



Pengaruh Pemberian Tiamin Intravena terhadap Kadar Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) pada Pasien COVID-19 di Ruang Isolasi

Annisa Syifanurhati¹, Andriamuri Primaputra Lubis^{2*}, Muhammad Ihsan²

1. Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia
2. Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

*penulis korespondensi

DOI:10.55497/majanestricar.v40i2.259

ABSTRAK

Latar Belakang: Banyak sitokin dan mediator inflamasi yang berperan dalam progresivitas penyakit COVID-19, diantaranya golongan interleukin, interferon, dan tumor necrosis factor (TNF- α). Diperlukan suatu intervensi untuk menurunkan kadar dari sitokin ini. Tiamin memiliki potensi untuk menurunkan kadar sitokin proinflamasi terutama TNF- α . Penelitian ini bertujuan Untuk mengetahui pengaruh pemberian tiamin intravena terhadap kadar TNF- α pada pasien COVID-19 derajat sedang di ruang isolasi RSUP H Adam Malik.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain deskriptif analitik yang dilakukan di ruangan isolasi RSUP Haji Adam Malik Medan dengan besar sampel sebanyak 16 orang. Sampel diberi tiamin IV 200 mg/12 jam lalu diukur kadar TNF- α dengan metode ELISA.

Hasil: Karakteristik sampel didapatkan laki – laki dan perempuan sama banyak (1:1), usia rerata sebesar $43 \pm 14,78$ tahun, rerata IMT sebesar $23,31 \pm 6,55$ kg/m², rerata sistolik $122,50 \pm 5,77$ mmHg dan diastolik $88,88 \pm 6,55$ mmHg. Mayoritas sampel (50%) tidak memiliki komorbid. Sebelum pemberian tiamin median TNF- α sebesar 186,5 pg/mL dengan nilai minimal dan maksimal (171-420 pg/mL) dan setelah pemberian tiamin Median TNF- α sebesar 180,50 pg/mL dengan nilai minimal dan maksimal (122-200 pg/mL) didapatkan nilai p value sebesar $0,001 < 0,05$ (adanya pengaruh yang signifikan).

Simpulan: Pada penelitian didapatkan rerata kadar TNF- α lebih rendah ketika diberikan tiamin intravena. Penurunan kadar TNF- α ini juga didapatkan signifikan setelah pemberian tiamin intravena.

Kata Kunci: Tiamin, TNF- α , COVID-19, Derajat Sedang



Effect of Ephedrine 10 mg or Ondansetron 4 mg as Prophylaxis of Post-Spinal Hypotension in Caesarean Section

Annisa Syifanurhati¹, Andriamuri Primaputra Lubis^{2*}, Muhammad Ihsan²

1. Study Program of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia
1. Departement of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

*corresponding author

DOI:10.55497/majanestcricar.v40i2.259

ABSTRACT

Background: Many cytokines and inflammatory mediators play a role in the progression of COVID-19 disease, including the interleukins, interferons, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) groups. An intervention is needed to reduce the levels of this cytokine. Thiamine has the potential to reduce levels of proinflammatory cytokines, especially TNF- α . This study aimed to determine the effect of intravenous thiamine administration on TNF- α levels in COVID-19 moderate-degree patients in the isolation room of RSUP H Adam Malik.

Methods: This study used an analytical design of one group pre-test – post-test in the isolation room of Haji Adam Malik General Hospital Medan with a sample size of 16 people. Samples were given thiamine IV 200 mg/12 hours and then the levels of TNF- α were measured by the ELISA method.

Results: Characteristics of the sample obtained were equal in several males and females (1:1), the mean age was 43 ± 14.78 years, the mean BMI was 23.31 ± 6.55 , the mean systolic was 122.50 ± 5.77 mmHg, and diastolic 88.88 ± 6.55 mmHg. The majority of the sample (50%) had no comorbidities. Before administration of thiamine, the median TNF- α was 186.5 pg/mL with a minimum and maximum value (171-420 pg/mL) and after administration of thiamine, the median TNF- α was 180.50 pg/mL with a minimum and maximum value (122-200 pg/mL) obtained a p-value of $0.001 < 0.05$ (significant effect).

