

## STUDY OF THE USE OF LOPINAVIR/RITONAVIR IN MIDDLE-MODIUM DEGREES OF COVID-19 PATIENTS WITH COMMORBID HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS

Didik Hasmono<sup>1</sup>, Agriawan Sudirman<sup>2</sup>, Muhammad Nashrullah<sup>3</sup>, Ruddy Hartono<sup>4</sup>  
Mohammad Subhan<sup>5</sup>

Correspondensi e-mail : [didik-h@ff.unair.ac.id](mailto:didik-h@ff.unair.ac.id)

<sup>1</sup> Clinical Pharmacy Department, Faculty of Pharmacy, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

<sup>2</sup> Faculty of pharmacy, Universitas Megarezky, Makassar, Indonesia

<sup>3</sup> Pharmacy Student, Faculty of Pharmacy, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

<sup>4</sup> Clinical Pharmacist in Bhayangkara H.S. Samsaeri Mertojoso Hospital, Surabaya, Indonesia

<sup>5</sup> Pulmonologist in Bhayangkara H.S. Samsaeri Mertojoso Hospital, Surabaya, Indonesia

### ABSTRACT

Lopinavir/Ritonavir is proposed as one of the therapy for Covid-19 patients based on the ability to reduce viral load. Bhayangkara Hospital Surabaya is one of the hospitals with quite a lot of Covid-19 patients in Surabaya. The research aimed to determine the effectiveness, outcome, and evaluate side effects of Lopinavir/Ritonavir in mild to moderate Covid-19 patients with comorbid hypertension and diabetes mellitus at Bhayangkara Hospital Surabaya. This was an observational study that collected data retrospectively at Bhayangkara Hospital Surabaya. Patient data had to meet the requirements for inclusion criteria, which were patients treated with Lopinavir/Ritonavir for a Covid-19 mild to moderate with comorbid hypertension and diabetes mellitus. Data were obtained from 18 patient medical records and then processed descriptively. The results showed that 7 patients (39%) received therapy A with 11 days of treatment, 4 patients received therapy B (22%) with 12 days of treatment, 1 patient (11%) received therapy C with 18 days of treatment, and 6 patients (28%) on D therapy with 14 days of treatment. Patients experiencing effects of gastrointestinal disturbances such as nausea (22%), and diarrhea (11%). Lopinavir/Ritonavir in therapy A is the most effective when viewed from the length of treatment, which is 11 days. Therapy B, C, and D were considered effective as seen from the results of RT-PCR which showed negative results, namely 100%. Therapy D is the most effective chest X-ray repair, which is 50%. Side effects of Lopinavir/Ritonavir were gastrointestinal disturbances, namely nausea (22%), and diarrhea (11%), while hepatotoxicity was not found

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Covid-19, Hypertention, Diabetes Mellitus, Lopinavir, Ritonavir

## STUDI PENGGUNAAN LOPINAVIR/RITONAVIR PADA PASIEN COVID-19 DERAJAT RINGAN-SEDANG DENGAN KOMORBID HIPERTENSI DAN DIABETES MELLITUS

### ABSTRAK

Lopinavir/Ritonavir diusulkan sebagai salah satu terapi untuk pasien Covid-19 berdasarkan kemampuan menurunkan viral load. Rumah Sakit Bhayangkara Surabaya merupakan salah satu rumah sakit dengan pasien Covid-19 yang cukup banyak di Surabaya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas, outcome, dan evaluasi efek samping Lopinavir/Ritonavir pada pasien Covid-19 ringan sampai sedang dengan komorbiditas hipertensi dan diabetes mellitus di RS Bhayangkara Surabaya. Penelitian ini merupakan penelitian observasional yang mengumpulkan data secara retrospektif di RS Bhayangkara Surabaya. Data pasien harus memenuhi syarat kriteria inklusi, yaitu pasien yang diobati dengan Lopinavir/Ritonavir untuk Covid-19 ringan sampai sedang dengan penyakit penyerta hipertensi dan diabetes mellitus. Data diperoleh 18 rekam medis pasien kemudian diolah secara deskriptif. Hasil penelitian menunjukkan 7 pasien (39%) mendapat terapi A dengan pengobatan 11 hari, 4 pasien mendapat terapi B (22%) dengan pengobatan 12 hari, 1 pasien (11%) mendapat terapi C dengan pengobatan 18 hari, dan 6 pasien (28%) menjalani terapi D dengan 14 hari pengobatan. Pasien mengalami efek gangguan gastrointestinal seperti mual (22%), dan diare (11%).

