



Pengaruh Penggunaan Terapi Adjuvant Terhadap Kesembuhan Pasien Covid 19 : Studi Literature

Marlin Sutrisna^{1*}, Elsi Rahmadani²

^{1*,2}Program Studi Ilmu Keperawatan, STIKES Tri Mandiri Sakti Bengkulu, Indonesia

Email : ^{1*}marlinsutrisna@yahoo.co.id, ²elsirahmadani@yahoo.co.id

Abstract

Adjuvant therapy is now a trend issue in the world and in Indonesia in the face of the COVID-19 pandemic. The purpose of this paper is to examine the literature on the effect of using adjuvant therapy on covid 19 patients. This literature review uses e-database sources: ebscohost, proquest, pubmed, and science direct, where the articles used in 2015-2021 with keywords adjuvant therapy and covid 19. There were 7 articles that met the inclusion criteria. The entire article states that adjuvant therapy provides benefits for healing covid 19 patients. Research that has had a clinical improvement effect on covid 19 patients conducted by Chavarria (2020) uses antioxidants and pentoxifylline. Shohan et al, (2021) used quercetin in combination with antiviral drugs. Castillo et al, (2020) use melatonin. Trejo et al, (2021) used hydrogen peroxide. Luo et al, (2020) use of traditional Chinese medicine. Jamali MoghadamSiah et al, (2021) used high doses of vitamin C and Hiedra et al (2020) used intravenous vitamin C. The key to adjuvant therapy is vitamin C, Chinese medicine, hydrogen peroxide, antioxidants and pentoxifylline, melatonin and quercetin, which can be used as adjuvant therapy for healing and clinical improvement in COVID-19 patients.

Keywords: Covid-19, adjuvant therapy

Abstrak

Terapi adjuvant kini menjadi trend issue masyarakat di dunia dan di Indonesia dalam menghadapi pandemi covid-19. Tujuan penulisan ini adalah untuk menelaah literature tentang pengaruh penggunaan terapi adjuvant pada pasien covid 19. Telaah literatur ini menggunakan sumber e-database : ebscohost, proquest, pubmed, dan science direct, dimana hanya artikel yang dipublikasikan pada tahun 2015-2021 dengan kata kunci terapi adjuvant dan covid 19. Didapatkan 7 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Keseluruhan artikel menyebutkan bahwa bahwa terapi adjuvan memberikan manfaat untuk kesembuhan pasien covid 19. Penelitian yang dilakukan yang telah memberikan efek perbaikan klinis pasien covid 19 yang dilakukan oleh Chavarria (2020) menggunakan antioksidan dan pentoxifylline. Shohan et al, (2021) menggunakan quercetin ikombinasi dengan obat antivirus. Castillo et al, (2020) menggunakan melatonin. Trejo et al, (2021) menggunakan hidrogen peroksida. Luo et al, (2020) menggunakan tradisional chinese medicine. JamaliMoghadamSiah et al, (2021) menggunakan vitamin C dosis tinggi dan Hiedra et al (2020) dengan menggunakan vitamin C intravena. Dapat disimpulkan terapi adjuvan vitamin C, chinesse medicine, hidrogen piroksida, antioksidan dan pentoxifylline, melatonin dan quercetin dapat digunakan sebagai terapi adjuvan untuk kesembuhan dan perbaikan klinis pasien covid 19.

Kata Kunci : Covid-19, Terapi adjuvant

1. PENDAHULUAN

Penyakit infeksi masih menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia, di negara maju dan khususnya di negara berkembang. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia, dari 10 besar penyebab kematian secara global, tiga adalah penyakit menular. Banyak patogen yang muncul adalah virus corona. Pada saat ini dunia sedang berjuang melawan virus corona yang muncul di akhir tahun 2019 di China (Kagan, Gilad, & Fire, 2020). Saat ini virus corona telah menjadi pandemi covid-19.

