

Efektivitas Azitromisin Sebagai Terapi Covid-19

Nurul Hidayah^{1*)}, Denova Haryavany¹

¹ Poltekkes Kemenkes Medan, Indonesia

*) E-mail: (nurul.hidayah3607@gmail.com)

ABSTRAK

Infeksi virus korona 2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Covid-19 telah dinyatakan sebagai pandemik oleh WHO, dimana skala penyebarannya penyakit terjadi secara global. Azitromisin tunggal dan kombinasinya dengan hidroksikloroquin telah diajukan sebagai salah satu pengobatan yang dapat meningkatkan prognosis COVID-19. Tujuan dari tinjauan untuk mengetahui penggunaan dosis dan berapa lama azitromisin beraktfifitas pada pasien COVID-19. Metode penelitian ini menggunakan tinjauan literatur artikel melalui penelusuran internet dengan mengakses *database* dari situs *google scholar*, *pubmed*. Objek penelitian ini adalah artikel ilmiah yang dipublikasikan pada rentang waktu 2017-2021 dan berkaitan dengan efektivitas azitromisin sebagai salah satu terapi untuk mengobati infeksi Covid-19 pada manusia. Hasil penelitian studi literatur menunjukkan bahwa Azitromisin berpotensi sebagai salah satu terapi pada pasien COVID-19 baik tunggal maupun kombinasi. Durasi pemberian azitromisin rata-rata selama 5 hari dimana 500 mg sebagai *loading dose* dan diikuti 250 mg selama 4 hari berikutnya. Efektivitas Azitromisin baik tunggal maupun kombinasi dengan hidroksikloroquin (HCQ) menunjukkan efektivitas dalam menurunkan *viral load* dimana penurunannya dimulai pada hari ke-6 dan kesembuhan total pasien dicapai pada hari ke-10 sampai hari ke-12. Kesimpulan penelitian ini adalah bahwa Azitromisin berpotensi sebagai salah satu terapi pada pasien COVID-19 baik tunggal maupun kombinasi.

Kata kunci : Efektivitas; Azitromisin; Terapi; COVID-19.

Effectiveness of Azithromycin As Therapy Covid-19

ABSTRACT

Corona virus infection 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by SARS-CoV-2. Covid-19 has been declared a pandemic by the WHO, where the scale of the spread of the disease occurs globally. Azithromycin alone and its combination with hydroxychloroquine has been proposed as a treatment that can improve the prognosis of COVID-19. The purpose of this review is to determine the use of doses and how long azithromycin is active in COVID-19 patients. This research method uses a literature review of articles through internet searches by accessing the database from the google scholar site, pubmed. The object of this research is a scientific article published in the period 2017-2021 and relates to the effectiveness of azithromycin as a therapy to treat Covid-19 infection in humans. The results of the literature study show that Azithromycin has the potential as a therapy in COVID-19 patients, either alone or in combination. The average duration of azithromycin administration was 5 days, of which 500 mg was the loading dose followed by 250 mg for the next 4 days. The effectiveness of Azithromycin either alone or in combination with hydroxychloroquine (HCQ) showed effectiveness in reducing viral load where the decline began on day 6 and complete recovery of the patient was achieved on day 10 to day 12. The conclusion of this study is that Azithromycin has the potential as a therapy in COVID-19 patients, either alone or in combination.

Keywords: Effectiveness; Azithromycin; Therapy; COVID-19.

1. PENDAHULUAN

Dunia dihebohkan dengan berita munculnya wabah pneumonia yang tidak diketahui sebab pastinya yang terjadi pada akhir 2019 tepatnya pada bulan Desember 2019. Wabah ini pertama kali ditemukan di kota Wuhan Provinsi Hubei China. Pada 29 Desember 2019, 4 kasus pertama dilaporkan terinfeksi *novel coronavirus* (2019-nCoV)-infected pneumonia (NCIP) telah diidentifikasi di Wuhan [19]. Pada awalnya data

epidemiologi menunjukkan 66% pasien berkaitan atau terpajan dengan satu pasar *seafood* atau *live market* di Wuhan, Provinsi Hubei Tiongkok. Sampel isolat dari pasien diteliti dengan hasil menunjukkan adanya infeksi virus corona, jenis tipe baru yang diberi nama 2019 *novel Coronavirus* (Covid-19). Pada tanggal 11 Februari 2020, *World Health Organization* (WHO) memberi nama virus baru tersebut *Severa acute respiratory syndrome*

