



Penggunaan Deksametason pada Pasien COVID-19: Systematic Review dan Meta-analisis

Use of Dexamethasone in COVID-19 Patients: Systematic Review and Meta-analysis

Cut Ainul Mardhiyyah^{1,2*}, Didik Setiawan², Binar Asrining Dhiani²

¹Fakultas Farmasi Universitas YPIB, Majalengka, Indonesia

²Program Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Purwokerto, Indonesia

*E-mail: cutainul88@email.com

Kata kunci:
COVID-19;
Deksametason;
Kortikosteroid;
Meta-analisis;
Systematic review

Keywords:
COVID-19;
Dexamethasone;
Corticosteroid;
Meta-analysis;
Systematic review

Received:
06-10-2021
Revised:
14-09-2022
Accepted:
22-11-2022

Jurnal Kefarmasian
Indonesia,
2023;13(1):1-11

DOI:
<https://doi.org/10.22435/jki.v13i1.5455>

Abstrak

Penyakit COVID-19 dikaitkan dengan kerusakan paru-paru yang menyebar, Deksametason dapat mengurangi cedera paru karena adanya inflamasi sehingga mencegah berkembang menjadi gagal napas dan kematian. Tujuan dilakukannya tinjauan sistematik ini guna mengetahui manfaat dan kemanjuran Deksametason pada pengobatan pasien dengan COVID-19. Metode dengan dilakukan pencarian literatur secara komprehensif yang diterbitkan di *PubMed*, *ScienceDirect*, *VHL Regional Portal*, dan *ClinicalTrials.gov*, waktu pencarian 28 November 2020. Kriteria inklusi adalah artikel yang memuat penelitian pasien COVID-19 yang mendapat terapi Deksametason, mengevaluasi hasil penggunaan Deksametason pada studi observasional analitik dan eksperimental. Kriteria eksklusi, tidak ada pembandingan pada penelitian uji terkontrol, tidak ada hasil penelitian yang jelas dari penggunaan Deksametason. Hasil pencarian awal dengan memasukkan kata kunci Deksametason dan COVID-19, didapatkan sebanyak 1.046 artikel. Selanjutnya didapatkan 835 studi setelah penyaringan duplikat. Hasil akhir 6 artikel setelah dilakukan *screening full-text*, 5 artikel dimasukkan kedalam meta-analisis. Hasil analisis menyatakan bahwa penggunaan Deksametason pada pasien COVID-19 dapat mengurangi kematian dalam 28 hari dibandingkan Metilprednisolon RR 0.78 (CI 95% 0.57–0.97 P=0.13). Penggunaan Deksametason dibandingkan dengan obat lain tanpa kortikosterid RR 0.89 (CI 95% 0.82-0.97 P=0.01). Berdasarkan uraian tersebut dapat disimpulkan pemakaian Deksametason dapat mengurangi jumlah kematian pasien COVID-19 terutama pasien dengan kondisi sedang hingga berat.

Abstract

COVID-19 is associated with disseminated lung damage in patients, Dexamethasone can reduce lung injury caused by inflammation and there reduce the progression to respiratory failure and prevent death. This systematic review aimed to determine the benefits and safety of Dexamethasone in COVID-19 treatment. The study was performed by a comprehensive literature search which were published in several databases i.e., *PubMed*, *Science Direct*, *VHL Regional Portal*, and *ClinicalTrials.gov* within the search time of 28 November 2020. Inclusion criteria were articles on the study on COVID-19 patients who received Dexamethasone, observational and experimental studies on the outcomes use evaluation of Dexamethasone. Exclusion criteria are the articles that do not provide control in controlled studies and do not show clear research results on the use of Dexamethasone. An initial search from four databases by entering keywords resulted in 1,046 articles. After screening articles duplication we obtained 835 studies. Finally, 6 articles were obtained after we screened for the article that it can be obtained its full text and 5 articles joined in articles included in the meta-analysis. The analysis showed that Dexamethasone in Covid-19 patients could reduce the incidence of death within 28 days with RR of 0.78 (95% CI 0.57–0.97 P=0.13) compared with Methylprednisolone, Dexamethasone was compared without corticosteroids with RR 0.89 (95% CI 0.82-0.97 P=0.01). Dexamethasone also reduced mechanical ventilator use during treatment with RR 0.95 (95% CI = 0.86-1.05 P = 0.28) compared without corticosteroids. The conclusion from these results: the use of Dexamethasone can reduce the number of deaths in COVID-19 patients, especially severe and critically ill category patients.

PENDAHULUAN

Coronavirus menjadi masalah kesehatan dunia, yang juga memunculkan masalah sosial dan ekonomi global. Penyebaran *novel coronavirus 2019* (2019-nCoV) bermula dari kelelawar yang ditransmisikan ke individu melalui hewan perantara di Kota Wuhan, provinsi Hubei, Cina pada Desember 2019.¹ Bermula pada 11 Januari 2020 Pemerintah Tiongkok mengumumkan kejadian kematian untuk pertama kalinya yang disebabkan oleh virus corona ini. WHO pada tanggal 11 Maret 2020 mengumumkan pernyataan virus corona dikategorikan sebagai kondisi pandemi global, pengumuman ini didasarkan pada data jumlah pasien yang terkena infeksi virus COVID-19 di dunia dengan angka diatas 121.000 kasus saat itu.² Faktanya, COVID-19 telah menimbulkan kematian dan menyerang hampir seluruh negara. Pandemi COVID-19 menyebabkan kemerosotan ekonomi dunia, dan kondisi ini menimbulkan krisis global.³

Saat ini belum adanya obat secara nyata dapat langsung ke target virus penyebab COVID-19. Oleh karena itu, proses terapi yang dijalankan untuk pasien COVID-19 semata bertujuan untuk menyembuhkan gejala. Misal dengan diberikannya oksigen guna terbantunya pasien dalam bernafas dan pemberian obat-obatan untuk mengurangi gejala atau mencegah komplikasi karena infeksi corona. Diakhir 2020 muncul penemuan vaksin COVID-19 yang sedang dikembangkan dan proses uji klinis sebagai harapan terbaik untuk menekan penularan virus corona dan sampai saat ini sudah banyak vaksin yang disuntikkan di seluruh dunia.

