



PASCASARJANA
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH ACEH

UMBRELLA REVIEW
KOMPARASI EFIKASI KEAMANAN OBAT KONVENSIONAL DAN
TRADISIONAL UNTUK PENGOBATAN COVID-19

OLEH:
BUKHARI
NPM : 1907210009

PROGRAM STUDI MAGISTER KESEHATAN MASYARAKAT
BANDA ACEH
2022



PASCASARJANA
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH ACEH

UMBRELLA REVIEW
KOMPARASI EFIKASI KEAMANAN OBAT KONVENSIONAL DAN
TRADISIONAL UNTUK PENGOBATAN COVID-19

Tesis ini Diajukan Sebagai
Salah Satu Syarat Memperoleh Gelar
MAGISTER KESEHATAN MASYARAKAT

OLEH:
BUKHARI
NPM: 1907210009

PROGRAM STUDI MAGISTER KESEHATAN MASYARAKAT
BANDA ACEH
2022

ABSTRAK

NAMA : BUKHARI
NIM 907210009
PRODI : MAGISTER KESEHATAN MASYARAKAT MUHAMMADIYAH ACEH
PEMINATAN : EPIDEMIOLOGI
UMBRELLA REVIEW KOMPARASI EFIKASI KEAMANAN OBAT KONVENSIONAL DAN TRADISIONAL UNTUK PENGOBATAN COVID-19
(XVII+ 106 halaman, 19 tabel , 3 gambar, 2 lampiran)

Hingga saat ini tidak ada obat khusus yang digunakan untuk membunuh virus penyebab COVID-19 yang telah mendapatkan persetujuan dari *Food and Drug Assosiation (FDA)*, akan tetapi obatan-obatan yang sering digunakan adalah obat antiviral yang *off-label*.

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *umbrella review* yang mengidentifikasi, menilai, dan menginterpretasi seluruh temuan-temuan pada suatu topik penelitian *systematic review* dan *meta-analysis*. Penelitian *umbrella review* ini melibatkan 76 studi dan 871.985 orang pasien COVID-19.

Hasil penelitian menunjukkan golongan obat konvensional memiliki tingkat keamanan dan kemanjuran yang bervariasi pada pengobatan pasien COVID-19. Statin, Colchicine, Aspirin dan Siltuximab dikaitkan dengan penurunan risiko mortalitas pada pasien COVID-19 namun siltuximab memiliki efek samping sitopenia, ineksi dan reaksi hipersensitivitas. Remdesivir memiliki efek samping diare dan Ribavirin memiliki efek samping Bradikardia berat pada pasien COVID-19. Anakinra, Oseltamivir, Umifenovir, Azitromisin, Interferon beta, Favipiravir tidak efektif dan tidak memiliki manfaat yang signifikan. Sedangkan pengobatan COVID-19 dengan *Traditional China Medicine (TCM)* yang dikombinasikan dengan obat konvensional menunjukkan hasil yang sangat baik dan efektif mengurangi gejala, serta memberikan efek kemanjuran dan keamanan yang baik. Hanya Jinhua qinggan granule (JHQG) yang memiliki efek samping berupa diare ringan

Dibutuhkan penelitian lebih lanjut mengenai konsentrasi pemberian TCM pada pasien COVID-19 baik anak-anak maupun pasien dewasa.

Keyword : COVID 19, COVID-19 Treatment, 2019-nCov.
Daftar Pustaka : 109 buah (2020 – 2022)

ABSTRACT

NAMA : BUKHARI
NIM : 907210009
STUDY PROGRAM : MASTER PUBLIC HEALTH UNIVERSITY MUHAMMADIYAH ACEH
SPECIALTY : EPIDEMIOLOGY
UMBRELLA REVIEW COMPARISON EFFICACY OF CONVENTIONAL AND TRADITIONAL MEDICINE FOR THE TREATMENT OF COVID-19
(XVII+ 106 pages, 19 tables, 3 images, 2 attachment)

Until now, there are no specific drugs used to kill the virus that causes COVID-19 that have received approval from the Food and Drug Association (FDA), but the drugs that are often used are off-label antiviral drugs.

The research design used is an umbrella review that identifies, assesses, and interprets all findings on a systematic review and meta-analysis research topic. This research umbrella review involved 76 studies and 871,985 COVID-19 patients.

The research results show that conventional drug classes have varying levels of safety and efficacy in the treatment of COVID-19 patients. The Statins, Colchicine, Aspirin and Siltuximab are associated with a reduced risk of mortality in COVID-19 patients but siltuximab has the side effects of cytopenias, infections and hypersensitivity reactions. Remdesivir has the side effect of diarrhea and Ribavirin has the side effect of severe bradycardia in COVID-19 patients. Anakinra, Oseltamivir, Umifenovir, Azithromycin, Interferon beta, Favipiravir are ineffective and have no significant benefit. Meanwhile, treatment of COVID-19 with Traditional Chinese Medicine (TCM) combined with conventional medicine shows very good results and is effective in reducing symptoms, as well as providing good efficacy and safety effects. Only Jinhua qinggan granule (JHQG) has side effects in the form of mild diarrhea.

Further research is needed regarding the concentration of TCM administered to COVID-19 patients, both in children and adult patients.

Keyword : COVID 19, COVID-19 Treatment, 2019-nCov.
Bibliography :109 pieces (2020 – 2022)

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Bukhari
NPM : 1907210009
Program Studi : Magister Kesehatan Masyarakat

Dengan ini menyatakan bahwa Tesis yang berjudul **"UMBRELLA REVIEW KOMPARASI EFIKASI KEAMANAN OBAT KONVENSIONAL DAN TRADISIONAL UNTUK PENGOBATAN PASIEN COVID-19"** benar-benar merupakan karya pribadi dan seluruh sumber yang dikutip maupun di rujuk telah saya nyatakan benar.

Apabila dikemudian hari diketahui bahwa Tesis ini merupakan hasil yang dibuat oleh pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi akademis yang ditetapkan oleh Pascasarjana Universitas Muhammadiyah Aceh (UNMUHA) termasuk pembatalan hasil sidang tesis atau pembatalan atas gelar akademik saya.

Demikian surat ini saya buat dengan sebenarnya untuk dapat dipergunakan seperlunya dan tanpa paksaan.