coronavirus-2 (SARSCoV-2) dan nama penyakitnya sebagai *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) [11]. COVID-19 dapat menyebabkan peradangan dan kerusakan jaringan di paru-paru dalam kasus sedang hingga berat, penggunaan obat imunomodulasi bisa memberikan manfaat dalam pengobatan COVID-19. Gejala umum di awal penyakit adalah demam (83-98%), kelelahan atau myalgia, batuk kering (76-82%) dan sesak napas (31-55%) [10]. *World Health Organization* (WHO) telah menyatakan COVID-19 adalah pandemik, namun belum adanya obat khusus untuk penyakit ini maka disarankan beberapa obat terapi untuk penyakit COVID-19 yaitu Azitromisin dan hidroksikloroquin.

Azitromisin merupakan antibiotik makrolida yang dapat mencegah infeksi pernafasan parah pada pasien yang menderita pneumonia [1]. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa azitromisin dapat mencegah replikasi virus influenza H1N1 dan virus zika serta memiliki efek imunomodulator dan antiinflamasi pada penyakit pernapasan [3,17]. WHO belum membuat rekomendasi yang menyarankan penggunaan AZM dengan HCQ atau kloroquin sebagai pengobatan untuk COVID-19, tetapi beberapa organisasi nasional telah mengambil tindakan berbeda, yaitu merekomendasikan penggunaan AZM sebagai pengobatan lini pertama. Berdasarkan *American College of Cardiology*, telah memperingatkan tentang risiko pengobatan ini mengingat kurangnya bukti mengenai manfaatnya. Penggunaan obat ini pada pasien covid-19 berpotensi menimbulkan masalah keamanan yang serius karena semua obat ini memiliki potensi aritmogenik [16].

2. METODE PENELITIAN

2.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah deskriptif dengan studi literatur. Studi literatur merupakan penelitian yang dilakukan peneliti dengan cara mengumpulkan dan merangkum data dari beberapa hasil penelitian yang sudah ada sebelumnya. Pengumpulan data dilakukan melalui penelusuran artikel-artikel ilmiah yang dipublikasikan dalam jurnal minimal terakreditasi nasional dan internasional dalam rentang 5 tahun terakhir 2017-2021.

2.2 Objek Penelitian

Objek penelitian ini adalah literature atau referensi yang berkaitan dengan efektivitas azitromisin sebagai salah satu terapi untuk

mengobati infeksi Covid-19 pada manusia dan memenuhi kriteria inklusi. Adapun kriteria inklusi pada penelitian ini adalah data sekunder dapat berupa hasil penelitian sebelumnya yang telah terpublikasi maksimal 5 tahun terakhir yaitu rentang waktu 2017-2021 dalam bentuk artikel penelitian (*research article*) yang sudah terindeks *google scholar* atau *pubmed*, metode eksperimental, *full paper*, dan memuat informasi tentang efektivitas (mencakup dosis, durasi terapi, hasil PCR atau *virus load* dan *outcomes*) azitromisin sebagai terapi covid-19 baik secara tunggal atau kombinasi, sedangkan kriteria eksklusinya ialah data sekunder yang dipublikasikan di luar rentang waktu 2017-2021.