Laporan *World Health Organization* (WHO), per tanggal 13 Januari 2021, jumlah kasus Covid-19 di seluruh dunia telah mencapai 90 juta kasus, tepatnya 90.054.813 kasus Covid-19 yang dikonfirmasi. Sebanyak 1.945.610 pasien covid 19 mengalami kematian, yang dilaporkan ke WHO. AS tetap menjadi negara dengan jumlah kasus dan angka kematian tertinggi di dunia, dengan 22.428.591 kasus yang dikonfirmasi dan 373.329 kematian dilaporkan ke WHO. Kemudian diikuti oleh India dengan 10.495.147 kasus dan 151.529 kematian, lalu Brasil, dengan 8.131.612 kasus dan 203.580 kematian (Rafie, 2021).

Indonesia juga merupakan negara yang terjangkit COVID-19 dengan jumlah kasus terkonfirmasi positif sampai tanggal 29 Januari 2021 yaitu sebanyak 1.051.795 kasus dengan kasus aktif 170.017, jumlah kematian 29.518 kasus dari terkonfirmasi dan jumlah pasien sembuh 852.260 kasus (Perhimpunan Rumah Sakit Seluruh Indonesia/PERSI, 2021).

Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh jenis virus corona yang baru ditemukan yang disebut severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Penyakit ini ditularkan melalui inhalasi atau kontak dengan droplet yang terinfeksi covid 19 dan masa inkubasi berkisar antara 2 sampai 14 hari. Gejalanya antara lain biasanya demam, batuk, sakit tenggorokan, sesak napas, kelelahan, dan malaise. Pada beberapa orang, penyakit ini menimbulkan gejala ringan bahkan tanpa gejala. Namun pada beberapa orang dengan penyakit komorbid maka penyakit ini berpotensi berkembang menjadi pneumonia, sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dan disfungsi multi organ. Tingkat kematian kasus diperkirakan berkisar antara 2 hingga 3%. Untuk mencegah terjadinya keparahan pada pasien covid ataupun kematian, maka diperlukan penatalaksanaan pada pasien covid baik di rumah sakit maupun isolasi mandiri di rumah. Berbagai terapi yang digunakan sesuai dengan keputusan klinis. Terapi yang diberikan pada pasien seperti penggunaan antibiotik, antivirus, oksigen, ventilasi mekanik, kortikosteroid dan terapi imunoglobulin intravena (Singhal, 2020). Disisi lain, penggunaan terapi adjuvant juga dibutuhkan untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh manusia dan mempercepat proses penyembuhan pada pasien corona.

Beberapa terapi adjuvant yang dipercaya untuk membantu menyembuhkan pasien covid 19 adalah vitamin C, ginseng, hidrogen peroksida, pentoxifylline, suplemen quercetin, dan suplemen melatonin. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Hiedra et al (2020) yang meneliti tentang pemberian vitamin C intra vena pada pasien covid. Jumlah sampel dalam penelitian ini 17 responden yang terkonfirmasi positif covid 19, yang membutuhkan 30% atau lebih fraksi oksigen inspirasi (FiO₂). Vitamin C diberikan dengan dosis 1 g setiap 8 jam selama 3 hari. Responden yang diteliti dengan rata-rata body mass index (BMI) adalah 32,7 artinya kategori obesitas. 47% mengalami hipertensi dan 24% mengalami PPOK dan asma. Hasil uji *paired T Test* menunjukkan bahwa kadar D-dimer dan feritin yang secara signifikan lebih rendah setelah pengobatan dengan vitamin C. Tidak ada efek samping yang berhubungan langsung dengan pemberian vitamin C yang dicatat. Dalam penelitian ini menyimpulkan bahwa vitamin C dapat digunakan pada pasien covid-19.

Berbeda dengan penelitian yang dilakukan JamaliMoghadamSiah et al (2021) yang melakukan penelitian RCTs yang meneliti tentang keamanan dan efektivitas dosis tinggi vitamin C pada pasien Covid-19 yang parah. Perbandingan post hoc

menunjukkan perbedaan yang signifikan antara suhu tubuh pada saat masuk, keluar, dan pada hari ke-3 rawat inap ($p < 0,001$). Uji perbedaan Friedman non-parametrik di antara pengukuran berulang SpO₂ dilakukan terdapat perbedaan yang signifikan dalam peningkatan rata-rata saturasi oksigen pada kedua kelompok dengan nilai $p < 0,001$. Selama pengobatan dengan vitamin C intravena, tidak ditemukan efek samping yang dialami pasien seperti sakit kepala, mual, kembung, atau ketidaknyamanan perut. Namun hasil uji beda, disimpulkan tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok kasus dan kelompok kontrol.