Banda Aceh, 16 Februari 2022



Bukhari
1907210009

LEMBARAN PENGESAHAN TESIS

UMBRELLA REVIEW
KOMPARASI EFIKASI KEAMANAN OBAT KONVENSIONAL DAN TRADISIONAL
UNTUK PENGOBATAN COVID-19

OLEH:
BUKHARI
NPM : 1907210009

Banda Aceh, Februari 2022
Diketahui oleh:
Ketua Faculty Research Committee

Farrah Fahdhenie, SKM, MPH
NIDN: 0111128601

Disetujui Oleh:

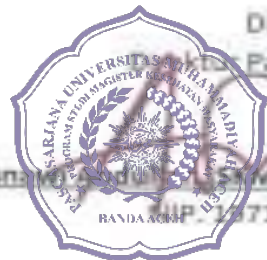
Pembimbing I

Prof. Asnawi Abdullah, SKM., MHSM
MSc.HPPF., DLSHTM., PhD
NIP. 19710703 199503 1 001

Pembimbing II

Dr. Hafnidat A. Rani, ST, MM.
NIDN. 0104037002

Disahkan oleh:
Pascasarjana UNMUHA



Prof. Asnawi Abdullah, SKM., MHSM., MSc.HPPF., DLSHTM., PhD
NIP. 19710703 199503 1 001

LEMBAR PENGESAHAN KOMITE SEMINAR TESIS

Seminar tesis dengan judul:

**UMBRELLA REVIEW
KOMPARASI EFIKASI KEAMANAN OBAT KONVENSIONAL DAN TRADISIONAL UNTUK
PENGobatan COVID-19**

Oleh:

BUKHARI

NPM: 1907210009

Teah disetujui, diperiksa dan dipertahankan di hadapan Komite Sidang Tesis
Program Studi Magister Kesehatan Masyarakat
Pascasarjana Universitas Muhammadiyah Aceh

Banda Aceh, 04 Februari 2022

Disetujui oleh Komite Seminar Tesis:

Ketua : Prof. Asnawi Abdullah, SKM., MHSM.,
MSc., HPPF., DLSHTM., PhD.

Penguji I : Dr. Hafnidar, A. Rani, MM, IPU, ASEAN, Eng.

Penguji II : Fahmi Ichwansyah, S. Kp, MPH, PhD.

Penguji III : Dr. Hermansyah, SKM, MPH.

Mengetahui:



Direktur Pascasarjana UNMUHA

Prof. Asnawi Abdullah, SKM., MHSM., MSc., HPPF., DLSHTM., PhD.

NIP: 19710703 199503 1 001

BIODATA

Nama : Bukhari
Tempat/Tanggal lahir : Aceh Besar, 02 Juli 1981
Alamat : Jl. Blang Bintang Lama, Desa Krueng Anoe, Kuta Baro,
Aceh Besar
Pendidikan yang ditempuh : DIV Analis Kesehatan
Pekerjaan : Pegawai Negeri Sipil
Publikasi : -



KATA PENGANTAR



Puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya serta selawat serta salam kepada Nabi Besar Muhammad SAW Yang telah merubah dan memperbaiki akhlak umat manusia dipermukaan bumi ini sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis ini dengan judul: “Umbrella Review; Komparasi Efikasi dan Keamanan Obat Untuk Pengobatan Pasien COVID-19”.

Dalam kesempatan ini penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak **Dr. H. Aslam Nur. MA** selaku rektor Universitas Muhammadiyah Aceh.
2. Bapak **Prof. Asnawi Abdullah, SKM., MHSM., MSc.HPPF., DLSHTM., PhD** selaku Direktur Prodi Magister Kesehatan Masyarakat Universitas Muhammadiyah Aceh.
3. Ibu Dr. Hafnidar, A. Rani, MM., IPU,. ASEAN,. Eng. selaku penguji I
4. Bapak Fahmi Ichwansyah, S.Kp,. MPH,. PhD. selaku penguji II
5. Bapak Dr. Hermansyah, SKM,. MPH,. selaku penguji III
6. Bapak/Ibu Dosen dan staf yang telah terlibat dalam proses belajar mengajar
7. Orang tua, istri, anak-anak kami beserta teman-teman yang telah mendukung dengan sepenuh hati hingga kami dapat menyelesaikan studi.

Penulis menyadari dalam penulisan ini masih banyak terdapat kekurangan yang disebabkan oleh penulis sendiri. Oleh karena itu kritik dan saran dari berbagai pihak sangat diharapkan untuk perbaikan ini. Akhirnya kepada Allah SWT kita berserah diri, tiada satu kata pun yang dapat terjadi tanpa kehendaknya.

Banda Aceh, 04 Februari 2022

Penulis

Bukhari

DAFTAR ISI

COVER	i
HALAMAN JUDUL DALAM	ii
ABSTRAK	iii
ABSTRACT	iv
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS TESIS	v
LEMBAR PENGESAHAN TESIS	vi
BIODATA	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	2
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Pertanyaan Penelitian	5
1.4 Tujuan Penelitian.....	5
1.4.1 Tujuan Umum Penelitian	5
1.4.2 Tujuan Khusus Penelitian	5
1.5 Ruang Lingkup Penelitian	5
1.6 Manfaat Penelitian	5
1.6.1 Manfaat Teoritis	5
1.6.2 Manfaat Praktis	6
1.7 Originalitas Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1 COVID-19	9
2.1.1 Definisi COVID-19	9
2.1.2 Penyebaran COVID-19.....	9
2.1.3 Gejala COVID-19.....	10
2.1.4 Pencegahan COVID-19.....	11
2.2 Pengobatan COVID-19.....	13
2.2.1 Pengobatan Konvensional	14
2.2.2 Pengobatan Tradisional.....	14
2.2.3 Efikasi dan Keamanan Obat.....	15
2.2.4 Efikasi dan Keamanan Obat Konvensional	15
2.2.5 Efikasi dan Keamanan Obat Tradisional	16
2.3. Peredaan Hasil Studi.....	17
2.3.1 Efikasi dan Keamanan Obat.....	17
2.3. Kerangka Teoritis.....	19