Para ahli dan tim dari universitas kedokteran di Inggris melakukan penelitian dengan identifikasi awal menemukan bahwa Deksametason dapat meminimalkan risiko kematian pada pasien COVID-19 dengan kondisi yang parah. Deksametason ini dilakukan uji pada pasien rawat inap dengan COVID-19 dengan uji klinis nasional di Inggris dan mereka menemukan hasil bahwa Deksametason bermanfaat untuk pasien dengan kondisi kritis.

Berdasarkan hasil penelitian awal tim bersama WHO, pada pasien COVID-19 yang memakai bantuan ventilator, pemberian Deksametason berhasil mengurangi angka kematian sekitar sepertiga, sedangkan pada pasien yang hanya menggunakan bantuan oksigen, nilai kasus kematian mengalami pengurangan sekitar 20 persen atau seperlimanya.⁴

Sebagian besar hasil buruk dari pasien COVID-19 terkait dengan cedera organ inflamasi yang parah, dengan subkelompok pasien mengalami peningkatan tanda inflamasi, termasuk protein C-reaktif, *feritin*, *interleukin-1*, dan *interleukin-6*. Beberapa intervensi terapeutik kortikosteroid telah diusulkan untuk mengurangi cedera organ inflamasi, tetapi penggunaannya masih diperdebatkan. Untuk mengendalikan kerusakan jaringan paru-paru, kortikosteroid diberikan pada kasus coronavirus yang parah. Karena efek anti-inflamasi dan immunosupresif yang cepat, obat kortikosteroid secara luas digunakan untuk mengobati kondisi hiper-inflamasi, termasuk penyakit coronavirus sebelumnya seperti MERS dan sindrom SARS.⁴

Pada akhir Agustus 2020, organisasi kesehatan dunia atau WHO belum merekomendasikan kortikosteroid dalam pengobatan COVID-19, kemudian pada 2 September 2020 WHO mengeluarkan Pedoman "*Therapeutics and COVID-19 Living Guideline*" pertama untuk Kortikosteroid. Dari beberapa penelitian ada yang menunjukkan manfaat dan tidak menunjukkan manfaat yang signifikan.⁵ Tujuan tinjauan sistematik ini yaitu guna menganalisis bagaimana efek penggunaan Deksametason pada pasien COVID-19, mengetahui seberapa besar manfaat dan keamanan Deksametason dalam pengobatan COVID-19, dan mengetahui efek samping serta kejadian apa saja yang ditimbulkan dari penggunaan Deksametason.

METODE

Strategi Pencarian

Database yang menjadi target pencarian adalah *PubMed*, *ScienceDirect*, *VHL Regional Portal* dan *ClinicalTrials.gov*. Pencarian di *ScienceDirect*, *VHL Regional Portal* dan *ClinicalTrials.gov* menggunakan kata kunci yang sama yaitu 'COVID-19 DAN dexamethasone'. Sedangkan pencarian di *Pubmed* menggunakan kata kunci berdasarkan penelusuran di *Mesh Term* yaitu "COVID-19"[*Supplementary Concept*] atau "COVID-19" atau "2019 novel coronavirus disease" atau "COVID19" atau "COVID-19 pandemic" atau "SARS-CoV-2 infection" atau "COVID-19 virus disease" atau "2019 novel coronavirus infection" atau "2019-nCoV infection" atau "coronavirus disease 2019" atau "coronavirus disease-19" atau "2019-nCoV disease" atau "COVID-19 virus infection" dan "Dexamethasone" atau "Dexamethasone" atau "Methylfluprednisolone" atau "Hexadecadrol" atau "Decameth" atau "Decaspray" atau "Dexasone" atau "Dexpak" atau "Maxidex" atau "Millicorten" atau "Oradexon" atau "Decaject" atau "Decaject-L.A." atau "Decaject L.A." atau "Hexadrol".

Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi dianalisis dari artikel penelitian dimana memuat tentang pasien COVID-19 yang mendapatkan terapi Deksametason, studi yang mengevaluasi efek yang ditimbulkan dari penggunaan Deksametason pada studi observasional analitik dan eksperimental, pada pasien kritis dan non kritis, termasuk reaksi merugikan dari penggunaan Deksametason. Untuk kriteria eksklusi diantaranya tidak adanya perbandingan pada penelitian uji terkontrol, tidak adanya hasil yang jelas dari penelitian.