Conclusion: In this study, the mean TNF- α level was lower when given intravenous thiamine. This decrease in TNF- α levels was also found to be significant after intravenous thiamine administration.

Keywords: Thiamine, TNF- α , COVID-19, Moderate-degree

PENDAHULUAN

Coronavirus Diseases 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi yang sangat menular yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Hingga tanggal 28 Maret 2022, secara global jumlah total kasus COVID-19 sudah mencapai 482 juta kasus dengan kematian sebanyak 6,1 juta jiwa. Di Indonesia, jumlah kasus total COVID-19 hampir mencapai 6 juta kasus dengan total kematian sebanyak 154 ribu jiwa.¹ Gejala COVID-19 tidak hanya terbatas menyebabkan manifestasi disaluran pernapasan, COVID-19 juga dapat menyebabkan manifestasi klinis disaluran cerna, sistem saraf pusat, ginjal, kardiovaskular, kulit, hematologi, hepatobiliaris dan sebagainya.² Manifestasi yang beragam ini mungkin disebabkan oleh adanya reseptor Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE 2) pada berbagai organ seperti sel alveolar tipe II, enterosit di ileum dan kolon, sel miokardial, kolangiosit, sel nefron tubulus dan sel urotelial.³

Manifestasi klinis infeksi SARS-CoV-2 beragam mulai dari tanpa gejala hingga menimbulkan gejala berat. Studi meta analisis oleh Ma et al (2021) mendapatkan bahwa sekitar 40,50% pasien terkonfirmasi COVID-19 merupakan pasien dengan tanpa gejala.⁴ Sekitar 21,33% - 23,1% pasien terkonfirmasi COVID-19 merupakan pasien dengan gejala berat.⁵⁻⁷ Laju mortalitas pada pasien COVID-19 yang bergejala ringan sampai dengan sedang sebesar 5% dan pada COVID-19 bergejala berat mencapai 54,64%.⁸ Pada studi lainnya didapatkan persentase kematian pada pasien dengan COVID-19 yang dirawat diruangan Intensive Care Unit (ICU) mencapai 20,61%.⁹ Adanya perburukan ataupun COVID-19 bergejala berat ini berkaitan dengan adanya cytokine storm.

Cytokine storm merupakan suatu kondisi overaktivasi sistem imun yang ditandai dengan pelepasan berlebihan sitokin terutama Interleukin-6 (IL-6) dan Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) kedalam sirkulasi sehingga memicu respon inflamasi lokal dan sistemik.² Cytokine storm ini umumnya memiliki manifestasi berupa demam, sitopenia, hiperferritinemia, abnormalitas kadar transaminase hati, koagulopati dan kerusakan paru.¹⁰ Dari studi meta analisis didapatkan bahwa secara signifikan

kadar sitokin yang meningkat (IL-6 dan IL-10) terkait dengan terjadinya COVID-19 bergejala berat.¹¹ Sitokin lain seperti TNF- α juga ditemukan kadarnya lebih tinggi pada pasien dengan COVID-19 yang dirawat di ICU dibandingkan pasien dengan COVID-19 yang tidak dirawat diruang ICU.¹² Oleh karena adanya peningkatan sitokin pada pasien COVID-19 bergejala berat ini maka perlu dilakukan intervensi atau penanganan terapi yang dapat menurunkan kadar dari sitokin ini. Terapi yang berpotensi untuk menurunkan kadar sitokin ini adalah dengan pemberian tiamin. Tiamin (vitamin B1) merupakan vitamin larut air yang berperan memperbaiki fungsi sistem imun dan bersifat antioksidan.¹³ Pada studi yang diujicobakan pada mencit, pemberian tiamin dapat menurunkan kadar TNF- α ^{14,15} dan IL-6.¹⁴ Studi lainnya juga mendapatkan bahwa pemberian tiamin sebagai adjuvan pada pasien dengan COVID-19 yang kritis dapat mengurangi risiko mortalitas 61-63% dan juga mengurangi risiko trombotik sebesar 81%.¹⁶ Dikarenakan risiko mortalitas yang tinggi pada pasien dengan COVID-19 sering dikaitkan dengan adanya cytokine storm, peneliti tertarik untuk mengamati kadar TNF- α pada pasien dengan COVID-19 yang diberikan tiamin.