BAB III KERANGKA KONSEP	20
3.1 Kerangka Konsep.....	20
3.2 Hipotesis Penelitian.....	21
3.3 Variabel Penelitian.....	21
3.4 Definisi Operasional.....	220
BAB IV METODE PENELITIAN	23
4.1 Desain Penelitian	23
4.2 Lokasi Penelitian	25
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	25
4.3.1 Populasi.....	25
4.3.2 Sampel.....	25
4.4 Metode Pengumpulan Data	32
4.4.1 Pencarian Data.....	32
4.4.2 Screening Data.....	32
4.4.3 Penilaian Kualitas (kelayakan) Data.....	32
4.4.4 Hasil Pencarian Data.....	33
4.4.5 Rancangan Analisis Data.....	33
BAB V HASIL PENELITIAN	34
5.1 Obat konvensional.....	34
5.1.1 Statin.....	34
5.1.2 Sofosbuvir/daclatasvir.....	36
5.1.3 Colchine.....	37
5.1.4 Aspirin.....	40
5.1.5 Anakinra.....	41
5.1.6 Oseltamivir.....	42
5.1.7 Umifenovir (Arbidol).....	43
5.1.8 Intravenous Immunoglobulin g (IVig).....	45
5.1.9 Ribavirin.....	46
5.1.10 Azitromisin.....	49
5.1.11 Interferon (IFN) α dan β	51
5.1.12 Favipiravir.....	53
5.1.13 Interleukin-6.....	55
5.1.14 Lopinavir/ritonavir.....	69
5.1.15 Remdesivir.....	72
5.3 Obat Tradisional.....	79
5.3.1 China Herbal Medicine (TCM).....	79
BAB VI. PEMBAHASAN	86
6.1. Obat Konvensional.....	86
6.2. Obat Tradisional.....	92
7.1. Keterbatasan Penelitian.....	94
BAB VII. PENUTUP	95
7.1. Kesimpulan.....	95

7.2. Saran.....96

DAFTAR PUSTAKA

TABEL

GAMBAR

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Tabel 1.7. Orisinalitas Penelitian	6
Tabel 3.1. Definisi Operasional.....	21
Tabel 4.1. Studi yang termasuk ke dalam kualifikasi inklusi.....	25
Tabel 5.1.1 Hasil analisis efek penggunaan statin.....	34
Tabel 5.1.2 Hasil analisis efek penggunaan Sofosbuvir/daclatasvir	36
Tabel 5.1.3 Hasil analisis efek penggunaan Colchicine	37
Tabel 5.1.4 Hasil analisis efek penggunaan Aspirin.....	40
Tabel 5.1.5 Hasil analisis efek penggunaan Anakinra	41
Tabel 5.1.6 Hasil analisis efek penggunaan Oseltamivir	42
Tabel 5.1.7 Hasil analisis efek penggunaan Umifenovir (Arbidol).....	43
Tabel 5.1.8 Hasil analisis efek penggunaan Intravenous Immunoglobulin g (IVIg).....	45
Tabel 5.1.9 Hasil analisis efek penggunaan Ribavirin.....	46
Tabel 5.1.10 Hasil analisis efek penggunaan Azitromisin.....	49
Tabel 5.1.11 Hasil analisis efek penggunaan Interferon (IFN) α dan β	51
Tabel 5.1.12 Hasil analisis efek penggunaan Favipiravir	53
Tabel 5.1.13 Hasil analisis efek penggunaan Interleukin-6 (tocilizumab, sarilumab, dan siltuximab	55
Tabel 5.1.14 Hasil analisis efek penggunaan Lopinavir/ritonavir	69
Tabel 5.1.15 Hasil analisis efek penggunaan Remdesivir	72
Tabel 5.2.2. Hasil analisis efek penggunaan Lianhua qingwen capsule (LHQG), Diammonium glycyrrhizinate, Jinhua gingga granule, Toujie quwen granule, Lianhua qingke dan Reyanning.....	72
Tabel 5.2.2. Hasil analisis efek penggunaan Lianhua qingwen capsule (LHQG), Diammonium glycyrrhizinate, Jinhua gingga granule, Toujie quwen granule, Lianhua qingke dan Reyanning.....	79
Tabel 7.3. Jadwal Penelitian	97

DAFTAR GAMBAR

2.2. Kerangka Teori.....	19
3.1. Kerangka Konsep Penelitian	20
4.1 .Diagram PRISMA pencarian literatur	24

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Pengolahan data menggunakan aplikasi NVIVO

Lampiran 2. Pengolahan data menggunakan aplikasi NVIVO lanjutan

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada Desember 2019, dunia dikejutkan oleh munculnya wabah penyakit yang sangat mematikan. Penyakit tersebut disebabkan oleh *Novel Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19) atau sindrom pernapasan akut parah Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (Li *et al.*, 2020). Pada maret 2020 WHO telah menetapkan penyakit COVID-19 sebagai wabah pandemi secara global, menyebabkan ratusan ribu kematian dan puluh juta orang lainnya terinfeksi di seluruh dunia serta menimbulkan ancaman serius bagi kesehatan masyarakat (Cucinotta & Vanelli, 2020).

COVID-19 memiliki gejala umum seperti batuk dan *mialgia* atau kelelahan, diare, sakit kepala dan mual beberapa hari sebelum demam serta menunjukkan demam dominan pada tahap selanjutnya (Guihot *et al.*, 2020). Orang tua dengan komorbiditas memiliki peluang yang lebih besar mengalami gagal napas karena kerusakan *alveolar* yang parah (Zu *et al.*, 2020). Sebuah studi kasus melaporkan setidaknya ada satu gejala *gastrointestinal* (mual, muntah, atau diare) diderita oleh pasien COVID-19, termasuk sakit tenggorokan pada 99 kasus (15%) kelelahan 119 kasus (18%), sesak napas pada 27 kasus (4%), sakit kepala 67 kasus (10%), batuk 435 kasus (67%), dan demam 130 kasus (20%) (Miller & Englund, 2020). Meskipun sebagian besar kasus COVID-19 ringan, sekitar 5% dari pasien yang terinfeksi memerlukan perawatan di *Intensive Care Unit* (ICU), dan tingkat fatalitas kasus untuk mereka yang dirawat di ICU mendekati 40%, namun perawatan dan pengobatan yang efektif untuk COVID-19 masih menjadi prioritas penelitian global (Gautret *et al.*, 2020).

Manajemen pengobatan dan perawatan pasien COVID-19 saat ini dibuat berdasarkan kasus per kasus, dan proses pengambilan keputusan meliputi evaluasi keparahan presentasi klinis, kelayakan isolasi diri, dan kemungkinan perkembangan penyakit yang memerlukan rawat inap (Wadaa-Allah *et al.*, 2021). Hingga saat ini, tidak ada pengobatan khusus yang digunakan untuk terapi infeksi COVID-19 secara langsung, akan tetapi pengobatan dilakukan berdasarkan gambaran patologis dan fase klinis COVID-19 tingkat sedang hingga berat (Stasi *et al.*, 2020). Beberapa jenis obat telah digunakan untuk pengobatan COVID-19 seperti Corticosteroid, Remdesivir, Hydroxychloroquine, Lopinavir-ritonavir, interferon beta, convalescent plasma, azithromycin, colchicine, tocilizumab, favipiravir, umifenovir, ribavirin, dexamethasone, sofosbuvir dan tocilizumab (Juul *et al.*, 2021).