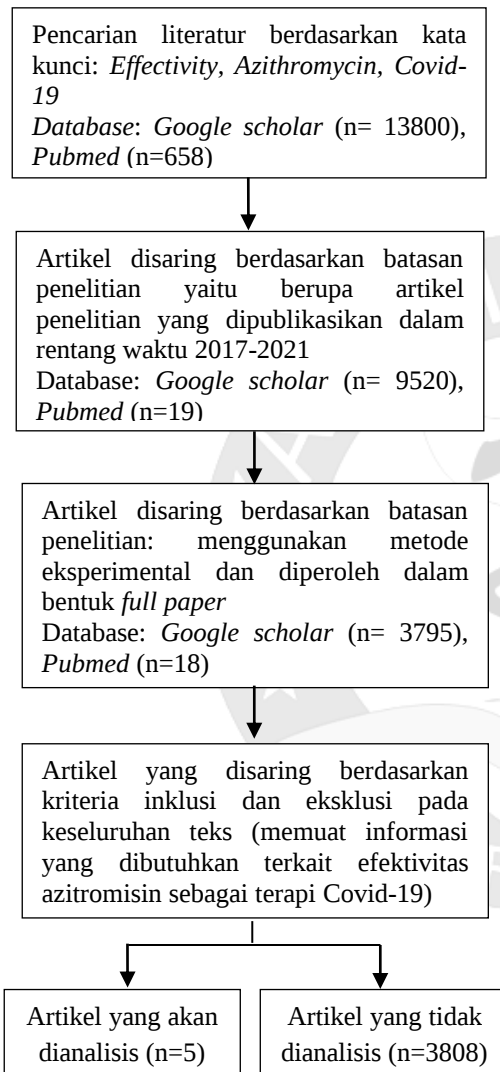
2.3. Prosedur Kerja

- Melakukan penelusuran online melalui pangkalan data *google scholar* dan *Pubmed*
- Penelusuran artikel dilakukan menggunakan kata kunci “efektivitas (*effectivity*)”, “azitromisin (*azithromycin*)” dan “terapi (*therapy*)” Covid-19”.
- Melakukan sortir literatur yang diperoleh sesuai dengan kriteria inklusi.
- Literatur yang diperoleh, diunduh dan diarsipkan
- Literatur yang sudah diunduh dan diarsipkan kemudian dirangkum dan dilakukan kajian literatur tentang efektivitas azitromisin sebagai terapi pada pasien Covid-19.
- Hasil kajian selanjutnya ditampilkan dalam bentuk tabel perbandingan literature yang memuat *author*, tahun publikasi, nama jurnal, latar belakang, tujuan penelitian, metode, hasil, dan kesimpulan.
- Setelah itu, dilakukan kajian efektivitasnya meliputi dosis, durasi terapi, serta hasil diagnostik pasien Covid-19 (*swab* antigen dan PCR) setelah mendapatkan terapi azitromisin.
- Kajian literatur yang dilakukan selanjutnya digunakan sebagai dasar untuk mengambil kesimpulan.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan pencarian dari *google scholar* dan *Pubmed* berdasarkan kata kunci diperoleh sebanyak 14.458 artikel dari seluruh database yang digunakan. Kemudian dilakukan seleksi artikel seperti yang terlihat pada Gambar 1, dan terpilih 5 artikel yang memenuhi kriteria yang telah ditetapkan sebelumnya. Berdasarkan lima artikel yang ditelaah, empat artikel menggunakan metode

uji *clinical trial* baik secara random dan non-random, sedangkan 1 artikel dilakukan secara retrospektif dengan menganalisa 1061 kasus di Prancis. Semua referensi yang diperoleh menunjukkan pengujian efektivitas azitromisin kombinasi dengan hidrokloroquin. Adapun ringkasan artikel yang dibahas dapat dilihat pada Tabel 1.



Gambar 1. Bagan pencarian artikel penelitian yang ditelaah

Penelitian pada artikel pertama menguji efektivitas kombinasi obat hidrokloroquin (HCQ), lopinavir (LpV) dan azitromisin (AZM) pada 111 pasien Covid-19. Kelompok kontrol diberikan HCQ dan LpV, sedangkan kelompok kasus diberikan kombinasi HCQ, LpV dan AZM 500 mg. Pemberian Azitromisin 500 mg dilakukan setiap hari. Parameter untuk menilai efektivitas terapi yaitu berdasarkan tanda vital, lama rawat, kebutuhan masuk ICU, kondisi pasien setelah

keluar ICU (dilakukan *follow-up* selama 30 hari). Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada kondisi umum dan tanda vital dari kedua kelompok uji. Tingkat saturasi oksigen yang meningkat signifikan, laju respirasi yang menurun, dan durasi lama rawat yang lebih singkat pada kasus kontrol. Tidak ada perbedaan yang signifikan terhadap tingkat kematian pada kedua grup penelitian. Pasien yang menerima AZM sebagai tambahan pada terapi HCQ dan LPV/r menunjukkan perbaikan kondisi yang lebih baik secara umum. Kombinasi HCQ+AZM menunjukkan keuntungan untuk individu yang diketahui mempunyai risiko terhadap kardial aritmia [14].