#### DOI:

[10.24252/kesehatan.v16i1.28711](https://doi.org/10.24252/kesehatan.v16i1.28711)

---

Lopinavir/Ritonavir pada terapi A paling efektif jika dilihat dari lama pengobatan yaitu 11 hari. Terapi B, C, dan D dinilai efektif dilihat dari hasil RT-PCR yang menunjukkan hasil negatif yaitu 100%. Terapi D merupakan perbaikan rontgen dada yang paling efektif, yaitu 50%. Efek samping Lopinavir/Ritonavir adalah gangguan saluran cerna yaitu mual (22%), diare (11%), sedangkan hepatotoksitas tidak ditemukan.

---

**Kata kunci:**

Covid-19, Hipertensi, Diabetes mellitus, Lopinavir, Ritonavir

---

## Pendahuluan

SARS-CoV2 merupakan jenis baru dari virus corona yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Analisis filogenetik menunjukkan bahwa SARS-CoV2 berasal dari siklus zoonosis dan dengan cepat menyebar melalui penularan dari manusia ke manusia (Shereen et al., 2020)(Umakanthan et al., 2020).

Coronavirus termasuk virus yang menyebabkan penyakit mulai dari gejala ringan sampai berat. Terdapat dua jenis Coronavirus yang dapat menyebabkan penyakit dengan gejala berat seperti Middle East Respiratory Syndrome (MERS) dan Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)(Zhu et al., 2020).

Tercatat sejak 30 Desember 2020, kasus global terkonfirmasi Covid-19 sudah mencapai 80.773.033 kasus dan 1.783.619 kasus meninggal (CFR 2,2%). Di Asia Tenggara, kasus terkonfirmasi Covid-19 sudah mencapai 11.928.810 dengan 182.431 kasus meninggal (CFR 1,5%)(WHO, 2020). Indonesia menjadi salah satu negara penyumbang kasus terbanyak di Asia Tenggara, terdapat 727.122 kasus terkonfirmasi Covid-19 dengan 21.703 kasus meninggal (CFR 3,0%) (WHO, 2020).

Berdasarkan data dari penelitian yang telah beredar, beberapa faktor resiko dari Covid-19 diantaranya adalah umur (>65 tahun), jenis kelamin (laki-laki), kebiasaan merokok, dan penyakit penyerta seperti hipertensi, diabetes mellitus, COPD, obesitas, respiratory disease, dan kanker (CDC, 2020). Penelitian Zhou et al. (2020) yang dilakukan pada 191 pasien menyatakan bahwa proporsi kasus Covid-19 dengan komorbid hipertensi dan diabetes mellitus adalah yang tertinggi, masing-masing sebesar 30% dan 19% (Zhou et al., 2020). Sebuah laporan oleh Italian Surveillance Group yang dilakukan pada 2.621 pasien Covid-19 meninggal juga menunjukkan bahwa komorbid hipertensi dan diabetes mellitus menyumbang proporsi terbesar kasus Covid-19, masing-masing sebesar 68,2% dan 31,1% (Palmieri et al., 2021).

Berdasarkan tingkat keparahan, penatalaksanaan pada pasien Covid-19 dibedakan menjadi beberapa kelompok yaitu: Orang Tanpa Gejala (OTG), gejala ringan/tidak berkomplikasi, gejala sedang/moderat, gejala berat/pneumonia berat dan kritis (Burhan et al., 2020). Terapi yang bisa diberikan pada pasien Covid-19 adalah antiretroviral (Oseltamivir, Favipiravir, Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir), anti IL-6 (Tocilizumab), anti IL-1 (Anakinra), antibiotik (Azitromisin dan Levofloksasin), serta terapi penunjang lain yang bisa diberikan adalah antikoagulan, suplemen dan multivitamin, zink, kortikosteroid, antitusif, analgesik, proton pump inhibitor (PPI), bronkodilator dan NAC (N-acetyl cysteine) (Burhan et al., 2020).