Beberapa uji klinis dan studi observasi telah dilakukan untuk menyelidiki beberapa agen farmakologi dan pengobatan tradisional untuk pengobatan potensial penderita COVID-19, namun hasil yang diperoleh berbeda-beda. Dalam studi (Kim *et al.*, 2020) bahwa corticosteroid dapat mengurangi mortalitas dan meningkatkan angka kesembuhan tanpa peningkatan risiko efek obat terhadap pasien dibandingkan dengan perawatan standar. Namun menurut studi (Wadaa-Allah *et al.*, 2021) menunjukkan hasil sebaliknya yaitu pengobatan COVID-19 dengan corticosteroid tidak memiliki manfaat apapun dan mungkin berbahaya bagi pasien COVID-19. Perbedaan hasil studi juga terjadi pada penggunaan lopinavir untuk pengobatan pasien COVID-19. Pengobatan pasien COVID-19 dengan lopinavir dapat meningkatkan kesembuhan pasien dan potensial untuk pengobatan pasien COVID-19 (Yao *et al.*, 2020). Namun sebuah studi menghasilkan kesimpulan sebaliknya,

dimana penggunaan lopinavir tidak bermanfaat sama sekali dalam pengobatan pasien COVID-19 (Şimşek Yavuz & Ünal, 2020).

Beberapa studi penelitian menyorot penggunaan obat tradisional untuk menangani pasien COVID-19, diantaranya adalah curcumin, gingerol, dan quercetin yang terbukti berfungsi dengan baik sebagai molekul pivot dan dapat bekerja melawan COVID-19 (Kumar Verma et al., 2021). Lianhua Qingwen sekarang ini juga digunakan untuk pencegahan dan pengobatan COVID-19, dan memiliki khasiat memperbaiki gejala klinis yang terkait dengan demam, batuk, dan kelelahan serta mengurangi keparahan COVID-19 dan mempersingkat perjalanan penyakit (Zhuang et al., 2021). Menariknya lebih dari 85% pasien dengan COVID-19 di Cina menerima pengobatan dengan *Traditional Chinese Medicine* (TCM) yang telah mendapat izin dari pemerintah (Gajewski et al., 2021).

Melihat fenomena perawatan dan pengobatan COVID-19 saat ini, di mana masih banyak terdapat hasil studi yang berbeda-beda mengenai obat yang digunakan untuk pengobatan COVID-19 serta belum adanya petunjuk penggunaan dan rekomendasi obat untuk pengobatan COVID-19 maka dibutuhkan lebih banyak studi untuk mempelajari perawatan dan pengobatan COVID-19.

1.2 Rumusan Masalah

Beberapa uji klinis dan studi observasional telah menyelidiki berbagai agen farmakologis dan tradisional sebagai pengobatan potensial untuk COVID-19, tetapi hasilnya heterogen. Sebagian penelitian bahkan bertentangan satu sama lain. Hal tersebut sangat menyulitkan para dokter untuk menentukan perawatan manakah yang benar-benar efektif. Dari fenomena tersebut, peneliti tertarik untuk

menganalisis apakah obat-obatan yang digunakan pada pengobatan konvensional dan tradisional aman serta manjur terhadap pasien COVID-19. Serta obat manakah yang paling manjur baik obat konvensional maupun obat tradisional.

1.3 Pertanyaan Penelitian

Apakah obat yang digunakan pada pengobatan secara konvensional dan tradisional manjur serta aman terhadap pasien COVID-19?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum Penelitian

Untuk menginformasikan rekomendasi obat sebagai pedoman pengobatan COVID-19 berdasarkan *evidence base*.

1.4.2 Tujuan Khusus Penelitian

1. Untuk mengetahui tingkat kemanjuran dan keamanan obat yang digunakan untuk pengobatan pasien COVID-19.
2. Untuk mengetahui obat yang paling aman dan manjur untuk pengobatan pasien COVID-19.

1.5 Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup penelitian ini adalah semua faktor yang berhubungan dengan pengobatan COVID-19 baik dari jurnal nasional maupun jurnal internasional.

1.6 Manfaat Penelitian

1.6.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk menambah khazanah ilmu pengetahuan mengenai kemanjuran dan keamanan obat yang digunakan untuk

pengobatan pasien COVID-19, sehingga dapat menjadi referensi baru dalam pengambilan keputusan perumusan pengobatan COVID-19.

1.6.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan rujukan bagi peneliti lain yang ingin melakukan penelitian lebih dalam mengenai pengobatan COVID-19.

1.7 Orisinalitas Penelitian

Berikut ini beberapa penelitian yang mempunyai pembahasan yang sama dengan penelitian ini.

Tabel 1.7.1 – Originalitas Penelitian

No	Peneliti (Tahun)	Judul	Metode	Kesimpulan Penelitian	Perbedaan
1	(W. Liu <i>et al.</i> , 2020)	<i>Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis</i>	- <i>Systematic review</i> - <i>Meta-analysis</i>	Tidak ada bukti tentang manfaat obat antivirus dalam pengobatan COVID-19, kecuali pengobatan dengan lopinavir/ritonavir diperoleh bukti penurunan lamanya waktu tinggal di ICU (perbedaan risiko 5 hari lebih pendek)	1. Hanya meneliti pengobatan secara konvensional tanpa meneliti pengobatan secara tradisional 2. Metode penelitian menggunakan systematic review dan Meta-analysis
2	(Siemieniuk <i>et al.</i> , 2020)	<i>Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis</i>	- <i>Systematic review</i> - <i>Meta-analysis</i>	Dibandingkan dengan perawatan standard maka pengobatan dengan glukortikoid kemungkinan dapat mengurangi mortalitas pada pasien COVID-19.	1. Hanya meneliti pengobatan secara konvensional tanpa meneliti pengobatan secara tradisional 2. Metode penelitian menggunakan systematic review
3.	(Kim <i>et al.</i> , 2020)	<i>Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis</i>	- <i>Systematic review</i> - <i>Meta-analysis</i>	Obat anti-inflammatory kortikosteroid, tocilizumab, anakinra, dan IVIG), plasma konvalesen, dan remdesivir sangat erat hubungannya dengan peningkatan kesehatan pasien COVID-19	1. Hanya meneliti pengobatan secara konvensional tanpa meneliti pengobatan secara tradisional 2. Metode penelitian menggunakan systematic review dan Meta-analysis