Potensi efektivitas dari Azitromisin sebagai terapi Covid-19 juga ditunjukkan oleh keempat artikel lainnya. Pada artikel kedua, parameter uji untuk mengevaluasi efektivitas terapi menggunakan data *viral load*. Pada penelitian ini, subjek dibagi menjadi tiga kelompok, yaitu terapi Kombinasi (HCQ + AZM 500mg pada hari pertama dan 250mg per hari untuk 4 hari berikutnya) sebanyak 6 pasien; pasien Kontrol (hanya diberikan AZM) sebanyak 16 pasien; dan pasien HCQ tunggal sebanyak 14 pasien. Dari seluruh pasien yang terlibat pada penelitian ini, diperoleh hasil sebanyak 100% (6 pasien) pada kelompok kombinasi HCQ dan AZM yang terkonfirmasi negatif virus COVID-19, sebanyak 2 pasien (12,5%) kelompok kontrol yang terkonfirmasi negatif dan sebanyak 8 pasien (57,1%) kelompok HCQ tunggal terkonfirmasi negatif. Meskipun ukuran sampelnya kecil (total 36 sampel), survei tersebut menunjukkan bahwa pemberian terapi HCQ secara signifikan menunjukkan adanya penurunan atau hilangnya *viral load* pada pasien COVID-19. Sebanyak dua puluh kasus dirawat pada penelitian ini dan menunjukkan penurunan yang signifikan dari *virus load* pada hari ke-6 dibandingkan dengan kontrol, dan membutuhkan durasi rata-rata yang jauh lebih singkat daripada yang dilaporkan pada literature lainnya untuk pasien yang tidak diobati. AZM yang ditambahkan ke HCQ secara signifikan lebih efisien untuk mengeliminasi virus dimana efeknya diperkuat dengan pemberian AZM [7]. Penelitian sebelumnya menunjukkan efek menguntungkan dari azitromisin dalam mengurangi *viral load* pasien rawat inap, mungkin mengganggu interaksi reseptor ligan/CD-147; namun, kemungkinan dampaknya terhadap invasi SARS-CoV-2 belum

dievaluasi. Selain efek yang mungkin dalam invasi, azitromisin menurunkan ekspresi beberapa metaloproteinase (hilir ke CD-147), menginduksi tanggapan anti-virus pada epitel bronkial manusia primer yang terinfeksi rhinovirus, mengurangi replikasi dan pelepasan virus [18].

Untuk pasien disertai pneumonia, diberikan tambahan antibiotik, seftriakson di dalam kombinasi HCQ dan AZM. Terapi tidak dimulai atau dihentikan jika terjadi

prolongasi QTc (*Bazett's formula*). Bazett's formula merupakan salah satu pengukuran yang biasa dilakukan untuk memperoleh interval QT yang terkoreksi. Mekanisme yang terjadi pada infark miokard akut terkait dengan proses depolarisasi dan repolarisasi ini adalah terjadinya prolongasi interval QTc. Prolongasi interval QTc berkaitan dengan risiko kematian mendadak, morbiditas/mortalitas kardiovaskular pada populasi umum dan sindrom koroner akut [5,9].

Tabel 1. Resume Penelaahan Artikel tentang efektivitas Azitromisin sebagai terapi Covid-19

Artikel	Artikel I	Artikel II	Artikel III	Artikel IV	Artikel V
Sumber	Sekhavati E, Jafari F, SeyedAlinaghi S, <i>et al.</i> Safety and effectiveness of azithromycin in patients with COVID-19: An open-label randomised trial. <i>Int J Antimicrob Agents</i> . 2020;56(4):106143.	Gautret P, Lagier JC, Parola P, <i>et al.</i> Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. <i>Int J Antimicrob Agents</i> . 2020;56(1):105949.	Gautret P, Lagier JC, Parola P, <i>et al.</i> Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. <i>Travel Med Infect Dis</i> . 2020;34:101663.	M. Million, <i>et al.</i> Travel Million M, Lagier JC, Gautret P, <i>et al.</i> Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. <i>Travel Med Infect Dis</i> . 2020;35:101738.	Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, <i>et al.</i> Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. <i>JAMA</i> . 2020;323(24):2493-2502.
Obat yang digunakan	HCQ, Lpv dan AZM	HCQ dan AZM	HCQ dan AZM	HCQ dan AZM	HCQ dan AZM
Jumlah Pasien	111 pasien	36 pasien	80 pasien	1061 pasien	1438 Pasien
Metode penelitian	Kelompok kontrol (HCQ + LpV). Kelompok Kasus (HCQ + LpV+ AZM 500 mg).	Terapi Kombinasi (HCQ + AZM 500mg pada hari pertama dan 250mg per hari untuk 4 hari berikutnya) terdiri dari 6 pasien. Pasien Kontrol (AZM) terdiri dari 16 pasien. Pasien HCQ tunggal terdiri dari 14 pasien.	Pemberian Kombinasi 200 mg oral HCQ (3 kali sehari selama 10 hari) dan AZM (500 mg untuk hari pertama diikuti dengan 250 mg per hari untuk empat hari selanjutnya). Untuk pasien dengan pneumonia diberikan terapi AZM, HCQ dan seftriakson.	Pemberian Kombinasi HCQ dan AZM (500mg pada hari pertama diikuti 250mg setiap hari untuk empat hari berikutnya) sebelum komplikasi.	Terapi Kombinasi (HCQ+AZM) terdiri dari 735 pasien. Terapi HCQ tunggal terdiri dari 271 pasien. Terapi AZM tunggal terdiri dari 211 pasien. Tanpa diberikan terapi HCQ ataupun AZM 221 pasien.
Parameter	Menggunakan parameter tanda vital, lama rawat, kebutuhan masuk ICU, Kondisi pasien setelah keluar ICU (<i>follow-up</i> selama 30 hari).	Transcription-PCR	qPCR	PCR	PCR