Penelitian yang dilakukan oleh Luo et al (2020) yang meneliti tentang traditional chinese medicine (TCM) pada pasien corona. Hasil penelitian rata-rata lama rawat inap adalah 8,96 hari. Pasien dengan usia diatas 45 tahun rata-rata 9,79 hari di rawat inap di rumah sakit. Pasien dengan usia <45 tahun memiliki lama hari rawat sebanyak 7,64 hari. Membandingkan hemogram antara masuk dan keluar dari rumah sakit seperti jumlah leukosit, neutrofil, limfosit dan trombosit meningkat, sedangkan jumlah eritrosit, konsentrasi hemoglobin dan hematokrit menurun. Menurut koefisien regresi standar, faktor yang paling mempengaruhi lama rawat inap adalah Chinese Medicine (CM) yang dapat memperbaiki limpa. Senyawa quercetin, luteolin, kaempferol, acacetin dll., semuanya terlibat dalam pengobatan berbagai stadium penyakit pasien corona.

Penelitian yang dilakukan dilakukan oleh Trejo et al (2021) yang meneliti tentang hidrogen peroksida sebagai terapi adjuvan pada pasien covid 19. Penelitian ini dilakukan pada 23 pasien dengan rata-rata usia 39 tahun, 74% peserta adalah laki-laki. Pasien mendapat terapi adjuvan (CAM) dengan H₂O₂ oral, bilas mulut dan/atau nebulisasi. Hasil penelitian melaporkan terdapat respon positif terhadap perbaikan klinis pasien covid 19. Sebagian besar pasien pulih dengan baik, melaporkan merasa "benar-benar lebih baik" dengan rata-rata rawat hari inap 9,5 hari. Tidak ada satupun perawat yang melakukan perawatan pasien covid 19 yang tertular. Terapi ini membutuhkan biaya yang rendah, dan aman digunakan kepada pasien.

Penelitian yang dilakukan oleh Chavarria et al (2020) yang meneliti tentang antioksidan dan pentoxifylline sebagai terapi adjuvan untuk terapi standar pada pasien covid 19. Peneliti melakukan penelitian quasy eksperimen ini dengan justifikasi bahwa tidak ada terapi antivirus khusus, pilihan terapi terbatas, komplikasi dan mortalitas tinggi. Hasil penelitian bahwa pengobatan dengan suplemen antioksidan seperti Vit C, E, NAC, dan MT plus Px dapat memperlambat perkembangan COVID-19 yang agresif dan mematikan. Terapi antioksidan dapat efektif dalam pandemia ini karena meningkatkan skor kelangsungan hidup termasuk SOFA, Apache II, SAPS II, COVIDGRAM, dan GCS.

Penelitian yang dilakukan oleh Castillo et al (2020) yang meneliti tentang melatonin sebagai terapi adjuvan pada pasien covid 19. Penelitian ini bertujuan untuk memberikan gambaran klinis pasien covid 19 yang diberikan terapi adjuvan melatonin. Penelitian dilakukan pada 10 responden, dimana 7 responden dengan positif covid dan 3 responden dengan hasil negatif namun memiliki gejala yang sama. Hasil penelitian tidak ada efek samping yang ditimbulkan dari melatonin dosis tinggi, melatonin dapat membantu pasien memnuhi kebutuhan tidur akibat kecemasan mengalami covid 19. Selain itu melatonin bermanfaat memperbaiki keadaan klinis pasien, menjadikan hari

rawat inap lebih pendek, dan mengurangi kebutuhan penggunaan ventilasi mekanik. Melatonin direkomendasikan sebagai terapi adjuvan pada pasien covid.

Penelitian yang dilakukan Shohan et al (2021) yang meneliti tentang efektivitas terapi quercetin yang dikombinasi dengan obat antivirus pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Penelitian ini untuk melihat keektifan terapi quercetin yang dikombinasi dengan remdesivir dan favipiravir pada pasien COVID-19 dengan gejala parah yang dirawat di rumah sakit. Hasil penelitian bahwa quercetin aman dan efektif dalam menurunkan kadar serum ALP, q-CRP, dan LDH sebagai manifestasi kritis keparahan COVID-19.