No	Peneliti (Tahun)	Judul	Metode	Kesimpulan Penelitian	Perbedaan
4.	(Juil <i>et al.</i> , 2021)	<i>Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project)</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Systematic review</i> - <i>Meta-analysis</i> - <i>Trial sequential analyses</i> 	Kortikosteroid dapat mengurangi risiko kematian, efek samping yang serius. Remdesivir dapat mengurangi risiko efek samping yang serius; imunoglobulin intravena dapat mengurangi risiko kematian dan efek samping yang serius; tocilizumab dapat mengurangi risiko efek samping yang serius dan ventilasi mekanis, sedangkan bromhexine dapat mengurangi risiko efek samping yang tidak serius.	Hanya meneliti pengobatan secara konvensional tanpa pengobatan tradisional
5.	(S. S. Wu <i>et al.</i> , 2021)	<i>Comparative effectiveness and safety of 32 pharmacological interventions recommended by guidelines for coronavirus disease 2019: a systematic review and network meta-analysis combining 66 trials</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Systematic review</i> - <i>Meta-analysis</i> 	COR dan TCM terbukti dapat menurunkan angka mortalitas dan meningkatkan angka kesembuhan tanpa peningkatan risiko dibandingkan dengan perawatan standar. sedangkan CQ_HD dapat meningkatkan risiko kematian.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hanya meneliti pengobatan secara konvensional dan pengobatan tradisional Cina, tanpa merincikan jenis dari pada obat Cina tersebut. 2. Metode penelitian menggunakan systematic review, Meta-analysis
6.	(Song <i>et al.</i> , 2020)	COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2)	- <i>Systematic review</i>		
7.	(Jin <i>et al.</i> , 2020)	Effects of four types of integrated Chinese and Western medicines for the treatment of COVID-19 in China: a network meta-analysis	- Meta-analysis	<ul style="list-style-type: none"> - Ribavirin tidak efektif sebagai monoterapi. - kortikosteroid hanya digunakan pada penyakit penyerta tertentu. - Imunoglobulin intravena (IVIg) tidak direkomendasikan - Xuebijing digunakan pada 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Penelitian mencakup obat kombinasi Chinese dan <i>Westwern drug</i> 2. Penelitian di di Cina.

No	Peneliti (Tahun)	Judul	Metode	Kesimpulan Penelitian	Perbedaan
				kasus komplikasi pneumonia bakteri atau sepsis. - Interferon tidak direkomendasikan. - Klorokuin dan hidroksiklorokuin telah menunjukkan penghambatan in vitro SARS-CoV-2	

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 COVID-19

2.1.1 Definisi COVID-19

COVID-19 adalah virus RNA yang termasuk dalam ordo *Nidovirales*, famili *Coronaviridae*, subfamili *Coronavirinae*. Infeksi COVID-19 varian terbaru, yang disebabkan oleh virus *Corona beta* yang disebut SARS-CoV-2 adalah wabah baru yang telah muncul di Wuhan, Cina pada Desember 2019 (Abebe *et al.*, 2020). SARS-CoV2 telah menyebar ke lebih dari 200 negara dengan 35 juta kasus dan lebih dari 1 juta menyebabkan kematian (Liu *et al.*, 2021). Temuan saat ini menunjukkan bahwa berbagai subtipe coronavirus beredar dalam populasi kelelawar termasuk spesies lain seperti burung, kucing, anjing, babi, tikus, dan kuda sebelum virus ini mempunyai kemampuan untuk menyebabkan infeksi pada manusia (Biswas *et al.*, 2020).

2.1.2 Penyebaran COVID-19

Saat ini COVID-19 menyebar dengan cepat dan menginfeksi hampir seluruh negara didunia. Transmisi COVID-19 telah diklasifikasikan menjadi empat fase yakni fase kemunculan pertama penyakit (orang positif COVID-19 membawa virus dari satu tempat ke tempat lain, fase penularan lokal (virus ditularkan dari orang yang telah terinfeksi COVID-19 ke orang terdekat), fase transmisi komunitas (seseorang positif terinfeksi COVID-19 namun tidak memiliki gejala) dan fase wabah yang meluas (tahap epidemi dan penyebaran tak terkendali) (Subpiramanyam, 2021).

Transmisi COVID-19 yang sangat cepat ini melalui beberapa cara, yaitu melalui kontak langsung, *droplet* dan aerosol (Comber *et al.*, 2021). Penularan

melalui *aerosol* dapat terjadi ketika pasien yang terinfeksi sedang berbicara, bersin, batuk maupun saat sedang bernyanyi (Kay *et al.*, 2020). Aerosol yang mengandung virus COVID-19 akan terbawa melalui udara dan menginfeksi orang lain yang rentan melalui saluran pernafasan. WHO mendefinisikan partikel aerosol sebagai partikel yang sangat kecil dan memiliki ukuran ≤ 5 mikron serta memiliki jangkauan peyebaran lebih jauh dibandingkan dengan penyebaran COVID-19 melalui kontak langsung dan *droplet* (Comber *et al.*, 2021).

2.1.3 Gejala COVID

Gejala COVID-19 yang paling umum adalah demam, batuk, dan *dyspnea* (Abebe *et al.*, 2020). Gejala umum lainnya adalah mialgia, pneumonia, kehilangan nafsu makan dan diare (Bianco *et al.*, 2020). Sebuah *case report* dari Cina melaporkan gejala yang diderita oleh pasiennya yaitu sakit tenggorokan, batuk dan nyeri dada (Chen *et al.*, 2020). Bahkan ada juga pasien COVID-19 yang mengalami gejala kelelahan dan menunjukkan gangguan indera penciuman (anosmia) serta gangguan indera pengecap rasa (ageusia) sebagai temuan klinis penting dalam diagnosis dini infeksi COVID-19 (Banakar *et al.*, 2020).

Seiring dengan semakin banyaknya kasus COVID-19 yang muncul ke permukaan, ternyata tidak semua pasien COVID-19 menunjukkan gejala klinis, akan tetapi ada juga kasus pasien COVID-19 yang tidak memiliki gejala klinis dan dapat beraktifitas secara normal (Casey-Bryars *et al.*, 2021). Pasien asimtomatik ini dapat menularkan COVID-19 kepada orang lain yang berinteraksi dengannya tanpa disadari oleh siapapun (Gao *et al.*, 2021). Akan tetapi pada pemeriksaan laboratorium dan radiologis pasien COVID-19 sering menunjukkan penurunan

albumin, protein C-reaktif tinggi (CRP), limfopenia dan pneumonia (Aviani *et al.*, 2021).