Langkah penelitian

Langkah awal dengan mengidentifikasi dan mengumpulkan studi hasil pencarian dari *PubMed*, *ScienceDirect*, *VHL Regional Portal* dan *ClinicalTrials.gov*. Hasil sitasi

dari masing-masing *database* kemudian dimasukkan kedalam aplikasi Mendeley dan otomatis menyaring hasil artikel yang duplikat, penulis juga melakukan *screening* duplikat secara manual. Tahap selanjutnya yaitu melakukan *screening* judul dan abstrak, mengeluarkan studi yang tidak masuk kriteria inklusi, selanjutnya *screening full text* untuk kelayakan naskah yang masuk kriteria inklusi, mengeluarkan studi yang tidak masuk kriteria inklusi disertai dengan alasan. Studi yang masuk kriteria dalam sintesis analisis kuantitatif, selanjutnya dilakukan meta-analisis. Semua hasil dari tiap tahapan dicatat pada diagram alir PRISMA.⁶

Ekstraksi data

Dalam penyaringan artikel fase abstrak dan *screening full text* untuk memperkuat *screening* hasil pencarian, peneliti bekerjasama dengan satu peneliti lainnya (Sdr. Tias Eka) untuk melakukan penilaian keandalan antar penilai dan untuk memastikan keseragaman pemahaman. Ekstraksi data dilakukan menggunakan program *excel* standar: penulis, tahun publikasi, negara, desain penelitian, jumlah subjek, frekuensi pemberian, dosis dan durasi, lama rata-rata dirawat, tingkat keparahan pasien, komplikasi dan ukuran hasil.⁷

Analisa statistik

Analisa statistik yang dilakukan dalam penelitian ini dikelompokkan datanya berdasarkan variabel, menampilkan data setiap variabel yang diamati. Analisis dijelaskan dengan deskripsi untuk meninjau data dan mengevaluasi tingkat bukti.⁸ Selain itu, peneliti melakukan analisis tambahan dari hasil temuan, analisis berdasarkan kemungkinan dari hasil karakteristik lainnya dari penelitian. Setelah rangkaian proses dilakukan, kemudian ditinjau secara sistematis bukti ilmiah yang tersedia dan dilakukan meta-analisis menggunakan *review manager 5.4*.⁸

Relative Risk (RR) dihitung dari jumlah kejadian dengan jumlah sampel yang menggunakan Deksametason dibandingkan dengan pasien yang menggunakan

kortikosteroid lain atau tanpa kortikosteroid, seberapa peluang untuk mengetahui efektifitas Deksametason. Untuk menganalisis heterogenitasnya, dilakukan uji heterogenitas dengan menghitung I_2 skor berdasarkan hasil tes dengan menyajikan nilai kuantitatif heterogenitas mulai dari 0% hingga 100%. Menurut rekomendasi *Cochrane*, jika I_2 lebih dari 50% maka cenderung memiliki heterogenitas yang substansial. Hasil disajikan pula dalam bentuk interval kepercayaan 95% atau CI.⁹

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pencarian

Pencarian pada *database* dilakukan pada tanggal 28 November 2020 dengan beberapa kata kunci yang dipakai. Sebagaimana yang ditampilkan dalam Gambar 1, jumlah total rekaman yang awalnya didapatkan berdasarkan pencarian *database* adalah 1046 artikel. Setelah didapatkan 835 artikel, dikeluarkan 803 artikel yang tidak termasuk kriteria inklusi dengan membaca judul dan abstrak. Kemudian dalam melakukan *screening full text*, dikeluarkan dari studi 24 artikel. Akhirnya didapat 6 artikel, 5 artikel dimasukkan kedalam meta-analisis dan 1 artikel lainnya tidak bisa dimasukkan kedalam meta-analisis.

Karakteristik studi

Sebanyak 7139 pasien dari 6 artikel dimasukkan dalam *systematic review*, 7079 pasien dari 5 artikel dimasukkan dalam meta-analisis. Hasil utama adalah terdapat 5 artikel yang melaporkan jumlah kasus kematian pada 28 hari perawatan. Sedangkan satu artikel yang *outcome*-nya diukur dengan perbaikan parameter nilai PaO₂/FiO₂ dan CRP. Ada satu studi yang melaporkan tentang efek samping pengobatan. Dari 6 artikel yang masuk *systematic review*, semua studi menggunakan bahasa Inggris.

Kasus kematian

Dari analisis hasil utama kasus kematian penggunaan Deksametason pada pasien COVID-19 dalam 28 hari perawatan,