METODE PENELITIAN

Studi ini merupakan analitik deskriptif dengan desain *cross sectional* dengan one group pre test - post test. Studi ini bertujuan untuk mengamati kadar TNF- α sebelum dan sesudah intervensi berupa pemberian tiamin pada pasien COVID-19. Studi ini dilakukan di ruangan isolasi Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan (RSUP HAM). Penelitian ini mulai dilakukan setelah terbitnya ethical clearance dan surat ijin penelitian dari komite etik RSUP HAM-FK USU dengan No:1162/KEP/USU/2021. Populasi penelitian adalah seluruh pasien yang terdiagnosa COVID-19. Sampel penelitian ini adalah populasi penelitian yang memenuhi kriteria inklusi yakni berusia 18-65 tahun, terkonfirmasi COVID-19 melalui pemeriksaan PCR dan bergejala sedang, dan pasien menyatakan secara tertulis dalam informed consent bersedia menjadi sampel. Kriteria eksklusi penelitian meliputi pasien dengan kondisi immunosupresan, pasien yang rutin mengonsumsi tiamin, dan pasien

meninggal sebelum 72 jam pasca persetujuan menjadi sampel penelitian.

Pasien COVID-19 (remaja dan dewasa) dengan gejala sedang adalah pasien dengan tanda klinis pneumonia yakni berupa demam, sesak, batuk dan nafas cepat serta $SpO_2 \geq 93\%$ pada udara ruangan tetapi tanpa ada tanda pneumonia berat.¹⁷ Sampel penelitian diambil dengan teknik consecutive sampling hingga jumlah subjek penelitian terpenuhi. Besar sampel pada penelitian ini sebanyak 16 orang.

Sebelum dilakukan pemberian tiamin, sebanyak 3cc darah diambil dari vena mediana cubiti. Pengambilan darah bertujuan untuk mengukur kadar TNF- α (pretest) dengan menggunakan Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA). Kemudian sampel diberikan tiamin dengan dosis 2cc (200 mg) 2x/hari selama 3 hari. Pada hari ke-3, dilakukan pengambilan darah sekali lagi untuk mengukur kadar TNF- α (posttest). Selain itu, data karakteristik pasien berupa usia, jenis kelamin, Indeks Massa Tubuh (IMT), tekanan darah, komorbid dan lama rawat inap ikut dimasukkan kedalam penelitian ini.

Analisis data dilakukan dengan menggunakan bantuan program komputer yaitu SPSS 25 (Statistical Package for Social Science). Data demografi disusun dalam tabel distribusi frekuensi. Analisis data bivariat untuk menguji perbandingan kadar TNF- α pretest dan posttest menggunakan uji Wilcoxon karena data tidak berdistribusi normal, uji normalitas dilakukan dengan menggunakan Shapiro Wilk Test. Data dinilai signifikan apabila nilai p value <0,05.

HASIL PENELITIAN

Pada studi ini didapatkan baik laki-laki maupun perempuan dalam jumlah yang sama (1:1), rerata usia $43 \pm 14,8$ tahun, rerata IMT $23,3 \pm 6,5$ kg/m², rerata tekanan darah (tekanan sistolik/diastolik) $122,50 \pm 5,8 / 81,9 \pm 6,5$ mmHg, rerata lama rawat inap $7,13 \pm 2,96$ hari dan mayoritas pasien tidak memiliki komorbid (50%) (tabel 1). Dari hasil pemeriksaan kadar TNF- α sebelum pemberian tiamin didapatkan nilai median sebesar 186,5 pg/mL dengan rentang 171-420 pg/mL. Setelah pemberian tiamin selama 3 hari dijumpai penurunan kadar TNF- α

dengan nilai median 180,5 pg/mL dengan rentang 122-200 pg/mL. Didapatkan pengaruh yang signifikan pemberian tiamin terhadap penurunan kadar TNF- α (tabel 2).