Penelitian dari Lim et al. (2020) pada pasien di Rumah Sakit Korea dengan diberikan terapi Lopinavir/Ritonavir (2 x 400 mg/100 mg) po memberikan hasil penurunan virus setelah pemakaian sehari (Lim et al., 2020). Namun, berbeda dengan sebuah uji klinik yang dilakukan di Inggris (UK) menyatakan bahwa Lopinavir/Ritonavir bukan merupakan terapi yang efektif pada pasien terkonfirmasi Covid-19 di rumah sakit. Uji ini dilakukan di 176 rumah sakit di Inggris (UK) yang melibatkan sebanyak 1.616 pasien yang menerima terapi Lopinavir/Ritonavir (2 x 400 mg/100 mg) po selama 10 hari dan 3.424 pasien menerima pengobatan standar (Horby et al., 2020). Penelitian lain dari Cao et al. (2020) yang dilakukan pada 199 pasien terkonfirmasi Covid-19 melalui teknik randomisasi, 99 pasien menerima terapi Lopinavir/Ritonavir (2 x 400 mg/100 mg) po dan 100 pasien menerima pengobatan standar dengan hasil yang menyatakan

bahwa pada pasien dengan Covid-19 yang parah, pengobatan Lopinavir/Ritonavir tidak secara signifikan mempercepat perbaikan klinis, mengurangi kematian atau mengurangi deteksi viral load di tenggorokan (Cao et al., 2020). Selain itu, penggunaan terapi Lopinavir/Ritonavir juga memiliki adverse effect berupa gangguan pencernaan seperti mual, muntah dan diare, meningkatkan enzim hati, kadar kolesterol dan TG (Brayfield, 2014).

Berdasarkan uraian diatas, maka perlu dilakukan penelitian terkait studi penggunaan obat Lopinavir/Ritonavir pada pasien Covid-19 derajat ringan sampai sedang dengan komorbid hipertensi dan diabetes mellitus dilakukan di Rumah Sakit Bhayangkara H.S Samsueroi Mertojoso Surabaya. Untuk mengevaluasi efektivitas dan keamanan Lopinavir/Ritonavir terutama di Indonesia yang masih menggunakannya ketika WHO sudah tidak merekomendasikan.

## Metode Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan bersifat observasional dengan pengumpulan data secara retrospektif dari Juni 2020 sampai Februari 2021 di rumah sakit Bhayangkara Surabaya. Kriteria inklusi meliputi semua rekam medik pasien Covid-19 derajat ringan-sedang dengan komorbid hipertensi dan diabetes mellitus yang mendapatkan terapi Lopinavir/Ritonavir dan terapi standar Covid-19. Kelompok terapi dibagi menjadi 4 yaitu terapi A (Lopinavir/Ritonavir, Makrolida), terapi B (Lopinavir/Ritonavir, Quinolon), terapi C (Lopinavir/Ritonavir, Carbapenem), terapi D (Lopinavir/Ritonavir, Kombinasi Antibiotik). Analisis data dilakukan secara deskriptif yang meliputi profil pasien (nama, usia, jenis kelamin), keterikatan data laboratorium, data klinik, efektivitas, dan outcome serta evaluasi efek samping terapi Lopinavir/Ritonavir pada pasien Covid-19 derajat ringan-sedang dengan komorbid hipertensi dan diabetes mellitus.

## Kode Etik Kesehatan

Izin etik penelitian didapatkan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan R.S. Bhayangkara H.S. Samsueroi Mertojoso Surabaya No.07/IV/2021/KEPK/RUMKIT.

## Hasil Penelitian

Pada penelitian dari total pasien yang menerima terapi Lopinavir/Ritonavir di Instalasi Rawat Inap Rumah Sakit Bhayangkara periode Juni 2020 sampai Februari 2021 didapatkan 231 rekam medis, namun yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 18 rekam medis pasien. Pada tabel 1 menunjukkan data demografis pasien berdasarkan jenis kelamin dan umur pasien dengan hasil perbandingan yang sama antara pasien jenis kelamin laki-laki dan perempuan (50%), dan rentang umur pasien yang paling banyak yaitu 46-65 tahun (56%).

**Tabel 1: Demografis Pasien**

Profil	Total, %
<b>Jenis kelamin:</b>	
Laki-laki	9 (50%)
Perempuan	9 (50%)
<b>Umur:</b>	
26-45 tahun	6 (33%)
46-65 tahun	10 (56%)
>65 tahun	2 (11%)

Distribusi derajat keparahan pasien Covid-19 pada pasien Covid-19 derajat ringan-sedang dengan komorbid hipertensi, diabetes mellitus, dan keduanya. Derajat keparahan pasien dibagi menjadi derajat ringan dan sedang, selengkapnya tersaji dalam dalam tabel 2 yang menunjukkan kondisi pasien dengan derajat yang didominasi derajat ringan (72%).