2.1.4 Pencegahan COVID-19

Sejak deklarasi COVID-19 sebagai pandemi pada 12 Maret 2020 oleh WHO, prevalensi dan mortalitas terus meningkat dan mengarah pada penerapan berbagai tindakan pencegahan, seperti *social distancing*, prosedur karantina, dan protokol *lockdown* (K. S. Fan *et al.*, 2020). Prosedur pencegahan transmisi COVID-19 ini dilakukan di berbagai lini yang dicurigai dapat menularkan virus COVID-19 ke masyarakat luas. Bahkan banyak negara mengambil langkah pencegahan terhadap pegawai pemerintah maupun swasta untuk melakukan pekerjaan dengan system *Work from Home (WFH)* (Dadras *et al.*, 2021).

Beberapa langkah yang telah dilakukan oleh berbagai negara di dunia dalam upaya menghambat penyebaran virus COVID-19, yaitu:

1. *Social Distancing*

Social distancing melibatkan tindakan menjaga jarak interaksi sejauh 1,5 m antara satu orang dengan orang lain, yang dapat mencegah penyebaran sebagian besar penyakit menular pernapasan (Qian & Jiang, 2022). *Social distancing* merupakan salah satu langkah paling efektif untuk mengurangi penyebaran virus, yang ditularkan melalui *droplet*, yang dihasilkan oleh batuk, bersin, atau saat berbicara (Kim & Liu, 2022).

2. *Lock Down*

Untuk membatasi penyebaran COVID-19 semakin luas, banyak negara memberlakukan sistem *lock down* baik di tingkat local maupun nasional (Roy *et al.*,

2021). Pembatasan pergerakan individu dan lock down terbukti efektif dapat memperlambat penyebaran virus (Chang *et al.*, 2021). Meskipun sistem ini banyak menyebabkan efek yang sangat besar terhadap ekonomi, kesehatan dan psikologis namun sistem ini terpaksa dilakukan untuk memutuskan mata rantai penularan COVID-19 (Lee *et al.*, 2021).

3. Face Masking

Masker wajah merupakan salah satu cara yang direkomendasikan untuk penyakit yang ditularkan melalui droplet dan respirator untuk aerosol pernapasan, termasuk COVID-19 (Liang *et al.*, 2020). CDC juga mendukung cara ini untuk mencegah penularan COVID-19 dengan mengeluarkan rekomendasi penggunaan penutup wajah kain oleh masyarakat untuk mengurangi penyebaran di masyarakat pada April 2020 (Gandhi *et al.*, 2020).

Sebuah studi telah melakukan pengujian terhadap 4 orang pasien positif COVID-19. Mereka menguji kinerja masker bedah sekali pakai dan masker berbahan *cotton* yang dapat digunakan kembali untuk menyaring virus pada 4 pasien. Setiap pasien diminta untuk batuk 5 kali ke cawan Petri yang berisi 1 mL media transportasi virus yang diletakkan yang berjarak sekitar 20 cm di dekat mulut. Dalam empat tahapan yaitu sebagai berikut: tanpa masker, masker bedah, masker *cotton*, dan pasien terakhir kembali tanpa masker. Selain itu, permukaan luar dan dalam masker diseka dengan penyeka Dacron aseptik. Dari hasil studi tersebut COVID-19 dapat dideteksi pada spesimen cawan Petri ketika pasien batuk tanpa masker (pada 4 subjek), batuk dengan masker bedah (pada 3 subjek) dan batuk dengan masker kapas (pada 2 subjek) (Fouladi Dehaghi *et al.*, 2020).

4. Hand Hygiene

Kebersihan tangan dianggap sebagai langkah penting untuk mencegah penularan patogen di fasilitas pelayanan kesehatan, dan terbukti bahwa meningkatkan kepatuhan kebersihan tangan secara signifikan mengurangi infeksi yang didapat dari pelayanan Kesehatan. Oleh karena itu, kebersihan tangan telah direkomendasikan sebagai strategi penting untuk membantu mencegah penyebaran COVID-19 di rumah sakit (Lotfinejad *et al.*, 2020).

2.2 Pengobatan COVID-19

Pandemi global COVID-19 telah memaksa seluruh peneliti dan pemerintah di seluruh dunia untuk menentukan intervensi yang efektif untuk perawatan dan pengobatan pasien COVID-19. Namun, hingga kini belum ditemukan perawatan dan pengobatan yang efektif dan aman bagi pasien COVID-19 (Wadaa-Allah *et al.*, 2021). Mengidentifikasi obat-obatan yang ada sekarang, memiliki profil keamanan yang baik selama beberapa dekade pemakaian dapat memainkan peran penting dalam menekan atau bahkan mengakhiri pandemi SARS-CoV2 (Bryant *et al.*, 2021). Meskipun demikian para dokter sudah melakukan pengobatan COVID-19 dengan beberapa jenis obat yang belum terbukti khasiatnya terhadap pasien COVID-19, seperti Chloroquine dan Hydrochloroquine (Elsawah *et al.*, 2021). Ada pun jenis obat Remdesivir (RDF) yang telah banyak digunakan diseluruh dunia menunjukkan hasil yang sangat baik bagi pasien COVID-19 apabila digunakan minimal 9 (sembilan) hari setelah timbul gejala pada pasien penderita COVID-19 (Mornese Pinna *et al.*, 2021).

Metode pengobatan COVID-19 lainnya adalah dengan menggunakan ramuan obat tradisional. Bahkan beberapa negara di dunia telah merekomendasi obat

tradisional mereka sebagai obat standard seperti Cina yang menggunakan obat tradisional xiyanning (Y. Zhou *et al.*, 2021)

2.2.1 Pengobatan konvensional

Salah satu teknik pengobatan COVID-19 yang populer adalah pengobatan secara farmakologi. Beberapa obat-obatan kimiawi yang umum digunakan adalah Lopinavir-ritonavir, Interferon β -1a, Convalescent plasma, Azithromycin, Corticosteroids, Colchicine, Intravenous immunoglobulin, Tocilizumab, dan Bromhexine (Juul *et al.*, 2021). Ada juga obat lainnya yang digunakan untuk pengobatan COVID-19 yaitu chloroquine dan hidrochloroquine yang sebenarnya obat ini digunakan khusus untuk mengobati penyakit malaria (Cui *et al.*, 2021).