Hasil Diagnosis Tes	Kelompok kasus menunjukkan hasil yang lebih baik dibandingkan kelompok kontrol.	Pada hari ke-6, kelompok kombinasi (6/6 pasien) sudah terkonfirmasi negatif; kelompok kontrol (2/16 pasien) negatif; kelompok terapi HCQ tunggal (8/14 pasien) terkonfirmasi negatif.	Sebanyak 83% pasien negative pada hari ke-7, 93% negatif pada hari ke-8, semua pasien negatif pada hari ke-12.	Sebanyak 973 Pasien menunjukkan hasil klinis yang baik dan kesembuhan virologi dalam 10 hari.	Kesembuhan pasien pada, terapi kombinasi (HCQ+AZM) sebanyak 54 pasien (19,9%), pada terapi HCQ tunggal sebanyak 21 pasien (10,0%), pada terapi AZM tunggal sebanyak 28 pasien (12,7%), dan pada pasien tanpa terapi sebanyak 28 pasien (12,7%).
Durasi Penggunaan	Kelompok kontrol menerima lopinavir 400/100 oral mg dua kali sehari dan hydroxychloroquine oral 400 mg sehari; kelompok kasus selain rejimen yang sama juga menerima oral azitromisin 500mg/hr.	HCQ dikombinasikan dengan AZM 500mg pada hari pertama dan diikuti 250mg per hari untuk empat hari berikutnya (5 hari)	Penggunannya kombinasi HCQ (selama 10 hari) dan AZM (selama 5 hari).	Penggunaan kombinasi 200 mg HCQ oral, tiga kali sehari selama sepuluh hari, dikominasi dengan lima hari AZM (500 mg pada hari pertama diikuti dengan 250 mg setiap hari).	Berlangsung selama 21 hari. pada hari pertama diberikan HCQ dan AZM (1-5 hari).

Keterangan:

HCQ : Hidroksikloroquin
AZM : Azitromisin
LpV : Lopinavir
PCR : *Polymerase Chain Reaction*
ICU : *Intensive Care Unit*

Informasi lainnya tentang efektivitas AZM diperoleh melalui penelitian dari 80 orang pasien Covid-19 [8]. Semua pasien menunjukkan perbaikan secara klinis, kecuali 1 orang pasien berusia 86 tahun yang meninggal, dan 1 orang pasien berusia 74 tahun yang masih di rawat di ICU. Penurunan cepat *viral load* nasofaring yang diuji dengan qPCR didapatkan pada 83% pasien yang terkonfirmasi negatif pada hari ke-7, dan 93% di hari ke-8. Jumlah pasien yang masih berpotensi menularkan (dengan nilai PCR Ct <34) terus menurun, sampai pada hari ke-12 semua pasien menunjukkan hasil negatif. Penurunan yang mencolok terjadi setelah 6 hari terapi. Setelah sepuluh hari, hanya terdapat dua pasien yang masih berpotensi menularkan dengan nilai *Cycle Threshold value* (nilai Ct) masing-masing 32 dan 29. Sampel kultur virus yang diambil dari nasofaring pasien menunjukkan hasil yang negatif sebanyak 97,5% pasien pada hari ke-5 terapi. Jumlah pasien yang masih berpotensi menular (dengan kultur positif) menunjukkan penurunan kasus lebih cepat setelah tiga hari pengobatan. Setelah lima hari pengobatan, masih