**Tabel 2: Distribusi Derajat Keparahan Pasien Covid-19**

No.	Derajat	Jumlah sampel	Presentase, %
1.	Ringan	13	72
2.	Sedang	5	28
	Jumlah	18	100

Pada tabel 3 menunjukkan data distribusi komorbid hipertensi dan diabetes mellitus pasien Covid-19 derajat ringan-sedang dengan komorbid hipertensi, diabetes mellitus, dan keduanya dengan hasil menunjukkan komorbid yang paling banyak yaitu hipertensi (67%).

**Tabel 3: Distribusi Komorbid**

No.	Komorbid	Jumlah sampel	Presentase, %
1	Hipertensi (HT)	12	66
2	Diabetes mellitus (DM)	4	22
3	HT+DM	2	11
	Jumlah	18	100

Data tekanan darah dan kadar gula darah pasien Covid-19 derajat ringan-sedang dengan komorbid hipertensi, diabetes, dan keduanya selama perawatan menggunakan terapi komorbid yang diterima masing-masing pasien, selengkapnya tersaji dalam pada tabel 4 yang menunjukkan lama terapi yang paling banyak yaitu 10 hari (39%).

**Tabel 4: Profil Penggunaan Terapi Lopinavir/Ritonavir**

No.	Lama penggunaan	Jumlah sampel	Presentase, %
1	< 10 hari	5	28
2	10 hari	7	39
3	> 10 hari	6	33
	Jumlah	18	100

Lama penggunaan terapi Lopinavir/Ritonavir pasien Covid-19 derajat ringan-sedang dengan komorbid hipertensi, diabetes mellitus, dan keduanya selengkapnya tersaji dalam pada tabel 5 yang menunjukkan Lopinavir/Ritonavir pada terapi A paling efektif jika dilihat dari lama perawatan yaitu selama 11 hari (39%).

**Tabel 5: Profil Parameter Efektivitas Terapi (Lama perawatan)**

Terapi	Rata-rata lama pemberian ARV (Hari)	Jumlah sampel, %	Rata-rata lama perawatan (Hari)
A	10	7 (39%)	11
B	8	4 (22%)	12
C	11	1 (11%)	18
D	11	6 (28%)	14

Outcome terapi kelompok B,C,dan D dinilai efektif dilihat dari hasil RT-PCR yang menunjukkan hasil negatif yaitu 100%. Sedangkan apabila dilihat dari segi perbaikan foto toraks terapi D dinilai paling efektif (50%) yang ditunjukkan pada tabel 6.

**Tabel 6: Profil Parameter Outcome Efektivitas Terapi Lopinavir/Ritonavir**

Terapi	PCR/Rapid Ag*		Suhu (36,5-37,5°C)		Respiratory Rate (14-20 bpm)		Saturasi Oksigen (95-100%)		Foto Toraks	
	Positif	Negatif	Normal	Tidak	Normal	Tidak	Normal, bebas	Bantuan alat	Tetap	Membalik
A	1 (14%)	5 (71%)	7 (100%)	0	7 (100%)	0	7 (100%)	0	7 (100%)	0
B	0	4 (100%)	4 (100%)	0	4 (100%)	0	3 (75%)	1 (25%)	3 (75%)	1 (25%)
C	0	1 (100%)	1 (100%)	0	1 (100%)	0	1 (100%)	0	1 (100%)	0
D	0	6 (100%)	6 (100%)	0	6 (100%)	0	4 (67%)	2 (33%)	3 (50%)	3 (50%)

Keterangan : \*1 pasien hasil PCR belum keluar (14%)

Efek samping sering kali tidak bisa dihindarkan dalam penggunaan terapi, pada penelitian ini menunjukkan efek samping yang paling banyak pada gangguan pencernaan yaitu mual (22%), diare (11%) dilihat pada tabel 7.

**Tabel 7: Efek pada Gangguan Pencernaan Pasien**

No	Gangguan GI	Menerima obat	
		Pre, %	Post, %
1	Mual+muntah+diare	1 (6%)	0
2	Mual+muntah	3 (17%)	0
3	Mual	1 (6%)	4 (22%)
4	Diare	3 (17%)	2 (11%)
5	Tidak ada	10 (56%)	12 (67%)
Jumlah		18 (100%)	18 (100%)

Peningkatan enzim hati dapat dialami pasien Covid-19 derajat ringan-sedang dengan komorbid hipertensi, diabetes mellitus, dan keduanya, yang tersaji dalam tabel 8 menunjukkan profil enzim hepar dimana efek hepatotoksitas Lopinavir/Ritonavir tidak didapatkan pada penelitian ini.