Upaya kuratif lainnya adalah dengan menggunakan obat Anakinra, Sarilumab, Siltuximab and Tocilizumab yang merupakan obat *antibody monoclonal* yang pada umumnya digunakan untuk mengobati penyakit *rheumatoid arthritis*, yaitu penyakit autoimun yang menyerang persendian (Khan *et al.*, 2021). Tocilizumab semakin sering digunakan oleh karena beberapa studi yang membuktikan bahwa Tocilizumab dapat menurunkan mortalitas pada pasien COVID-19 (Rubio-Rivas *et al.*, 2021).

2.2.2 Pengobatan tradisional

Intervensi perawatan dan pengobatan COVID-19 lainnya adalah pendekatan dengan menggunakan obat-obatan herbal seperti yang dilakukan oleh beberapa negara seperti Cina dan India (Du *et al.*, 2021). Diantara ramuan pengobatan tradisional yang digunakan adalah Lian-Hua Qing-Wen (Hu *et al.*, 2020), Huashi Baidu Formula (Han *et al.*, 2020), moxibustion (Y. Zhou *et al.*, 2021), Reyanning

mixture (Li *et al.*, 2021), Xiaoqinglong decoction (Ren *et al.*, 2020), Xuanfeibaidu (Y. Wang *et al.*, 2020) dan Yuxingcao (Wu *et al.*, 2020).

Cina merupakan salah satu negara yang telah merekomendasi penggunaan pengobatan COVID-19 dengan obat tradisional Xiyanping, yang sebelumnya telah digunakan untuk pengobatan penyakit pneumonia (Zhou *et al.*, 2020). Sebuah studi dari (Wang *et al.*, 2021) menunjukkan bahwa pengobatan dengan menggunakan obat tradisional Lianhuaqingwen yang dikombinasikan dengan pengobatan konvensional dapat menurunkan gejala klinis pada pasien dengan COVID-19, baik pada pasien dengan gejala ringan atau sedang tanpa meningkatkan efek samping.

2.2.3 Efikasi dan Keamanan Obat

2.2.4. Efikasi dan Keamanan Obat Konvensional

Hingga saat ini belum ada obat-obatan yang digunakan dalam pengobatan COVID-19 yang menasar langsung kepada SARS-CoV-2, akan tetapi lebih fokus kepada pengobatan klinis, anti virus, anti infeksi dan obat untuk mengurangi gejala lainnya (X. Wang *et al.*, 2020). Ada kalanya penggunaan obat-obatan pada pengobatan penyakit COVID-19 memberikan efek yang tidak baik terhadap pasien itu sendiri dan kadangkala memiliki efek yang serius pada pengobatan pasien COVID-19, seperti obat jenis golongan kortikosteroid yang dapat memberikan efek peningkatan hiperglikemia pada pasien COVID-19 (Ye *et al.*, 2020). Bahkan padasebuah penelitian terhadap 1.535 pasien melalui intervensi pengobatan menggunakan kortikosteroid, diperoleh hasil penelitian bahwa kortikosteroid tidak berhubungan secara signifikan dengan peningkatan mortalitas di rumah sakit pada kasus yang tidak parah (Shuto *et al.*, 2020).

Jenis obat konvensional lainnya yang memiliki efek yang parah pada pasien COVID-19 adalah Chloroquine yang dapat merangsang terjadinya *Long QT syndrome* atau gangguan pada ritme jantung yang memungkinkan jantung berdetak lebih cepat dari biasanya (Singh *et al.*, 2020). Efek obat yang sangat berbahaya tersebut menyebabkan para petugas kesehatan beralih dari Chloroquine ke obat-obat lainnya yang di nilai lebih aman bagi pasien COVID-19 seperti Lopinavir/Ritonavir, Umifenovir, Remdesivir, Favipiravir, Interferon, Ivermectin dan lain-lain (W. Liu *et al.*, 2020).

Selain obat-obatan konvensional, obat tradisional juga telah digunakan sebagai untuk pengobatan pasien COVID-19 seperti yang dilakukan di Tiongkok yang dinilai lebih rendah efek sampingnya terhadap pasien (Zhou *et al.*, 2020).

2.2.5 Efikasi dan Keamanan Obat Tradisional

Sebagaimana telah diketahui bahwa sampai saat ini belum ada obat yang benar-benar efektif dan aman untuk pengobatan penyakit COVID-19 (Matthay *et al.*, 2020). Pengobatan alternatif lainnya diharapkan dapat meminimalisir efek samping yang lebih banyak. Beberapa studi telah menemukan pengobatan alternatif lain yang mungkin lebih efektif, akan tetapi kemajuran dan keamanannya masih diperlukan penelitian lebih lanjut (Matthay *et al.*, 2020).

Cina, yang merupakan negara yang pertama sekali melaporkan kasus COVID-19 telah merekomendasikan pengobatan COVID-19 dengan menggunakan obat-obat tradisional para leluhurnya (Luo *et al.*, 2020). Di antara banyak TCM yang umum digunakan, yang paling umum digunakan adalah Lian-Hua Qing-Wen Granule (LHQWG) merupakan obat tradisional. LHQWG pertama kali digunakan dalam paling

sering digunakan oleh para dokter dan kemajurannya lebih baik daripada oseltamivir (Hu *et al.*, 2020). Studi lainnya menyebutkan bahwa kombinasi pengobatan rutun yang dikombinasikan dengan LHQWG sangat ampuh dalam menurunkan gejala klinis COVID-19 seperti demam, batuk, sesak nafas, kurang nafsu makan dan gejala klinis lainnya (Hu *et al.*, 2020).

Selain pengobatan tradisional monotherapy, pengobatan tradisional Cina juga menjadi obat kombinasi terapi dengan obat farmakologi lainnya. Salah satu pengobatan kombinasi untuk COVID-19 di Cina adalah Reduning injection, dikombinasikan dengan xuanfeibaidu formula yang memiliki efek penurunan mortalitas dan meningkatkan efek pengobatan COVID-19 (Wen *et al.*, 2020). Bahkan bukan hanya memiliki efek kuratif xuanfeibaidu formula juga memiliki efek preventif dalam mengurangi infeksi kasus COVID-19 baru (Y. Wang *et al.*, 2020).