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini kami mendapatkan hubungan yang signifikan setelah pemberian tiamin intravena terhadap penurunan kadar TNF- α . Pemberian tiamin intravena diberikan sebanyak 200 mg dan dilakukan 2x/hari selama 3 hari, dosis ini merupakan dosis lazim yang sudah digunakan pada penelitian sebelumnya. Beberapa studi yang serupa pernah dilakukan untuk mengetahui efek tiamin terhadap kadar TNF- α . Studi yang dilakukan pada mencit yang diinduksi untuk mengalami inflamasi kronik dan kemudian diberikan riboflavin, thiamin ataupun digabungkan dengan deksametason. Pemberian tiamin sebanyak 600 mg/kgBB secara signifikan menurunkan kadar TNF- α lebih baik dibandingkan riboflavin dan efek penurunan kadar TNF- α ini lebih kuat ketika tiamin dikombinasikan dengan deksametason 0,5 mg/kgBB.¹⁴

Studi lainnya pada mencit yang diinduksi mengalami allodynia dan kemudian diberikan tiamin dengan dosis 600 mg/kgBB peroral. Hasil yang didapatkan berupa signifikan dari kadar TNF- α pada dorsal root ganglia dan talamus.¹⁵ Penggunaan tiamin tidak hanya terbatas untuk menurunkan kadar TNF- α , pada beberapa studi lain juga menggunakan tiamin untuk mengobati penyakit tertentu. Studi yang dilakukan de Oliveira et al (2021), menggunakan tiamin intravena dengan dosis 500 mg sebanyak 3x/hari selama 5 hari pada pasien dengan COVID-19 dan ensefalopati didapatkan hasil bahwa adanya perbaikan pada semua pasien dari manifestasi neurologis seperti tingkat kesadaran, perbaikan oftalmoparesis, gait, ataksia serta nyeri neuropati.¹⁶⁻¹⁸ Tiamin juga dikombinasikan dengan vitamin C dan hidrokortison untuk menurunkan mortalitas pada pasien dengan pneumonia berat.¹⁹ Selain itu, tiamin juga

menurunkan mortalitas serta risiko trombotik pada pasien kritis dengan COVID-19 yang dirawat di ruangan ICU.¹⁶

Tiamin diperlukan untuk meningkatkan respon antibodi sehingga dapat mengeliminasi SARS-CoV-2 dan mengurangi gejala berat COVID-19. Tiamin juga berperan sebagai inhibitor isoenzim karbonik anhidrase yang dengan dosis tinggi tiamin yang diberikan pada pasien dengan COVID-19 pada saat awal penyakit dapat mengurangi risiko hipoksia hingga menurunkan

lama rawat inap. Tiamin dosis tinggi juga menurunkan respons dari sel T helper (Th-17), sel yang berperan untuk pro-inflamasi, sehingga dengan menurunnya respon sel Th-17 diharapkan dapat menurunkan risiko terjadinya cytokine storm.^{16,19,20}

Adapun kekurangan dalam penelitian ini adalah tidak ada data hasil pemeriksaan tiamin pada saat kondisi pasien sehat. Selain itu, penelitian ini hanya melakukan pemeriksaan kadar TNF α .

Tabel 1. Karakteristik Sampel

Karakteristik	Tiamin IV	Nilai P
Jenis Kelamin		
Laki-laki	8 (50 %)	0,6
Perempuan	8 (50 %)	
Usia	43±14,8	0,8
Indeks Massa Tubuh	23,3±6,5	
Sistolik	122,5±5,8	0,7
Diastolik	81,9±6,5	0,5
Suku Bangsa		0,5
Jawa	9 (56,3 %)	
Batak	6 (37,5 %)	
Aceh	1 (6,3 %)	0,4
Lama Rawat Inap	7,13±2,96	
Penyakit Komorbid		0,1
Hipertensi	3 (18,8 %)	
Diabetes Melitus	4 (25 %)	
Gagal Ginjal Kronik	1 (6,3 %)	0,2
Tidak ada	8 (50 %)	
Derajat Keparahan		
Derajat Ringan	0 (0 %)	
Derajat Sedang	16 (100 %)	
Derajat Berat	0 (0 %)	0,05
Status Pasien		
Hidup	16 (100 %)	
Meninggal	0 (0 %)	0,3

Tabel 2.Kadar TNF- α (dalam pg/mL) Sebelum dan Sesudah Pemberian Tiamin

Variabel Penelitian	Sebelum (n=16)	Sesudah (n=16)	Nilai P
TNF- α Median (min-maks)	186,5 (171-420)	180,5 (122-200)	0.001**

KESIMPULAN

Pada penelitian ini yang dilakukan pada pasien COVID-19 derajat sedang didapatkan rerata kadar TNF- α lebih rendah ketika diberikan tiamin intravena. Penurunan kadar TNF- α ini juga didapatkan signifikan setelah pemberian tiamin intravena.