**Tabel 8: Profil Perubahan Enzim Hati pada Pasien Covid-19 dengan Terapi Lopinavir/Ritonavir**

Kelompok	SGOT*				SGPT*				Total
	MRS		KRS		MRS		KRS		
	TN	N	TN	N	TN	N	TN	N	
Ringan*	3 (23%)	8 (62%)	4 (31%)	7 (54%)	1 (8%)	10 (77%)	1 (8%)	10 (77%)	11 (85%)
Sedang	4 (80%)	1 (20%)	1 (20%)	4 (80%)	0 (100%)	5 (100%)	0 (100%)	5 (100%)	5 (100%)

Keterangan: TN: Tidak normal N: Normal

\*2 data pasien tidak lengkap (15%)

## Diskusi

### Demografis Pasien Covid-19

Pada penelitian ini data demografis pasien berdasarkan jenis kelamin menunjukkan perbandingan yang sama antara pasien jenis kelamin laki-laki dan perempuan (50%). Penelitian Covid-19 yang menyajikan data jenis kelamin belum tersedia di semua negara. Berdasarkan data dari Global Health 50/50 research initiative dalam (Gebhard et al., 2020) menunjukkan bahwa jumlah kasus antara laki-laki dan perempuan yang terkonfirmasi positif tidak menunjukkan perbedaan yang cukup jauh, namun peningkatan kasus kematian lebih banyak terjadi pada jenis kelamin laki-laki. Usia pasien juga menjadi data yang jarang ditampilkan pada data publik. Berdasarkan data dari CDC (2020) diketahui bahwa usia menjadi salah faktor

resiko dari Covid-19 karena semakin bertambahnya usia (>65 tahun) kondisi imunitas tubuh semakin berkurang sehingga lebih rentan terhadap penyakit dan dapat meningkatkan resiko terjadinya hospitalisasi dan kematian pasien (CDC, 2020). Penelitian meta analisis yang dilakukan oleh Bonanad et al. (2020) menyatakan bahwa jumlah pasien terkonfirmasi positif Covid-19 berada paling banyak pada kelompok usia antara 50-59 tahun dan >80 tahun, namun angka kematian (fatality rate) terus meningkat secara eksponensial pada usia >50 tahun dan angka tertinggi dicapai pada usia pasien >80 tahun (Bonanad et al., 2020).

### **Derajat Keparahan Pasien Covid-19**

Diketahui bahwa pasien derajat ringan dengan komorbid HT dan DM yang menerima terapi Lopinavir/Ritonavir dan terapi Covid-19 pada penelitian ini memiliki proporsi lebih banyak dibandingkan pasien derajat sedang. Menurut data dari WHO (2020) Sebanyak 80% kasus Covid-19 merupakan gejala ringan-sedang, namun pasien dengan derajat ringan-sedang yang memiliki komorbid HT, DM, dan keduanya sangat jarang sehingga pada penelitian ini hanya ditemukan 18 sampel yang memenuhi kriteria inklusi.

### **Distribusi Komorbid Pasien Covid-19**

Pada penelitian ini didapatkan pasien Covid-19 ringan-sedang dengan komorbid Hipertensi lebih banyak dibandingkan dengan pasien diabetes yaitu sebanyak 12 pasien (67%). Pengobatan pasien hipertensi selama pandemi Covid-19 harus tetap dijalankan dengan mengikuti pedoman dari *European Society of Cardiology* (ESC) dan *European Society of Hypertension* (ESH) dengan selalu dilakukan pengawasan pada tekanan darah pasien. Penelitian Gao et al. (2020) juga menyebutkan bahwa pasien akan mengalami tingkat kematian dua kali lebih tinggi apabila pasien menghentikan pengobatan hipertensi yang sedang dijalani sehingga hipertensi pasien tidak bisa teratasi dengan baik (Gao et al., 2020). Penghentian sementara pada pengobatan pasien hipertensi mungkin untuk dilakukan apabila diketahui terjadi hipotensi atau cedera ginjal akut sekunder akibat infeksi SARS-CoV-2 yang berat (Burhan et al., 2020). Diabetes mellitus juga menjadi salah satu komorbid yang paling banyak dialami oleh pasien Covid-19 setelah hipertensi. Pasien Covid-19 dengan komorbid diabetes mellitus menunjukkan terjadinya disregulasi metabolisme glukosa dalam tubuh dan peningkatan terjadinya inflamasi serta penurunan sistem imun. Kondisi ini juga menyebabkan terjadinya stress oksidatif dan peningkatan produksi sitokin sehingga memungkinkan untuk terjadinya kerusakan pada organ-organ vital manusia. Faktor-faktor ini yang kemudian dapat meningkatkan keparahan dari pasien Covid-19 dengan komorbid diabetes (Lim et al., 2020).