terdapat dua pasien yang berpotensi menularkan. Pengobatan pada hari ke-8, menunjukkan hanya satu dari dua ini pasien yang masih berpotensi menularkan dan pada hari ke-9, semua pasien menunjukkan Ct yang sudah tidak lagi berpotensi menularkan. Pemberian kombinasi HCQ dan AZM sebelum komplikasi COVID-19 menunjukkan *safety* yang cukup aman dengan tingkat kasus kematian yang sangat rendah pada pasien. Kombinasi keduanya juga memberikan efek menguntungkan dalam mengurasi kasus penularan secara dini [8].

Penelitian lainnya (artikel ke-empat) menggunakan metode analisis kasus secara retrospektif dengan tujuan untuk mengetahui efek pengobatan awal pasien COVID-19 dengan penggunaan HCQ dan AZM. Sebanyak 1061 kasus pasien terkonfirmasi positif SARS-CoV-2 yang diamati pada penelitian ini. Pemberian kombinasi HCQ dan AZM (500 mg pada hari pertama diikuti 250 mg setiap hari untuk empat hari berikutnya) sebelum komplikasi. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien terkonfirmasi positif SARS-CoV-2 yang dirawat selama tiga hari

dengan rejimen HCQ (200 mg 3 kali sehari selama sepuluh hari) dan AZM (500 mg pada hari pertama diikuti 250 mg setiap hari untuk empat hari berikutnya) menunjukkan hasil klinis yang baik dan kesembuhan virologi pada 973 pasien dalam 10 hari (91,7%) terapi [12]. Pemberian kombinasi HCQ dan AZM sebelum komplikasi COVID-19 menunjukkan keamanan yang baik dengan tingkat kematian yang rendah pada pasien.

Efektivitas AZM sebagai terapi Covid-19 juga ditunjukkan oleh artikel kelima, dengan menggunakan metode studi kohort yang bertujuan untuk mengetahui pola persebaran HCQ dan AZM pada pasien COVID-19. Sebanyak 1438 kasus pasien COVID-19 yang dirawat inap di New York, dimana pasien yang menerima terapi kombinasi (HCQ+AZM) sebanyak 735 pasien; terapi HCQ tunggal sebanyak 271 pasien; dan terapi AZM tunggal sebanyak 211 pasien. Kasus pasien tanpa diberikan treatment HCQ ataupun AZM sebanyak 221 pasien. Angka kematian di rumah sakit secara keseluruhan adalah 20,3%. Kemungkinan kematian untuk pasien yang menerima HCQ dan AZM 189/735 (25,7%), HCQ tunggal sebanyak 54/271 (19,9%), AZM tunggal sebanyak 21/211 (10,0%) dan tidak menggunakan kedua obat sebanyak 28/221 (12,7%). Pengobatan dengan HCQ, AZM atau keduanya dibandingkan dengan kasus pasien yang tidak menerima *treatment* menunjukkan hasil yang tidak signifikan terkait dengan perbedaan mortalitas di rumah sakit. Hal ini kemungkinan terjadi akibat keterbatasan dari desain observasi yang digunakan dalam menginterpretasi temuan ini [13].

Azitromisin adalah antibiotik makrolida yang aktivitasnya terhadap bakteri Gram positif sedikit lebih lemah dibanding eritromisin, tetapi lebih aktif terhadap bakteri Gram negatif seperti *Hemophilus influenzae*. Kadar plasma azitromisin sangat rendah, tapi kadarnya dalam jaringan jauh lebih tinggi. Waktu paruh azitromisin yang panjang dalam jaringan memungkinkan obat ini diberikan dalam dosis satu kali sehari. Azitromisin dapat digunakan untuk *Lyme disease* [2]. Penggunaan Azitromisin *loading dose* 500 mg diikuti dosis harian tunggal 250 mg selama 4 hari ke depan, biasanya digunakan tunggal atau di kombinasikan dengan antibiotik β -laktam.