Namun dalam masing-masing artikel terdapat pro dan kontra mengenai efek dari terapi adjuvan dalam perbaikan klinis pada pasien Covid 19 sehingga perlu dilakukan telaah literature ulang beberapa penelitian terkait dengan terapi adjuvant pada pasien covid 19. Tujuan penulisan ini adalah untuk melakukan telaah literature tentang penggunaan terapi adjuvant pada pasien covid 19.

2. METODOLOGI PENELITIAN

2.1 Tahapan Penelitian

Untuk pengobatan yang direkomendasikan sebagai terapi adjuvant pada pasien covid-19, maka penulis melakukan literature review untuk menganalisis informasi tentang terapi adjuvant yang memberikan manfaat, mengurangi resiko, dan aman secara evidence base. Telaah literatur ini menggunakan sumber e-database ; *Ebscohost*, *Proquest*, *Pubmed*, dan *Science Direct*, dimana hanya artikel yang dipublikasikan pada tahun 2015-2021, menerapkan desain randomized control trials (RCTs) dengan kata kunci covid 19 dan terapi adjuvan.

Beberapa kriteria penelitian yang dilakukan dalam *review* ini:

Tipe Penelitian

Tipe penelitian dalam *review* ini adalah artikel dengan rancangan penelitian RCTs, dan studi kasus.

Tipe pasien/partisipan

Melibatkan pasien covid 19 usia dewasa diberbagai *setting* pelayanan kesehatan.

Tipe intervensi

Penelitian yang dimasukkan adalah penelitian yang menjelaskan tentang intervensi berupa terapi adjuvant.

Tipe outcome

Terapi adjuvant yang memberikan manfaat pada pasien covid-19.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Total hasil penelusuran penelitian original melalui database *Ebscohost*, *Proquest* dan *ScienceDirect* dengan kata kunci yang telah ditentukan adalah 6.700 artikel. Terdapat 58 artikel melalui skrining kesesuaian tujuan *review*. Setelah skrining lebih lanjut sesuai metode yang telah ditetapkan, maka terpilih tujuh artikel yang membahas tentang penggunaan terapi adjuvant pada pasien covid 19.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Hiedra et al (2020) yang meneliti tentang pemberian vitamin C intra vena pada pasien covid. Jumlah sampel dalam penelitian ini 17 responden yang terkonfirmasi positif covid 19, yang membutuhkan 30% atau lebih fraksi oksigen inspirasi (FiO₂). Vitamin C diberikan dengan dosis 1 g setiap 8 jam selama 3 hari. Responden yang diteliti dengan rata-rata body massa index (BMI) adalah 32,7 artinya kategori obesitas. 47% mengalami hipertensi dan 24% mengalami PPOK dan asma. Hasil uji paired T Test menunjukkan bahwa kadar D-dimer dan feritin yang secara signifikan lebih rendah setelah pengobatan dengan vitamin C. Tidak ada efek samping yang berhubungan langsung dengan pemberian vitamin C yang dicatat. Dalam penelitian ini menyimpulkan bahwa vitamin C dapat digunakan pada pasien covid-19.

Berbeda dengan penelitian yang dilakukan JamaliMoghadamSiah et al (2021) yang melakukan penelitian RCTs yang meneliti tentang keamanan dan efektivitas dosis tinggi vitamin C pada pasien Covid-19 yang parah. Responden terdiri dari kelompok kontrol dan kelompok intervensi yang masing-masing berjumlah 30 pasien. Pada kelompok kasus termasuk 30 pasien menerima 1,5 g vitamin C IV setiap 6 jam selama 5 hari dan kelompok kontrol termasuk 30 pasien yang tidak menerima vitamin C. Semua peserta juga diobati dengan lopinavir/ritonavir oral (Kaletra, Abbott Laboratories) 400/100 mg dua kali sehari dan dosis tunggal oral hydroxychloroquine (400 mg) pada hari pertama rawat inap sesuai dengan protokol pengobatan COVID-19 Iran. Perbandingan post hoc menunjukkan perbedaan yang signifikan antara suhu tubuh pada saat masuk, keluar, dan pada hari ke-3 rawat inap ($p < 0,001$). Uji perbedaan Friedman non-parametrik di antara pengukuran berulang SpO₂ dilakukan dan ada perbedaan yang signifikan dalam peringkat rata-rata pada kedua kelompok dengan saturasi oksigen meningkat secara signifikan pada kedua kelompok ($p < 0,001$). Selama pengobatan dengan vitamin C intravena, tidak ditemukan efek samping yang dialami pasien seperti sakit kepala, mual, kembung, atau ketidaknyamanan perut. Kesimpulannya tidak ada perbedaan yang signifikan antara kelompok kasus dan kelompok kontrol.