### **Penggunaan Terapi Lopinavir/Ritonavir pada Pasien Covid-19**

Pada penelitian ini diketahui bahwa lama penggunaan terapi Lopinavir/Ritonavir pada pasien Covid-19 derajat ringan-sedang dengan komorbid HT dan DM paling banyak selama 10 hari. Hal ini sesuai dengan pedoman penatalaksanaan terapi Covid-19 yang menyebutkan bahwa Lopinavir/Ritonavir diberikan selama 10 hari (Burhan et al., 2020). Lopinavir/Ritonavir juga menjadi penghambat pada protease utama (3Clpro) pada severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) yang penting untuk proses replikasi sehingga bisa mencegah virus melakukan replikasi dan mencegah maturasi virus baru, dan obat ini sudah disetujui untuk terapi SARS-CoV-2 karena dinilai dapat melawan infeksi virus SARS-CoV-2 secara in vitro (Horby et al., 2020)(Instiaty et al., 2020). Pada penelitian yang dilakukan oleh Cao et al. (2020) menyebutkan bahwa terapi Lopinavir/Ritonavir pada pasien Covid-19 diberikan selama 14 hari karena berkaitan dengan masa inkubasi virus SARS-CoV-2 di dalam tubuh (Cao et al., 2020).

### **Parameter Efektivitas Terapi Lopinavir/Ritonavir dan Lama Perawatan pada Pasien Covid-19**

Berdasarkan hasil penelitian ini diketahui efektifitas terapi dari penggunaan Lopinavir/Ritonavir pada pasien Covid-19 derajat ringan-sedang yang dilihat dari lama perawatan pasien di rumah sakit. Perhitungan lama perawatan pasien berdasarkan outcome





yang dihasilkan dari penggunaan terapi yang diberikan yaitu hasil RT-PCR negatif, scan foto toraks membaik, dan kondisi klinis membaik (suhu, RR, dan SpO<sub>2</sub>), kemudian dihitung rata-rata lama perawatan pasien. Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa pasien yang menerima terapi A memiliki efektivitas yang lebih baik dibandingkan terapi lainnya dilihat dari rata-rata lama perawatan yang lebih singkat. Sedangkan pada terapi B, C, dan D dinilai efektif berdasarkan hasil RT-PCR yang menunjukkan hasil negatif 100% sedangkan pada terapi D selain dinilai efektif berdasarkan hasil RT-PCR negatif juga efektif dalam perbaikan foto toraks yaitu 50%. Terapi A merupakan kombinasi pemberian Lopinavir/Ritonavir dengan antibiotik golongan makrolida yaitu Azithromycin. Rata-rata lama pemberian Lopinavir/Ritonavir pada terapi A adalah 10 hari, alasan pemberian Lopinavir/Ritonavir selama 10 hari karena WHO (2020) menyebutkan bahwa masa inkubasi Covid-19 antara 2-10 hari. Pada penelitian lain disebutkan pemberian Lopinavir/Ritonavir selama 14 hari karena berdasarkan laporan dari *National Health Commission of China* masa inkubasi Covid-19 berkisar antara 1-14 hari (Leung et al., 2020).