DAFTAR PUSTAKA

1. Worldometer | COVID-19 Coronavirus Pandemic. 28 March 2022. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
2. Cascella M, Rajnik M, Aleem A. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2022 Feb 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
3. Xu H, Zhong L, Deng J. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):8.
4. Xu H, Zhong L, Deng J. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12(1):8.
5. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, Wang W, Song H, Huang B, Zhu N, Bi Y. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The lancet.* 2020;395(10224):565-74
6. Xie J, Wang Q, Xu Y. Clinical characteristics, laboratory abnormalities and CT findings of COVID-19 patients and risk factors of severe disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med.* 2021 Feb;10(2):1928-49.
7. Del Sole F, Farcomeni A, Loffredo L. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(10):e13378.
8. Li J, Huang DQ, Zou B. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 2021;93(3):1449-58.
9. Mahendra M, Nuchin A, Kumar R, Shreedhar S, Mahesh PA. Predictors of mortality in patients with severe COVID-19 pneumonia - a retrospective study. *Adv Respir Med.* 2021;89(2):135-44.
10. Oliveira E, Parikh A, Lopez-Ruiz A. ICU outcomes and survival in patients with severe COVID-19 in the largest health care system in central Florida. *PLoS One.* 2021;16(3):e0249038.
11. Shcherbak SG, Anisenkova AY, Mosenko SV, et al. Basic Predictive Risk Factors for Cytokine Storms in COVID-19 Patients. *Front Immunol.* 2021;12:745515.
12. Dhar SK, K V, Damodar S, Gujar S, Das M. IL-6 and IL-10 as predictors of disease severity in COVID-19 patients: results from meta-analysis and regression. *Heliyon.* 2021;7(2):e06155.
13. Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet.* 2020 Jan 30;:]. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
14. Vatsalya V, Li F, Frimodig J. Repurposing Treatment of Wernicke-Korsakoff Syndrome for Th-17 Cell Immune Storm Syndrome and Neurological Symptoms in COVID-19: Thiamine Efficacy and Safety, In-Vitro Evidence and Pharmacokinetic Profile. *Front Pharmacol.* 2021;11:598128.
15. Menezes RR, Godin AM, Rodrigues FF. Thiamine and riboflavin inhibit production

- of cytokines and increase the anti-inflammatory activity of a corticosteroid in a chronic model of inflammation induced by complete Freund's adjuvant. *Pharmacol Rep.* 2017;69(5):1036-43.
16. Braga AV, Costa SOAM, Rodrigues FF. Thiamine, riboflavin, and nicotinamide inhibit paclitaxel-induced allodynia by reducing TNF- α and CXCL-1 in dorsal root ganglia and thalamus and activating ATP-sensitive potassium channels. *Inflammopharmacology.* 2020;28(1):201-13.
17. Al Sulaiman K, Aljuhani O, Al Dossari M. Evaluation of thiamine as adjunctive therapy in COVID-19 critically ill patients: a two-center propensity score matched study. *Crit Care.* 2021;25(1):223.
18. Burhan E, Susanto DS, Isbaniah F. *Pedoman Tatalaksana COVID-19.* 4th ed. Jakarta; 2022
19. Branco de Oliveira MV, Irikura S, Lourenço FHB. Encephalopathy responsive to thiamine in severe COVID-19 patients. *Brain Behav Immun Health.* 2021;14:100252.
20. Kim WY, Jo EJ, Eom JS. Combined vitamin C, hydrocortisone, and thiamine therapy for patients with severe pneumonia who were admitted to the intensive care unit: Propensity score-based analysis of a before-after cohort study. *J Crit Care.* 2018;47:211-8.