Penelitian yang dilakukan oleh Luo et al (2020) yang meneliti tentang traditional chinese medicine (TCM) pada pasien corona. Penelitian ini dilakukan untuk menganalisis efek TCM pada kemanjuran gejala klinis corona virus. Responden yang diteliti sebanyak 54 pasien corona yang diteliti di rumah sakit Wuhan, dengan pemanfaatan Obat Cina (Chinese Medicine). Hasil Uji Paired T Test digunakan untuk mengukur perubahan hemogram pasien selama masa rawat inap, menunjukkan efek Chinese Medicine (CM). Analisis regresi linier berganda diterapkan untuk mengeksplorasi faktor-faktor yang mempengaruhi lama hari rawat inap pasien di rumah sakit. Hasil penelitian rata-rata lama rawat inap adalah 8,96 hari. Pasien dengan usia diatas 45 tahun rata-rata 9,79 hari di rawat inap di rumah sakit. Pasien dengan usia <45 tahun memiliki lama hari rawat sebanyak 7,64 hari. Membandingkan hemogram antara masuk dan keluar dari rumah sakit pital, jumlah leukosit, neutrofil, limfosit dan trombosit meningkat, sedangkan jumlah eritrosit, konsentrasi hemoglobin dan hematokrit menurun. Menurut koefisien regresi standar, faktor yang paling mempengaruhi lama rawat inap adalah Chinese Medicine (CM) yang dapat memperbaiki limpa. Senyawa quercetin, luteolin, kaempferol, acacetin dll., semuanya terlibat dalam pengobatan berbagai stadium penyakit pasien corona.

Penelitian yang dilakukan dilakukan oleh Trejo et al (2021) yang meneliti tentang hidrogen peroksida sebagai terapi adjuvan pada pasien covid 19. Penelitian ini dilakukan pada 23 pasien dengan rata-rata usia 39 tahun, 74% peserta adalah laki-laki.

Pasien mendapat terapi adjuvan (CAM) dengan H₂O₂ oral, bilas mulut dan/atau nebulisasi. Hasil penelitian melaporkan terdapat respon positif terhadap perbaikan klinis pasien covid 19. Sebagian besar pasien pulih dengan baik, melaporkan merasa "benar-benar lebih baik" dengan rata-rata rawat hari inap 9,5 hari. Tidak ada satupun perawat yang melakukan perawatan pasien covid 19 yang tertular. Terapi ini membutuhkan biaya yang rendah, dan aman digunakan kepada pasien.