### Efek gangguan pencernaan dan hati pasien pada Pasien Covid-19 dengan Terapi Lopinavir/Ritonavir

Pada penelitian ini didapatkan beberapa efek gangguan gastrointestinal yang dirasakan pasien selama perawatan setelah pemberian terapi. Gejala yang paling sering dialami oleh pasien setelah menerima obat Lopinavir/Ritonavir adalah mual yaitu sebanyak 4 pasien (22%). Pasien yang mengalami diare sejak awal terinfeksi masih tetap mengalami diare sampai beberapa hari setelah pemberian terapi Lopinavir/Ritonavir yaitu sebanyak 2 (11%). Berdasarkan data dari WHO salah satu gejala yang dapat dialami oleh pasien Covid-19 adalah mual (WHO, 2020). Penelitian dari Huang et al. (2020) juga menyebutkan bahwa pasien Covid-19 dapat mengalami gejala mual. Selain itu, efek mual juga dapat disebabkan karena adanya efek samping dari penggunaan Lopinavir/Ritonavir (Huang et al., 2020). Scavone et al (2020) menyebutkan bahwa kombinasi Lopinavir/Ritonavir dapat menyebabkan diare ringan sampai sedang dan efek samping paling umum adalah mual dan muntah (Scavone et al., 2020). Mayoritas pasien Covid-19 derajat ringan memiliki kadar SGOT dan SGPT yang normal dari awal perawatan ditunjukkan pada hasil penelitian. Sedangkan pasien Covid-19 derajat sedang memiliki kadar SGOT yang sudah tinggi sejak awal perawatan. Selama perawatan kadarnya menurun dan berada di dalam rentang normal yaitu untuk SGOT 5-40  $\mu$ /L. Literatur menyebutkan bahwa efek yang sering terjadi selama penggunaan terapi Lopinavir/Ritonavir adalah peningkatan enzim hati (SGOT dan SGPT) (Levy et al., 2020). Namun, pada penelitian ini tidak menunjukkan perubahan profil enzim hati akibat penggunaan terapi pada pasien.

### Kesimpulan

Terapi Lopinavir/Ritonavir pada kelompok terapi A paling efektif jika dilihat dari lama perawatan yaitu selama 11 hari. Namun jika dilihat dari hasil RT-PCR yang menunjukkan hasil negatif 100% terapi B, C, dan D dinilai efektif sedangkan terapi D selain dinilai efektif berdasarkan hasil RT-PCR negatif juga efektif dalam perbaikan foto toraks yaitu 50%. Efek samping yang ditemukan adalah gangguan gastrointestinal yaitu mual (22%), diare (11%), sedangkan efek hepatotoksitas tidak didapatkan pada penelitian ini.

### Daftar Pustaka

Bonanad, C., García-Blas, S., Tarazona-Santabalbina, F., Sanchis, J., Bertomeu-González, V., Fácila, L., Ariza, A., Núñez, J., & Cordero, A. (2020). The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(7), 915–918. <https://doi.org/10.1016/J.JAMDA.2020.05.045>



- Brayfield, A. (2014). *Martindale: The Complete Drug Reference 38th Edition Volume A*. Pharmaceutical Press.
- Burhan, E., Dwi Susanto, A., Isbaniah, F., Aman Nasution, S., Ginanjar, E., Wicaksono Pitoyo, C., Susilo, A., Firdaus, I., Santoso, A., Arifa Juzar, D., Kamsul Arif, S., Lolong Wulung, N. G., Muchtar, F., Pulungan, A. B., Ambara Sjakti, H., Prawira, Y., Dwi Putri, N., Adityaningsih, D., Fahrial Syam, A., ... Mayung Sambo, C. (2020). *PEDOMAN TATALAKSANA COVID-19*.
- Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., Ruan, L., Song, B., Cai, Y., Wei, M., Li, X., Xia, J., Chen, N., Xiang, J., Yu, T., Bai, T., Xie, X., Zhang, L., Li, C., ... Wang, C. (2020). A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(19), 1787–1799. <https://doi.org/10.1056/NEJM0A2001282>
- CDC. (2020). *People with Certain Medical Conditions | CDC*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
- Gao, C., Cai, Y., Zhang, K., Zhou, L., Zhang, Y., Zhang, X., Zhang, X., Li, Q., Li, W., Yang, S., Zhao, X., Zhao, Y., Wang, H., Liu, Y., Yin, Z., Zhang, R., Wang, R., Yang, M., Hui, C., ... Li, F. (2020). Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *European Heart Journal*, 41(22), 2058–2066. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAA433>
- Gebhard, C., Regitz-Zagrosek, V., Neuhauser, H. K., Morgan, R., & Klein, S. L. (2020). Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biology of Sex Differences*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/S13293-020-00304-9>
- Horby, P. W., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Emberson, J., Palfreeman, A., Raw, J., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Carley, S., Chadwick, D., Davies, M., Wise, M. P., Baillie, J. K., Chappell, L. C., Faust, S. N., Jaki, T., ... Landray, M. J. (2020). Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*, 396(10259), 1345–1352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4)
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Instiaty, Sri Darmayani, I. G. A. A. P., Marzuki, J. E., Angelia, F., William, Siane, A., Sary, L. D., Yohanes, L., Widyastuti, R., Nova, R., Simorangkir, D. S., Lonah, Safitri, Y., Aliska, G., & Gayatri, A. (2020). Antiviral treatment of covid-19: A clinical pharmacology narrative review. *Medical Journal of Indonesia*, 29(3), 332–345. <https://doi.org/10.13181/MJI.REV.204652>
- Leung, J. M., Yang, C. X., Tam, A., Shaipanich, T., Hackett, T. L., Singhera, G. K., Dorscheid, D. R., & Sin, D. D. (2020). ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: Implications for COVID-19. *European Respiratory Journal*, 55(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.00688-2020>
- Levy, C., Lassailly, G., Parmentier, E., Duburcq, T., Mathurin, P., & Poissy, J. (2020). Caution With the Use of Lopinavir/Ritonavir in Severely Ill Patients for the Treatment of SARS-CoV-2: A Report of Severe Jaundice. *The American College of Gastroenterology*. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000828>
- Lim, J., Jeon, S., Shin, H. Y., Kim, M. J., Seong, Y. M., Lee, W. J., Choe, K. W., Kang, Y. M., Lee, B., & Park, S. J. (2020). Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *Journal of Korean Medical Science*, 35(6). <https://doi.org/10.3346/JKMS.2020.35.E79>
- Palmieri, L., Palmer, K., Lo Noce, C., Meli, P., Giuliano, M., Florida, M., Tamburo de Bella, M., Piccioli, A., Brusaferrò, S., Onder, G., Andrianou, X., Barbariol, P., Bella, A., Bellino, S., Benelli, E., Bertinato, L., Boros, S., Brambilla, G., Calcagnini, G., ... Zona, A. (2021). Differences in the clinical characteristics of COVID-19 patients who died in hospital during different phases of the pandemic: national data from Italy. *Aging Clinical and Experimental Research*, 33(1),