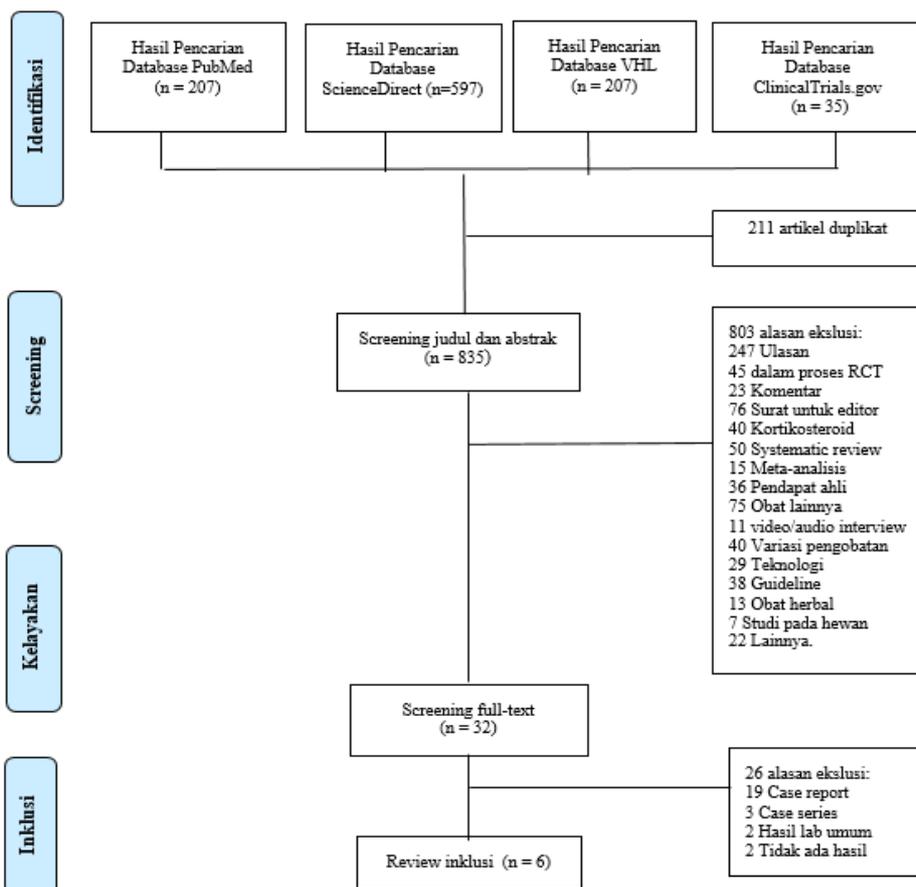
dua studi mengungkapkan bahwa angka kematian lebih rendah pada pasien yang menerima terapi Deksametason dibandingkan dengan Metilprednisolon dengan RR 0.78 (CI 95% 0.57–1.08) ditunjukkan pada Gambar 2, didapatkan nilai P 0.13 mendekati signifikan nilai P <0.05, tetapi dua studi ini tidak cukup kuat karena jumlah sampel sedikit. Tiga studi perbandingan yang menggunakan Deksametason dan tanpa menggunakan kortikosteroid didapatkan nilai RR 0.89 (CI 95% 0.82-0.97) dengan nilai P 0.01 (P<0.05) pada Gambar 3, yang berarti penggunaan Deksametason secara signifikan mengurangi kasus kematian pada pasien COVID-19 terutama pada kasus sedang dan parah. Analisis heterogenitas *Chi² test* dengan nilai I_2 0% dan 21% menunjukkan kelima studi tersebut heterogenitas yang rendah dan data cenderung homogen.

Penurunan nilai CRP dan peningkatan rasio PaO₂/FiO₂

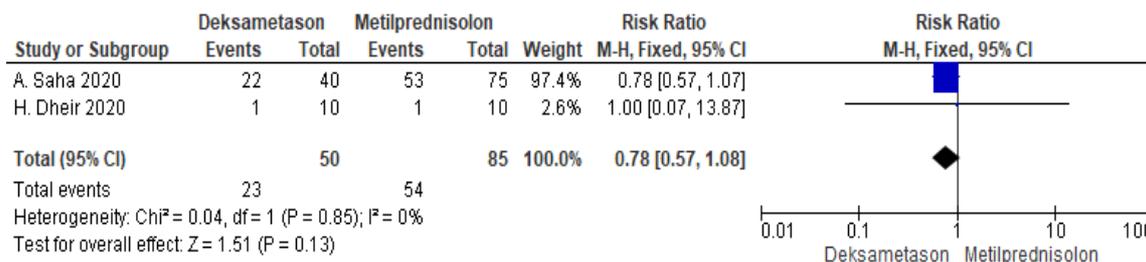
Dari satu studi dengan jumlah sampel 60 pasien, penggunaan Deksametason menunjukkan hasil yang lebih baik. Dalam peningkatan rasio PaO₂/FiO₂,¹⁰ nilai signifikansi terhitung untuk Deksametason (P 0,000), dan Metilprednisolon (P 0,009), hasil ini dapat diartikan Deksametason dan Metilprednisolon efektif dalam meningkatkan nilai PaO₂/FiO₂, namun Deksametason sedikit lebih efektif dibandingkan dengan Metilprednisolon. Deksametason juga memberikan hasil yang baik dalam penurunan nilai CRP. Kesimpulan dari penelitian ini adalah terapi steroid efektif dalam mengendalikan penanda peradangan, terutama Deksametason secara signifikan efektif dalam meningkatkan rasio PaO₂/FiO₂ pada pasien COVID-19, namun jumlah sampel relatif sedikit dengan studi *cross sectional*.

Efek samping

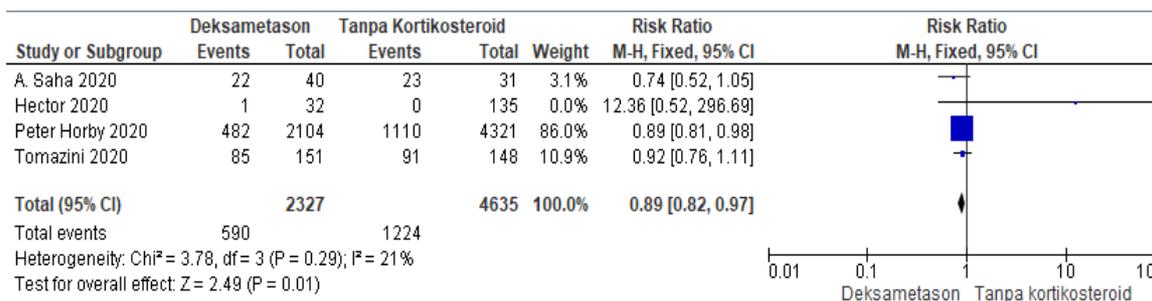
Satu studi yang menunjukkan efek samping dimana satu pasien mengalami nyeri lambung yang kemungkinan disebabkan oleh Deksametason, pasien memiliki riwayat tukak lambung.