Penelitian yang dilakukan oleh Chavarria (2020) yang meneliti tentang antioksidan dan pentoxifylline sebagai terapi adjuvan untuk terapi standar pada pasien covid 19. Peneliti melakukan penelitian quasi eksperimen ini dengan justifikasi bahwa tidak ada terapi antivirus khusus, pilihan terapi terbatas, komplikasi dan mortalitas tinggi. Hal ini dilakukan untuk mengevaluasi efek antioksidan. Penelitian dilakukan pada responden yang berusia diatas 18 tahun yang dirawat di CITIBANAMEX Center yang mengalami covid 19 berat. Pasien dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok 1 pasien covid dengan tanpa mengalami syok septik dan pasien 2 yang mengalami syok septik. Antioksidan tunggal diberikan sesuai dengan keputusan klinis seperti (NAC, Vit C, Vit E, melatonin) lebih banyak pentoxifylline oral diberikan selama 5 hari sejak protokol penelitian dimulai. Pada pasien covid 19 dengan Pasien dengan syok septik hanya diberikan satu antioksidan, yang diputuskan oleh dokter yang merawat, yang ditambah pentoxifylline melalui oral atau orogastrik selama lima hari. Dengan spesifikasi sebagai berikut yaitu Vitamin C dengan tablet 1 gr dosisnya 1 gr setiap 12 jam. Vitamin E dengan tablet 800 mg dengan dosis 800 mg setiap 24 jam. Melatonin dengan tablet 5 mg dosis 50 mg setiap 24 jam. N-asetilsistein dengan tablet 600 mg dosis 600 mg setiap 12 jam. Dosis pentoxifylline yang akan diterima semua pasien adalah Pentoxifylline 400mg tablet dengan dosis 400 mg setiap 12 jam. Sedangkan eksperimental pada pasien tanpa syok septik adalah hanya satu antioksidan yang akan diberikan, yang akan diputuskan oleh dokter yang ditambah pentoxifylline melalui tabung oral atau orogastrik selama lima hari. Dengan spesifikasi sebagai berikut pemberian vitamin C Tablet 1 gr dengan Dosis 1 gr setiap 12 jam. Vitamin E tablet 800 mg dengan dosis 800 mg setiap 24 jam. Melatonin Tablet 5 mg dengan dosis 50 mg setiap 24 jam. N-asetilsistein Tablet 600mg dengan dosis 600 mg setiap 12 jam. Dosis pentoxifylline yang akan diterima semua pasien adalah Pentoxifylline tablet 400 mg dengan dosis 400 mg dosis setiap 12 jam. Hasil penelitian bahwa pengobatan dengan suplemen antioksidan seperti Vit C, E, NAC, dan MT plus Px dapat memperlambat perkembangan COVID-19 yang agresif dan mematikan. Terapi antioksidan dapat efektif dalam pandemia ini karena meningkatkan skor kelangsungan hidup termasuk SOFA, Apache II, SAPS II, COVIDGRAM, dan GCS.

Respon inflamasi dan hiperkoagulabilitas merupakan salah satu faktor yang berkontribusi meningkatkan kematian pada kasus COVID-19 yang parah. Pentoxifylline (PTX), obat turunan xanthine yang terdaftar untuk pengobatan penyakit vaskular. Obat ini telah dilaporkan memiliki khasiat anti-inflamasi dan imunomodulator spektrum luas. Studi sebelumnya telah menunjukkan khasiat Pentoxifylline (PTX) dalam pengobatan berbagai penyakit paru-paru, termasuk pengobatan pada sindrom gangguan pernapasan akut akibat infeksi. Oleh karena itu, Pentoxifylline (PTX) berpotensi dalam pengobatan gejala covid 19 dan mencegah komplikasinya (Feret et al. 2021).

Penelitian yang dilakukan oleh Castillo et al (2020) yang meneliti tentang melatonin sebagai terapi adjuvan pada pasien covid 19. Penelitian ini bertujuan untuk memberikan gambaran klinis pasien covid 19 yang diberikan terapi adjuvan melatonin.

Pada penelitian ini dipilih kriteria pasien covid yang dirawat di Manila Doctors Hospital in Manila, Philippines, antara 5 Maret 2020 dan 4 April 2020) dengan riwayat gejala yang khas demam, batuk, sakit tenggorokan, kehilangan penciuman dan/atau pengecap, mialgia, kelelahan. Pasien memiliki kesan pneumonia atipikal. Pasien yang terkonfirmasi positif covid 19, dan diberikan melatonin dosis tinggi sebagai terapi adjuvant, selain terapi standar. Penelitian dilakukan pada 10 responden, dimana 7 responden dengan positif covid dan 3 responden dengan hasil negatif namun memiliki gejala yang sama. Pasien yang terkonfirmasi positif Covid 19 memiliki lama hari rawat inap 8,6 hari setelah diberikan terapi melatonin dosis tinggi. Sedangkan 3 pasien dengan gejala covid namun hasil PCR negatif, memiliki lama hari rawat 7,3 hari setelah diberikan terapi melatonin dosis tinggi. Namun pada pasien yang dirawat dengan terkonfirmasi positif covid 19 namun tidak diberikan melatonin dosis tinggi memiliki lama hari rawat inap sebanyak 13 hari. Pada saat penelitian 34 pasien yang tidak diberikan melatonin dosis tinggi terdapat 12 pasien (35,3%) yang meninggal, 7 pasien dari 34 (20,6%) yang memerlukan ventilasi mekanik. Tidak ada efek samping yang membahayakan pada pasien setelah penggunaan melatonin dosis tinggi. Efek samping yang terlihat hanya mengantuk. Namun perasaan kantuk yang dialami sangat dibutuhkan oleh sebagian besar pasien karena memiliki masalah gangguan sulit tidur akibat mengalami kecemasan dengan gejala covid 19. Melatonin dosis tinggi memiliki manfaat pada pasien yang dirawat karena covid 19 seperti untuk perbaikan klinis pasien, lebih sedikit membutuhkan ventilasi mekanik, masa rawat inap yang lebih pendek, dan kemungkinan kematian yang lebih rendah. Melatonin dosis tinggi ditoleransi dengan baik.