- 193–199. <https://doi.org/10.1007/S40520-020-01764-0/TABLES/2>
- Scavone, C., Brusco, S., Bertini, M., Sportiello, L., Rafaniello, | Concetta, Zoccoli, A., Liberato Berrino, |, Racagni, G., Rossi, F., & Capuano, A. (2020). Current pharmacological treatments for COVID-19: What's next? *British Pharmacological Society*. <https://doi.org/10.1111/bph.v177.21/issuetoc>
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 24, 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
- Umakanthan, S., Sahu, P., Ranade, A. V., Bukelo, M. M., Rao, J. S., Abrahao-Machado, L. F., Dahal, S., Kumar, H., & Kv, D. (2020). Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgraduate Medical Journal*, 96(1142), 753–758. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138234>
- WHO. (2020). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data*. <https://covid19.who.int/>
- Zhou, P., Yang, X. Lou, Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. Di, Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., ... Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/S41586-020-2012-7>
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2001017>

KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE  
R.S. BHAYANGKARA H.S. SAMSOERI MERTOJOSO SURABAYA  
R.S. BHAYANGKARA H.S. SAMSOERI MERTOJOSO SURABAYA

**KETERANGAN LAYAK ETIK**  
*DESCRIPTION OF ETHICAL EXEMPTION*  
**"ETHICAL EXEMPTION"**

No.07/IV/2021/KEPK/RUMKIT

Protokol penelitian yang diusulkan oleh  
*The research protocol proposed by*

Peneliti utama MUHAMMAD NASRULLAH  
*Principal Investigator*

Nama Institusi UNIVERSITAS AIRLANGGA SURABAYA  
*Name of the Institution*

Dengan judul  
*Title*

**" STUDI PENGGUNAAN LOPINAVIR/RITONAVIR PADA PASIEN COVID-19 DERAJAT RINGAN – SEDANG DENGAN KOMORBID HIPERTENSI DAN DIABETES MELITUS DI RS. BHAYANGKARA H.S. SAMSOERI MERTOJOSO SURABAYA "**

*" STUDY OF THE USE OF LOPINAVIR / RITONAVIR IN PATIENTS WITH MILD - MODERATE COVID-19 DEGREES WITH COMORBID HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS IN THE HOSPITAL BHAYANGKARA H.S. SAMSOERI MERTOJOSO SURABAYA "*

Diryatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah, 3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Risiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan 7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

*Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assessment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guidelines. This is as indicated by the fulfillment of the indicators of each standard.*

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 7 April 2021 sampai dengan tanggal 6 September 2021.

*This declaration of ethics applies during the period April 7, 2021 until September 6, 2021.*

April 7, 2021, Professor and  
Chairperson,  
  
Dr. BAYU DHARMA SHANTI, Sp. PD. FINASIM