Gambar 1. Diagram alir PRISMA Penggunaan Deksametason pada Pasien



Gambar 2. Efek Penggunaan Deksametason dibandingkan Metilprednisolon pada kasus kematian pasien COVID-19



Gambar 3. Efek Penggunaan Deksametason dibandingkan tanpa Kortikosteroid pada kasus kematian pasien COVID-19

Tabel 1. Karakteristik Studi

Penulis	Tahun	Negara	Usia rata rata	Design studi	Frekuensi pemberian dan durasi					Lama rawat	Tingkat keparahan	Komplikasi	Hasil utama	Hasil sekunder
					Deksametason		Metilprednisolon		Tanpa CST					
					Dosis /hari	Durasi	Dosis /hari	Durasi						
A.Saha	2020	Bangladesh	56	Kohort	-	-	-	-	-		Campuran	-	Kematian	
H.Dheir	2020	Turki	48	Cross sectional	6 mg	10 hari	16 mg	10 hari	-	9,7 ± 6,4 hari	Sedang hingga berat	Pasien transplantasi ginjal	Kematian	
M.Rana	2020	Pakistan	54	Quasi Experimental	16 mg	8 hari	40mg	8 hari	-		Sedang hingga berat		Nilai PaO2/FiO2 Nilai CRP	
P.Horby	2020	Inggris	66	RCT	6 mg	10 hari	-	-	-		Campuran		Kematian	
Tomazini	2020	Brazil	61	RCT	6 mg	10 hari	-	-	-		Sedang hingga berat		Kematian	
Hector	2020	Argentina	56	Quasi Eksperimental	4 mg		-		-		Sedang hingga berat		Kematian	Efek samping

Catatan: Deksa: Deksametason, MP: Metilprednisolon, CST: Corticosteroid.

Tabel 2. Studi Penggunaan Deksametason, Subjek, Insiden dan Hasil

Penulis	Jumlah subjek			Kematian			Nilai CRP (mg/L)				Rasio PaO2/FiO2			
	Deksa	MP	Tanpa CST	Deksa	MP	Tanpa CST	Deksa		MP		Deksa		MP	
							sebelum	sesudah	sebelum	sesudah	sebelum	sesudah	sebelum	sesudah
A.Saha	40	97	31	22	53	23								
H.Dheir	10	10	-	1	1	-								
M. Rana	30	30	-				110,34	19,45	108,65	43,82	118,20	170,41	105,66	136,25
												P 0.000		P 0.009
Peter Horby	2104	-	4321	482	-	1110								
Tomazini	151	-	148	85	-	91								
Hector	32	-	135	1	-	0								

Catatan: Deksa: Deksametason, MP: Metilprednisolon, CST: Corticosteroid.

Efek samping segera diatasi dengan pemberian Omeprazol tanpa penghentian pengobatan atau pengurangan dosis Deksametason.¹¹

Dosis Deksametason

Dalam pemberian Deksametason, belum atau tidak adanya standar dosis dan lamanya durasi pemberian Deksametason untuk pasien COVID-19. Dari hasil pengumpulan studi tersebut, dosis yang paling besar diberikan pada pasien dengan transplantasi ginjal dengan dosis 16 mg perhari diberikan dalam bentuk injeksi. Sedangkan untuk dosis terkecil 4 mg perhari pada kasus sedang hingga berat. Ketiga studi lainnya menggunakan Deksametason dengan dosis 6 mg perhari dalam kasus yang sama dengan rata-rata durasi pemberian sekitar 10 hari.

Dari tinjauan sistematik ini didapatkan 6 artikel dari negara yang berbeda. Penggunaan Deksametason dikaitkan dengan penyebab kematian yang lebih rendah pada 28 hari setelah pengacakan dan perawatan. Tidak ditemukan peningkatan seperti ibuprofen dan aspirin. Dimana Deksametason memicu sintesis lipokortin-1 yang menghambat kerja fosfolipase A2 mengubah fosfatidilkolin menjadi asam arakidonat sehingga mencegah pembentukan mediator inflamasi. Mekanisme ini menjelaskan kortikosteroid memiliki aksi lebih luas dibandingkan obat AINS yang hanya menghambat jalur siklooksigenase.¹³

Efek anti-inflamasi utama Deksametason adalah untuk menghambat gen pro-inflamasi yang mengkode kemokin, sitokin, molekul adhesi sel atau CAM (*Cell Adhesion Molecule*) dan respon inflamasi akut. Deksametason memiliki efek inflamasi melalui penghambatan metabolisme asam arakidonat, efek tersebut diperantarai oleh ikatan senyawa steroid dengan reseptor glukokortikoid. Deksametason mengikat secara reversibel ke beberapa situs DNA spesifik yang menghasilkan stimulasi (transaktivasi) dan penekanan (trans-represi) dari berbagai macam transkripsi gen. Mekanisme tersebut menghambat produksi sitokin pro-inflamasi

risiko efek samping yang serius.¹¹ Deksametason juga dikaitkan dengan mortalitas yang lebih rendah di antara pasien kritis yang sedang dan tidak menggunakan *mechanical ventilator*. Hasil menunjukkan terapi Deksametason lebih mungkin dibutuhkan oleh pasien dengan kondisi parah. Hasil serupa juga diamati pada subkelompok pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 yg menunjukkan bahwa Deksametason memiliki hasil klinis yang lebih baik daripada Metilprednisolon.^{12,10}

