 in pregnant and postnatal women - University of

- Birmingham [Internet]. [Diakses pada 9 Februari 2022]. Available from: <https://www.birmingham.ac.uk/research/who-collaborating-centre/pregcov/about/prevalence.aspx>
- [5] POGI. Rekomendasi POGI Terkait Melonjaknya Kasus Ibu Hamil dengan Covid-19 dan Perlindungan Terhadap Tenaga Kesehatan. Vol. 4247608. (2021). p. 5.
- [6] Farnas H, Farnas H, Sriyanti R. Mode Of Delivery Does Not Correlate Fetal Outcome In Pregnancy With Covid-19 At Dr. M. Djamil Hospital Padang. *Andalas Obstet Gynecol J* [Internet]. (Feb 19, 2022) [cited 2022 Apr 17];6(1):42–9.
- [7] Poon LC, Yang H, Kapur A, Melamed N, Dao B, Divakar H, et al. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. (Jun 1,2020);149(3):273–86.
- [8] Cunningham F.G., Leveno, K.J., Bloom, S.L.; Hauth J. *Williams obstetrics*. 25nd ed. 25nd ed. united stated: McGraw-Hill Education (2018).
- [9] Chen R, Zhang S, Su S, Ye H, Shu H. Interactions Between Specific Immune Status of Pregnant Women and SARS-CoV-2 Infection. *Front Cell Infect Microbiol* (2021) Aug 12;11:753.
- [10] Zhao X, Jiang Y, Zhao Y, Xi H, Liu C, Qu F, et al. Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. (Jul 1,2020);39(7):1209–20.
- [11] Aziz MA et al. Rekomendasi Penanganan Infeksi Virus Corona (Covid-19) Pada Maternal (Hamil, Bersalin Dan Nifas) Revisi 2. Pokja Infeksi Saluran Reproduksi Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia Tahun 2020 [Internet] (2020);3–15. Tersedia di: <https://pogi.or.id/publish/rekomendasi-penanganan-infeksi-virus-corona-covid-19-pada-maternal/>
- [12] Vogel JP, Tendal B, Giles M, Whitehead C, Burton W, Chakraborty S, et al. Clinical care of pregnant and postpartum women with COVID-19: Living recommendations from the National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. (Dec 1,2020);60(6):840–51.
- [13] Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol* [Internet] (Jul 1,2020) [;223(1):111.e1.
- [14] Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A, Seferovic MD, Aski SK, Arian SE, et al. Maternal death due to COVID-19. *Am J Obstet Gynecol* [Internet] (Jul 1,2020);223(1):109.e1.
- [15] Prawirohardjo sarwono. *Ilmu Kebidanan*. PT Bustaka sarwono prawihardjo (2016).
- [16] Prof. Dr. Ida Bagus Gde Manuaba. *Pengantar Kuliah Obstetri*. Penerbit Buku Kedokteran. jakarta: EGC (2012).
- [17] Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* [Internet] (Jun 11,2020);382(24):2327–36.
- [18] BPOM. *Informatorium obat COVID-19 di Indonesia*. BPOM RI. jakarta: BPOM RI (2020).
- [19] Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. *Antiviral Res*. (May 1,2018);153:85–94.
- [20] Gunawan sulistia gan. *FARMAKOLOGI DAN TERAPI*. edisi 6. jakarta: penerbit FKUI (2016).
- [21] LL B, R H-D, BJ K. *Goodman & Gilman's: the pharmacological basis of*

- therapeutics. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education (2018).
- [22] Yuan Z, Zhang LZ, Li B, Chung HT, Jiang JX, Chiang JY, et al. Investigation of echocardiographic characteristics and predictors for persistent defects of patent foramen ovale or patent ductus arteriosus in Chinese newborns. *Biomed J* [Internet]. (Apr 1, 2021);44(2):209–16.