Azitromisin menunjukkan sifat antivirus *in vitro* dan *in vivo* dan aktivitas Azitromisin. Azitromisin adalah antibiotik spektrum luas yang digunakan untuk pengobatan infeksi bakteri,

saluran pernafasan, enterik dan genitourinari dan memiliki profil keamanan yang aman. Azitromisin diindikasikan untuk infeksi saluran pernafasan seperti bronkitis dan pneumonia. Konsentrasi minimum untuk azitromisin sebagian besar terhadap bakteri patogen adalah ≤ 2.0 mg/L (2.67 μ M). Kerja Azitromisin sebagai mekanisme antibakteri adalah pengikat ke 23S rRNA dari 50S subunit ribosom mikroorganisme, menghambat sintesis protein bakteri, dan menghambat perakitan 50S subunit ribosom. Azitromisin tidak disetujui untuk terapi antivirus tetapi telah disetujui untuk dipelajari secara *in vitro* dan dalam uji klinis untuk melawan beberapa virus [4]. Bukti klinis tentang efek antibakteri pada pneumonia yang didapat dari *community acquired pneumonia* (CAP) serta tindakan immonomodulasi dan antivirus sebagai alasan penggunaan azitromisin pada pasien COVID-19.

AZM sebagai terapi Covid-19 baik pada pemberian tunggal maupun kombinasi menunjukkan efektivitas yang baik terhadap pasien Covid-19 [15]. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menggunakan sampel rekam medis NCIP dari 138 pasien di RS Zhongnan Wuhan, Cina. Dari tanggal 1-28 Januari 2020, dan di *follow-up* sampai tanggal 3 Februari 2020. Hampir semua pasien menerima terapi antivirus. Kebanyakan pasien menerima terapi antivirus (oseltamivir sebanyak 124), dan banyak yang menerima terapi antibakteri (moxifloxacin sebanyak 89); ceftriaxone sebanyak 34; azitromisin sebanyak 25 dan terapi glukokortikoid sebanyak 62. Pada akhir penelitian, sebanyak 47 pasien dipulangkan dan 6 pasien meninggal, dan sisanya masih dirawat di rumah sakit. Di antara mereka yang pulang berobat jalan ($n = 47$) dengan lama rawat di rumah sakit rata-rata adalah 10 hari [19]. AZM juga memiliki peran potensial dalam memberikan cakupan tambahan dari bakteri patogen pernapasan atas yang berpotensi dalam infeksi sekunder. Pada kebanyakan pasien dengan dugaan atau konfirmasi SARS-CoV-2, kerusakan paru berkorelasi dengan tingkat keparahan infeksi virus.

Azitromisin menunjukkan aktivitas *in vitro* terhadap SARS-CoV-2 dan dapat bekerja di berbagai titik siklus virus. Sifat imunomodulatornya mencakup kemampuan untuk menurunkan regulasi produksi sitokin, menjaga integritas sel epitel atau mencegah fibrosis paru. Penggunaan azitromisin dikaitkan dengan

penurunan angka kematian dan penurunan ventilasi pada infeksi virus lainnya. Sifat-sifat ini bermanfaat dalam pengobatan pasien Covid-19 [5,6]. Azitromisin menginduksi respon antivirus dalam sel epitel dengan meningkatkan kadar interferon, menurunkan replikasi dan pelepasan virus. Obat ini menurunkan ekspresi metalloproteinase (molekul yang berhubungan erat dengan CD147). Virus influenza A pada pasien asma dan konsentrasi glukosa yang tinggi secara *in vitro* meningkatkan ekspresi CD-147, menunjukkan kemungkinan korelasi komplikasi pada asma, diabetes militus dan kadar CD-147 secara klinis akibat infeksi SARS-CoV-2.

Azitromisin telah dinilai dalam penelitian observasional retrospektif terutama dalam kombinasi dengan hidroksikloroquin, yang telah terbukti tidak memberikan manfaat. Makrolida ini menghadirkan profil keamanan yang terkenal. Uji klinis yang akan datang akan menentukan peran azitromisin dalam COVID-19 (termasuk stadium penyakit yang menawarkan manfaat terbesar dan efek kombinasinya dengan obat lain) [6].

4. KESIMPULAN

Azitromisin berpotensi sebagai salah satu terapi pada pasien Covid-19 baik tunggal maupun kombinasi. Durasi pemberian AZM rata-rata selama 5 hari dimana 500 mg sebagai *loading dose* dan diikuti 250 mg selama 4 hari berikutnya. Efektivitas Azitromisin baik tunggal maupun kombinasi dengan HCQ menunjukkan efektivitas dalam menurunkan *viral load* dimana penurunannya dimulai pada hari ke-6 dan kesembuhan total pasien dicapai pada hari ke-10 sampai hari ke-12.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada Jurusan Farmasi, Poltekkes Kemenkes Medan yang telah memfasilitasi penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

6. PENDANAAN

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber Hibah manapun.