Deksametason memiliki efek antiinflamasi yang kuat dengan sifat mineralokortikoid yang lemah dibandingkan dengan senyawa kortikosteroid lainnya. Secara alami, Deksametason diduga 25 kali lebih aktif daripada senyawa kortikosteroid lainnya, potensi yang lebih kuat ini memungkinkan sebagai salah satu sebab kenapa Deksametason terbukti efektif dalam mengobati pasien SARS-CoV-2. Selain itu Deksametason juga lebih kuat daripada obat antiinflamasi nonsteroid (AINS)

seperti interleukin IL-1, IL-6, TNF dan prostaglandin dimana lima di antaranya terkait dengan tingkat keparahan SARS-CoV-2.²

Gejala yang paling umum dari infeksi SARS-CoV-2 adalah batuk kering, demam, lemas dan anosmia. Temuan laboratorium utama meliputi peningkatan jumlah sel darah putih dengan limfopenia, peningkatan CRP, feritin dan peningkatan d-dimer. Respon imun yang tidak teratur terhadap infeksi paru-paru SARS-CoV-2 yang menyebabkan pelepasan sitokin yang berlebihan (seperti IL-1, IL-6 dan TNF- α) dan cedera paru yang dimediasi imun sebagai faktor patogenetik kritis dalam perkembangan sindrom gangguan pernapasan atau ARDS.⁴

Sebagian besar hasil buruk dari penyakit coronavirus terkait dengan peradangan parah, cedera paru-paru sekunder akibat ARDS dan dengan kerusakan alveolar difus. Oleh karena itu, untuk mengendalikan kerusakan jaringan paru-paru yang dimediasi kekebalan, kortikosteroid telah diberikan pada kasus

coronavirus yang parah seperti MERS, SARS dan SARS-CoV-2.¹⁴ Karena efek anti-inflamasi dan immunosupresifnya yang cepat, obat kortikosteroid secara luas digunakan untuk mengobati kondisi hiper-inflamasi. Secara klinis, alasan utama penggunaan kortikosteroid adalah mungkin bermanfaat dalam mencegah kerusakan struktur, menghambat produksi sitokin. IL-6 adalah salah satu sitokin inflamasi yang merupakan pendorong utama proses inflamasi pada COVID-19 yang jika berlebihan dapat menyebabkan kerusakan organ, seperti peningkatan permeabilitas vascular dan penurunan kontraktilitas miokard.¹⁵

Dalam tinjauan sistematis ini, satu studi dengan sampel 60 pasien, menunjukkan bahwa Dekسامetason lebih efektif dibandingkan Metilprednisolon dalam penurunan nilai CRP dan Dekسامetason secara signifikan efektif dalam meningkatkan rasio PaO₂/FiO₂ pada pasien COVID-19.¹⁰ Studi yang baru publikasi setelah dilakukan pencarian dari *database*, didapatkan penelitian perbandingan antara Dekسامetason dengan Metilprednisolon pada pasien COVID-19 dengan kasus sedang hingga berat dengan jumlah sampel 100 pasien, dimana kasus kematian 17,1% yang menerima Dekسامetason dan 15,3% yang menerima Metilprednisolon. Pasien yang membutuhkan ventilator, pada kelompok Dekسامetason, 20%, dan 12,3% pada kelompok Metilprednisolon.¹⁶

Dalam satu studi lainnya, pengobatan Pneumonia COVID-19 kasus berat dengan jumlah pasien 216, penggunaan Metilprednisolon dosis tinggi selama tiga hari diikuti dengan Prednison oral selama 14 hari, dibandingkan dengan Dekسامetason 6 mg selama 7-10 hari, Metilprednisolon diikuti Prednison secara statistik dan signifikan menurunkan waktu pemulihan, kebutuhan perawatan intensif dan penanda keparahan protein CRP, D-dimer dan LDH.¹⁷

Peningkatan kadar CRP 86% dialami pada pasien COVID-19 yang parah. Tingkat CRP normal biasanya di bawah 3,0 mg/L. Nilai CRP 10 – 100 mg/L terbilang

cukup tinggi, menandakan adanya infeksi atau kondisi peradangan. Tes ini mengukur kuantitas CRP dalam darah guna mengidentifikasi apakah terdapat peradangan yang disebabkan kondisi akut, bisa juga untuk menilai derajat keparahan suatu penyakit pada kondisi yang dinilai kronis. Tingkat CRP bisa melonjak seribu kali lipat sebagai respons terhadap infeksi bakteri, dan peningkatannya dalam darah dapat mendahului rasa sakit, demam, atau tanda dan gejala lainnya.¹⁰

Rasio PaO₂/FiO₂ merupakan perhitungan dari jumlah tekanan parsial oksigen arteri (PaO₂ satuan dalam mmHg) dibandingkan dengan oksigen inspirasi fraksional (FiO₂ dinyatakan sebagai fraksi, bukan persentase). Rasio PaO₂/FiO₂ normal sekitar 400-500 mmHg. Penggunaan rasio PaO₂/FiO₂ dapat menggambarkan kondisi status pernafasan dan tingkat keparahan ARDS pada pasien COVID-19. Namun konsep hubungan secara matematis antara suatu jumlah pada PaO₂ /FiO₂ jika dinilai sebagai variabel tunggal tidak bisa dipakai untuk penentuan status luaran klinis pasien ARDS. Pemeriksaan histologis dalam kasus kematian, dimana membran hialin, dan infiltrasi sel inflamasi campuran dari interstitium, alveoli, dan daerah perivaskular, lebih konsisten dengan karakteristik ARDS.¹⁸

Sejauh ini belum ditemukan *systematic review* dan meta-analisis yang menampilkan efektifitas penggunaan Dekسامetason pada pasien COVID-19, ini salah satu kelebihan *systematic review* ini. Sebagian besar artikel analisis yang ditemui berupa *systematic review* mengenai kortikosteroid dengan hasil kumulatif dari penggunaan kortikosteroid.^{5,19,20,21} Adapun kortikosteroid lainnya yang digunakan dalam beberapa penelitian adalah Metilprednisolon, Prednison, Prednisolon, dan Hidrokortison.¹⁵

Penelitian ini menggunakan 4 *database* dalam pencarian studi yang dapat diakses secara umum dengan memasukkan semua bahasa diseluruh dunia, namun ditemukan cukup banyak artikel duplikat yaitu

sebanyak 211. *Screening* duplikat dilakukan menggunakan aplikasi Mendeley yang secara otomatis mengeluarkan artikel duplikat kemudian dilakukan *screening* secara manual untuk memastikan tidak adanya lagi artikel duplikat.