Penelitian yang dilakukan Shohan et al (2021) yang meneliti tentang efektivitas terapi quercetin yang dikombinasi dengan obat antivirus pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Dalam penelitian ini, kemanjuran terapeutik quercetin dalam kombinasi dengan remdesivir dan favipiravir, dievaluasi pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dengan parah. Tujuan utama kami adalah untuk menilai kemampuan quercetin untuk mencegah perkembangan penyakit ke fase kritis, dan mengurangi tingkat penanda inflamasi yang terkait dengan patogenesis SARS-Cov-2. Melalui uji klinis label terbuka, 60 kasus parah secara acak dibagi menjadi kelompok kontrol dan intervensi. Selama periode 7 hari, pasien dalam kelompok kontrol menerima antivirus, yaitu remdesivir atau favipiravir, sedangkan kelompok intervensi diobati dengan 1000 mg quercetin setiap hari sebagai tambahan obat antivirus. Menurut hasil, mengambil quercetin secara signifikan terkait dengan debit awal parsial dan penurunan kadar serum ALP, q-CRP, dan LDH pada kelompok intervensi. Selanjutnya, meskipun nilainya dalam kisaran normal, keluaran statistik menunjukkan peningkatan yang signifikan pada tingkat hemoglobin dan laju pernapasan pada pasien yang memakai quercetin. Berdasarkan pengamatan kami, quercetin aman dan efektif dalam menurunkan kadar serum ALP, q-CRP, dan LDH sebagai penanda kritis yang terlibat dalam keparahan COVID-19. Namun, menurut hasil batas yang tidak signifikan dalam membandingkan kematian, tingkat masuk ICU, dan durasi masuk ICU, penelitian lebih lanjut dapat membantu untuk mengkompensasi keterbatasan penelitian kami dan memperjelas potensi terapeutik quercetin pada COVID -19 perawatan.

Penelitian lain tentang quercetin didukung oleh Piero et al. 2021 yang melakukan penelitian randomized control pada 152 pasien rawat jalan COVID-19

dengan dosis harian Quercetin (QP)1000 mg yang diteliti selama 30 hari untuk mengungkapkan efek ajuvannya dalam mengobati gejala awal dan dalam mencegah komplikasi. Hasil penelitian bahwa quercetin dapat mengurangi frekuensi dan lamanya rawat inap pasien covid 19. Selain itu mengurangi kebutuhan terapi oksigen non-invasif, mencegah pasien kritis atau perawatan intensif, dan mengurangi jumlah kematian. Quercetin juga dikonfirmasi aman digunakan pada pasien dan dapat mengurangi kelelahan serta meningkatkan nafsu makan pasien covid 19. Quercetin memiliki sifat antioksidan, anti-inflamasi, imunomodulator, dan antivirus yang kuat, dan ditandai dengan profil keamanan yang sangat tinggi, yang digunakan pada hewan dan manusia. Disarankan pada penelitian selanjutnya untuk melakukan studi double-blind atau placebo-controlled study untuk mengkonfirmasi hasil penelitian ini.