7. KONFLIK KEPENTINGAN

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bacharier, L. B., Guilbert, T. W., Mauger, D. T., Boehmer, S., Beigelman, A., Fitzpatrick, A.

- M., Jackson, D. J., Baxi, S. N., Benson, M., Burnham, C. D., Cabana, M., Castro, M., Chmiel, J. F., Covar, R., Daines, M., Gaffin, J. M., Gentile, D. A., Holguin, F., Israel, E., Kelly, H. W., Martinez, F. D., 2015. Early Administration of Azithromycin and Prevention of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children With a History of Such Illnesses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 314(19), 2034–2044.
2. Badan POM. 2021. Monografi Azitromisin. Tanggal akses 05 Mei 2021.
3. Bosseboeuf, Eve & Aubry, Maite & Nhan, Tuxuan & Pina, Jean & Rolain, Jean & Raoult, Didier & Musso, Didier. (2018). Azithromycin Inhibits the Replication of Zika Virus. *Journal of Antivirals & Antiretrovirals*. 10(1): 6-11.
4. Damle, B., Vourvahis, M., Wang, E., Leaney, J., & Corrigan, B. (2020). *Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in*, 108(2), 201–211.
5. Donsu, Y. C., & Hasmono, D. (2020). Tinjauan Azitromisin Pada Penyakit Virus Korona 2019 (COVID-19). *Pharmacon: Jurnal Farmasi Indonesia*, 17(2), 133–147.
6. Echeverría-Esnal, D., Martín-Ontiyuelo, C., Navarrete-Rouco, M. E., De-Antonio Cuscó, M., Ferrández, O., Horcajada, J. P., & Grau, S. (2020). Azithromycin in the treatment of COVID-19: a review. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 19(2), 147–164.
7. Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V. E., Tissot Dupont, H., Honoré, S., Colson, P., Chabrière, E., La Scola, B., Rolain, J. M., Brouqui, P., & Raoult, D. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*, 56(1), 105949.
8. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101663.
9. Jiménez Candil J, Martín Luengo C. QT interval and acute myocardial ischemia: past promises, new evidences]. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(6):561-563.
10. Levani, Y., Prastya, A. D., & ... (2021). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Pilihan Terapi. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 17(1), 44–57.
11. Makmun, A., & Ramadhani, N. S. (2020). Kajian Pustaka TINJAUAN TERKAIT TERAPI COVID -19. *Molucca Medika*. Volume 12 (2).
12. Million, M., Lagier, J., Gautret, P., Colson, P., Fournier, P., Amrane, S., Hocquart, M., & Mailhe, M. (2020). *Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine*

- and azithromycin : A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille , France. January.*
13. Rosenberg, E. S., Dufort, E. M., Udo, T., Wilberschied, L. A., Kumar, J., Tesoriero, J., Weinberg, P., Kirkwood, J., Muse, A., Dehovitz, J., Blog, D. S., Hutton, B., Holtgrave, D. R., & Zucker, H. A. (2020). Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(24), 2493–2502.
 14. Sekhavati E, Jafari F, SeyedAlinaghi S, et al. Safety and effectiveness of azithromycin in patients with COVID-19: An open-label randomised trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(4):106143.
 15. Silo, N. 2020. Gambaran Efektivitas Terapi Kombinasi Hidroklorokuin dan Azitromisin untuk Covid 19 (*Corona Virus Disease 2019*). *Skripsi*. Program Studi Farmasi Universitas Ngudi Waluyo.
 16. Sultana, J., Cutroneo, P. M., Crisafulli, S., Puglisi, G., Caramori, G., & Trifirò, G. (2020). Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. *Drug Safety*, 43(8), 691–698.
 17. Tran, D.H., Sugamata, R., Hirose, T., Suzuki, S., Noguchi, Y., Sugawara, A., Ito, F., Yamamoto, T., Kawachi, S., Akagawa, K.S., Omura, S., Sunazuka, T., Ito, N., Mimaki, M., Suzuki, K., 2019. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A(H1N1) pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. *J. Antibiot. (Tokyo)*. 72, 759–768.
 18. Ulrich, H., Pillat, M.M., 2020. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem Cell Rev. Reports* 16, 434–440.
 19. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(11), 1061–1069.