Studi ini menggunakan kata kunci yang lengkap, pada *database PubMed* dilakukan pencarian kata kunci menggunakan *MeshTerm* secara sistematis. Namun hasil artikel yang didapatkan belum maksimal. Penelitian tentang uji efektifitas penggunaan Deksametason pada pasien COVID-19 beberapa dihentikan karena kurangnya jumlah sampel yang dibutuhkan untuk penelitian uji terkontrol acak,^{22,23}. Pada *database ClinicalTrials.gov* terdapat beberapa penelitian yang sudah selesai tetapi hasilnya belum dipublikasikan kemungkinan terkendala dalam proses publikasi atau hasil yang bersifat rahasia dan penelitian lainnya masih dalam proses rekrutmen pasien.

Pedoman WHO *Living guideline* "Kortikosteroid" pada 2 September 2020 ini dipicu pada 22 Juni 2020 hasil publikasi laporan awal uji coba *RECOVERY*.¹⁵ Kortikosteroid utama yang digunakan sebagian besar studi dan uji coba lain adalah Metilprednisolon dan Deksametason. Metilprednisolon memiliki aktivitas mineralokortikoid paling sedikit sedangkan Deksametason memiliki aktivitas glukokortikoid tertinggi. Kortikosteroid sistemik dapat diberikan baik secara oral maupun intravena. Sementara bioavailabilitas Deksametason sangat tinggi (yaitu, konsentrasi yang sama dicapai dalam plasma setelah asupan oral dan intravena).²⁴ Saat pasien kritis mungkin tidak dapat menyerap nutrisi atau obat karena disfungsi usus, oleh karena itu klinisi dapat mempertimbangkan pemberian kortikosteroid sistemik secara intravena daripada oral jika diduga disfungsi usus.

Sejauh ini lebih banyak pasien menerima kortikosteroid dalam bentuk Deksametason 6 mg setiap hari hingga 10 hari. Formulasi Deksametason dengan interval satu kali dalam sehari cukup meningkatkan nilai

kepatuhan. Dosis Deksametason 6 mg (dalam efek glukokortikoid) setara hingga 150 mg Hidrokortison (dengan dosis 50 mg tiap 8 jam), Prednison dengan dosis 40 mg, atau Metilprednisolon dengan dosis 32 mg (dimana 8 mg tiap 6 jam atau 16 mg tiap 12 jam).¹⁵

Systematic review ini tidak dilakukan penilaian risiko bias dari semua studi yang didapat. Terlepas dari risiko bias tersebut, semua studi disaring dan studi yang memenuhi kriteria inklusi yang terpilih dimasukkan dalam ulasan dan meta-analisis. Namun diharapkan studi ini bisa mewakili penelitian mengenai efektifitas penggunaan Deksametason meskipun jumlah artikel penelitian dan sampel belum mewakili untuk kesimpulan yang substansial.

Keterbatasan lainnya dalam tinjauan sistematis ini, dimana dari 6 studi, hanya ada 2 uji terkontrol acak. Tinjauan sistematis dengan tingkat bukti rendah dimana dibutuhkan lebih banyak uji coba terkontrol secara acak dengan desain yang dioptimalkan. Belum ada standar untuk waktu dan dosis Deksametason yang digunakan dalam berbagai penelitian. Akhirnya, karena evolusi yang cepat dari situasi SARS-CoV-2, beberapa penelitian uji coba terkontrol acak dihentikan karena jumlah *participant* yang kurang. Sehingga hasil penelitian ulasan sistematis ini belum maksimal.

KESIMPULAN

Penggunaan Deksametason lebih digunakan pada pasien kondisi sedang dan berat, Deksametason dapat mengurangi kematian dalam 28 hari perawatan. Dari 6 studi, hanya satu yang melaporkan efek samping, satu pasien yang dilaporkan. Deksametason harus digunakan dengan hati-hati dalam pengobatan pasien COVID-19, tidak dianjurkan untuk pasien dengan kondisi ringan. Hasil RR pada meta-analisis tidak berbeda signifikan penggunaan Deksametason dibandingkan kortikosteroid lain atau tanpa kortikosteroid. Hal ini mungkin dikarenakan penggunaan Deksametason lebih ditujukan untuk pasien sedang hingga berat yang memiliki resiko

kematian lebih tinggi dibandingkan dengan pasien kondisi ringan sehingga pada studi observasional analitik dan quasi eksperimental dengan tidak dilakukannya pengacakan, maka hasilnya tidak berbeda secara signifikan. Meski demikian, dibutuhkan data yang lebih banyak dan uji klinis dari berbagai wilayah di negara diperlukan untuk lebih memverifikasi kesimpulan ini.