4. KESIMPULAN

Setelah dilakukan literature review pada beberapa penelitian, maka dapat disimpulkan beberapa rumah sakit yang merawat pasien covid dapat memberikan terapi adjuvan sebagai upaya percepatan penyembuhan pasien dan pencegahan tingkat keparahan. Dari 7 artikel penelitian telah membuktikan bahwa terdapat manfaat dari terapi adjuvan vitamin C, chinese medicine, melatonin, hidrogen piroksida, quercetin, antioksidan dan p memberikan perbaikan klinis dan berkurangnya lama hari rawat inap pasien dirumah sakit.

UCAPAN TERIMAKASIH

Pada penulisan literature review ini saya mengucapkan terimakasih kepada orang tua, suami, dan anak saya yang telah memberikan motivasi untuk menyelesaikan studi literature ini.

REFERENCES

- Trejo et al. 2021. *Hydrogen Peroxide as an Adjuvant Therapy for COVID-19: A Case Series of Patients and Caregivers in the Mexico City Metropolitan Area*. <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2021/5592042/>
- Kagan D, Gilad JM, & Fire M. 2020. Scientometric Trends for Coronaviruses and Other Emerging Viral Infections. bioRxiv. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.995795v2.full>.
- Hiedra R et al. 2020. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2020.1794819>
- JamaliMoghadamSiah et al. 2021. Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. <https://eurjmedres.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40001-021-00490-1.pdf>
- Rafie, Barratut Taqiyyah. 2021. Data terkini WHO: Jumlah kasus Covid-19 di seluruh dunia melampaui 90 juta kasus! Sumber Xinhua. <https://internasional.kontan.co.id/news/data-terkini-who-jumlah-kasus-covid-19-di-seluruh-dunia-melampaui-90-juta-kasus>.
- Perhimpunan Rumah Sakit Seluruh Indonesia (PERSI). 2021. Persebaran Kasus Covid-19 – tanggal 29 Januari 2021. <https://persi.or.id/persebaran-kasus-covid-19-tanggal-29-januari-2021>.
- Haq et al. 2021. factors related to the severity of coronavirus disease 2019 (covid-19) infection: a literature review. *Vol 9 No 1 (2021): JIMKI : Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia Volume 9.1 Edisi Maret - Juli 2021*. <https://bapin-ismki.e-journal.id/jimki/article/view/338>
- Huang C, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, et al. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China Lancet. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext)
- Tang J.W, Tambyah P.A., Hui, D.S.C. 2020. Emergence of a novel coronavirus causing respiratory illness from Wuhan, China. [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(20\)30038-4/fulltext](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(20)30038-4/fulltext)

- Habibzadeh, & Stoneman E.K. 2020. The novel coronavirus: a bird's eye view. *Int J Occup Environ Med*, 11 (2) (2020), pp. 65-71. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3564637
- Luo et al. 2020. Treatment efficacy analysis of traditional Chinese medicine for novel coronavirus pneumonia (COVID-19): an empirical study from Wuhan, Hubei Province, China. <https://cmjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13020-020-00317-x>
- Feret et al. 2021. Pentoxifylline as a Potential Adjuvant Therapy for COVID-19: Impeding the Burden of the Cytokine Storm. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34830588/>
- Chavarria et al. 2021. Antioxidants and pentoxifylline as coadjuvant measures to standard therapy to improve prognosis of patients with pneumonia by COVID-19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33680348/>
- Shohan et al, 2021. The therapeutic efficacy of quercetin in combination with antiviral drugs in hospitalized COVID-19 patients: A randomized controlled trial . [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014-2999\(21\)00771-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014-2999(21)00771-8)
- Castillo et al, 2020. Melatonin as adjuvant treatment for coronavirus disease 2019 pneumonia patients requiring hospitalization (MAC-19 PRO): a case series. <https://www.melatonin-research.net/index.php/MR/article/view/88>.
- Harapan et al. 2020. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of Infection and Public Health*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034120304329?via%3Dihub>
- Singhal T. 2020. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC709072>
- Piero et al. 2021. Possible Therapeutic Effects of Adjuvant Quercetin Supplementation Against Early-Stage COVID-19 Infection: A Prospective, Randomized, Controlled, and Open-Label Study. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8197660/>