SARAN

Dalam tinjauan sistematik ini, peneliti mengalami kesulitan dalam hal mencari artikel mana yang betul-betul masuk kriteria inklusi, karena beberapa penelitian menyebutkan penggunaan Deksametason namun setelah di *screening* sering kali tidak ditemukan hasil yang jelas atau hanya berupa ulasan. Karena perkembangan pengobatan penyakit COVID-19 yang sangat cepat dan beragam, memungkinkan beberapa studi yang diterbitkan setelah peneliti mengakses *database* belum dianalisis. Namun beberapa studi setelahnya sudah dimasukkan kedalam pembahasan. Diharapkan peneliti selanjutnya bisa menampilkan meta-analisis yang lebih baik dengan kuantitas penelitian yang lebih banyak mengenai penggunaan Deksametason pada pasien dengan penyakit COVID-19, sehingga kualitas tinjauan sistematik akan lebih baik lagi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan ini ditujukan kepada Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto dan semua pihak yang membantu terlaksananya penelitian tinjauan sistematik ini. Terima kasih kepada sahabat saya Tias Eka sebagai reviewer kedua, dan terimakasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto.

DAFTAR SINGKATAN

ARDS : *Acute Respiratory Distress Syndrome*
CI : *Convidence interval*
COVID-19: *Corona virus diseases 2019*
CRP : *c-reactive protein*

FiO₂ : *fractional inspired oxygen*
MERS : *Middle East Respiratory Syndrome*
P : *Probability*
PaO₂ : *arterial oxygen partial pressure*
PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
RR : *Relative Risk*
SARS Cov-2 : *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*
SARS : *Severe Acute Respiratory Syndrome*
TNF : *Tumor necrosis factor*
VHL : *Virtual Health Library*

DAFTAR RUJUKAN

1. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87:281–6.
2. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427.
3. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun [Internet].* 2020;109:102433.
4. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:693–704.
5. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect [Internet].* 2020;81:e13–20.
6. Garg AX, Hackam D, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: When one study is just not enough. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:253–60.
7. Setiawan D, Luttjeboer J, Pouwels KB, Wilschut JC, Postma MJ. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV) vaccination in Asian populations from six countries: A meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 2017;47:265–76.
8. Siswanto. Systematic Review Sebagai Metode Penelitian Untuk Mensintesis Hasil-Hasil Penelitian (Sebuah Pengantar) (Systematic Review as a Research Method to Synthesize Research Results (An Introduction)). *Bul Penelit Sist Kesehat.* 2010;13:326–33.
9. Pati D, Lorusso LN. How to Write a

- Systematic Review of the Literature. *Heal Environ Res Des J.* 2018;11:15–30.
10. Rana MA, Hashmi M, Qayyum A, Pervaiz R, Saleem M, Munir MF, et al. Comparison of Efficacy of Dexamethasone and Methylprednisolone in Improving PaO₂/FiO₂ Ratio Among COVID-19 Patients. *Cureus.* 2020;12(10):e10918.
 11. Carvallo HE, Hirsch RR, Farinella ME. Safety and Efficacy of the combined use of ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID-19 [Internet]. Available from: <https://medrxiv.org/cgi/content/short/2020.09.10.20191619>
 12. Dheir H, Sipahi S, Yaylacı S, Çetin ES, Genç AB, Fırat N, et al. Clinical course of COVID-19 disease in immunosuppressed renal transplant patients. *Turkish J Med Sci.* 2021;51:428–34.
 13. Jiang L, Tang K, Levin M, Irfan O, Morris SK, Wilson K, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis* 2020;20(11):276–88.
 14. Bartoletti M, Marconi L, Scudeller L, Pancaldi L, Tedeschi S, Giannella M, et al. Efficacy of corticosteroid treatment for hospitalized patients with severe COVID-19: a multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):105-11.
 15. Organization WH. Corticosteroids for COVID-19: living guidance, 2 September 2020. World Health Organization; 2020.
 16. Fatima SA, Asif M, Khan KA, Siddique N, Khan AZ. Comparison of efficacy of dexamethasone and methylprednisolone in moderate to severe covid 19 disease. *Ann Med Surg.* 2020;60:413–6.
 17. Saha A, Ahsan MM, Quader TU, Shohan MUS, Naher S, Dutta P, et al. Characteristics, management and outcomes of critically ill COVID-19 patients admitted to ICU in hospitals in Bangladesh: a retrospective study. *Journal of preventive medicine and hygiene.* 2021;62(1):e33.
 18. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324:1307–16.
 19. Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician’s perspective. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(5):971–8.
 20. Tlayjeh H, Mhish OH, Enani MA, Alruwaili A, Tleyjeh R, Thalib L, et al. Association of corticosteroids use and outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health.* 2020;13(11):1652-63.
 21. Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with covid-19. *JAMA.* 2020;324(13):1330-1341.
 22. Villar J, Añón JM, Ferrando C, Aguilar G, Muñoz T, Ferreres J, et al. Efficacy of dexamethasone treatment for patients with the acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19: study protocol for a randomized controlled superiority trial. *Trials.* 2020;21(1):1-10.
 23. Maskin LP, Olarte GL, Palizas FJ, Velo AE, Lurbet MF, Bonelli I, et al. High dose dexamethasone treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome secondary to COVID-19: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):1-3.
 24. Rubio-Rivas M, Ronda M, Padullés A, Mitjavila F, Riera-Mestre A, Garcia-Forero C, et al. Beneficial Effect of Corticosteroids in Preventing Mortality in Patients Receiving Tocilizumab to Treat Severe COVID-19 Illness. *International Journal of Infectious Diseases,* 2020;101: 290-97.