2.3. Perbedaan hasil studi

2.3.1. Efikasi dan keamanan obat

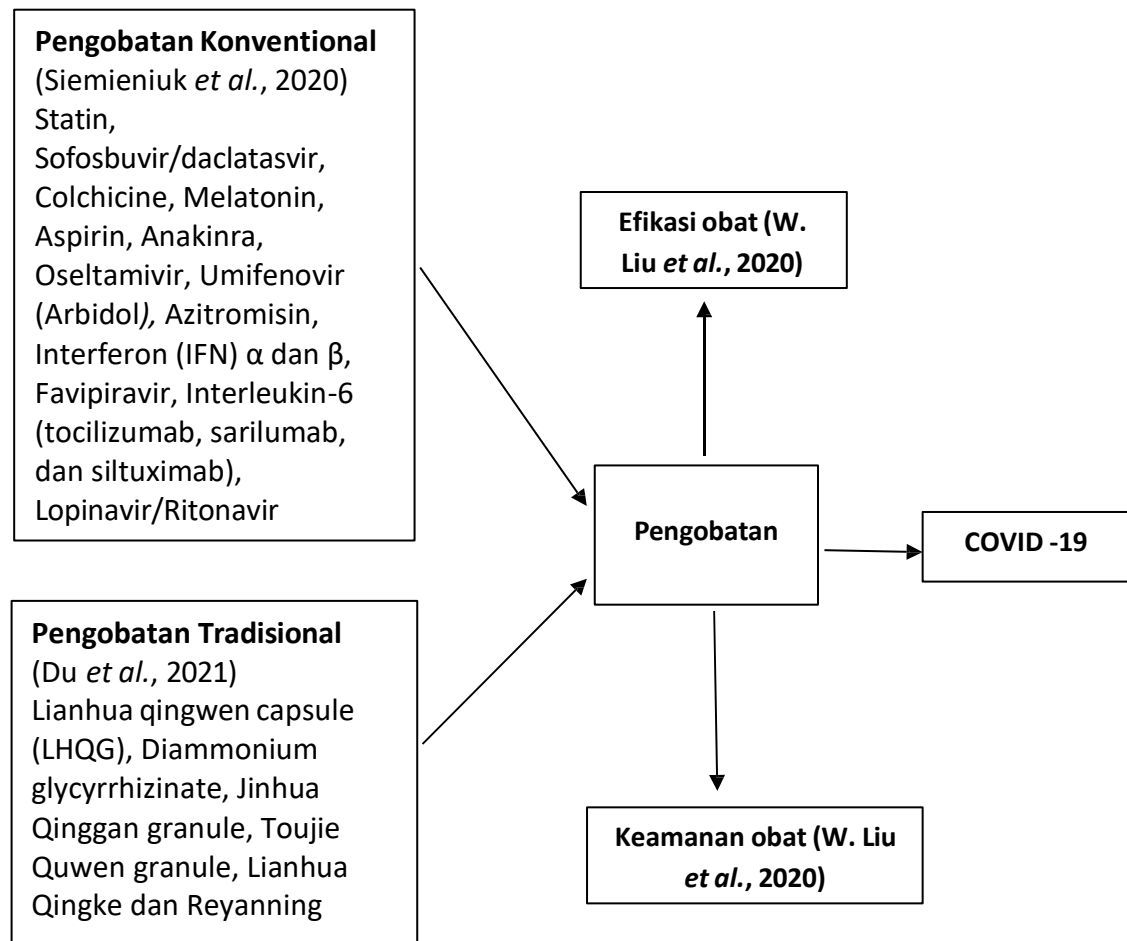
Perkembangan studi mengenai perawatan dan pengobatan pasien COVID-19 berkembang sangat pesat sejak pertama kali terjadi pandemi di Cina. Beberapa negara di dunia seperti Amerika Serikat berlomba-lomba untuk memperoleh obat anti efektif dengan efikasi yang tinggi dan efek negative yang rendah dengan menghabiskan anggaran sekitar \$ 3,2 miliar (Şimşek-Yavuz & Komsuoğlu Çelikyurt, 2021).

Saat ini telah ditemukan beberapa jenis obat yang digunakan dalam pengobatan COVID-19, seperti plasma konvalesen, lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, meimepodib, umifenovir, remdesivir, favipiravir, interferon,

ivermectin, dutasteride, proxulutamide, fluvoxamine, bromhexine, nitazoxanide, dan niclosamid (Şimşek-Yavuz & Komsuoğlu Çelikyurt, 2021). Bahkan obat tradisional juga telah diketahui dan direkomendasi oleh beberapa negara dalam pengobatan COVID-19. Namun, beberapa studi menunjukkan hasil yang berbeda antara satu studi dengan studi lainnya. Menurut (Şimşek-Yavuz & Komsuoğlu Çelikyurt, 2021), lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine, meimepodib, dan umifenovir tidak boleh digunakan untuk pengobatan COVID-19. Namun, sebaliknya di Cina obat lopinavir telah direkomendasikan sebagai obat kombinasi untuk pengobatan COVID-19 (Yao *et al.*, 2020). Studi lainnya juga merekomendasikan umivenofir (arbidol) untuk pengobatan monoterapi dan berkontribusi terhadap penurunan gejala klinis (Nojomi *et al.*, 2020).

Umbrella review ini akan membahas mengenai efikasi dan keamanan semua obat-obatan konvensional dan tradisional yang telah digunakan untuk pengobatan COVID-19.

2.4 Kerangka Teori



Gambar 2.4 Kerangka Teori
(Siemieniuk *et al.*, 2020); (Du *et al.*, 2021); (D. Liu *et al.*, 2020)

Penelitian diawali dengan pencarian di aplikasi Pubmed dengan menggunakan *keyword* yang berhubungan dengan COVID-19 dan SARS-CoV-2 selanjutnya artikel diuji kelayakan dan dikeluarkan artikel yang tidak layak. Selanjutnya artikel diekstrak dan dilakukan *review*.

3.2 Hipotesis Penelitian

1. Pengobatan konvensional aman dan manjur terhadap pasien COVID-19
2. Pengobatan tradisional aman dan manjur terhadap pasien COVID-19

3.3 Variabel Penelitian

Pada penelitian ini, ada 3 variabel penelitian yang dibagi atas dua jenis variabel yaitu variabel independen (pengobatan konvensional dan pengobatan tradisional) serta variabel dependen (COVID-19).

3.4 Definisi Operasional

Definisi operasional pada masing-masing variabel penelitian ditampilkan dalam table berikut:

Tabel 3.1 – Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Variabel Dependen						
1	COVID-19	Virus Corona adalah virus RNA yang termasuk ke dalam ordo Nidovirales, famili Coronaviridae yang disebabkan oleh virus corona beta yang disebut SARS-CoV-2	Dengan cara melakukan pencarian di Pubmed dengan menggunakan keyword yang berhubungan dengan COVID-19	Pubmed dan Google Scholar	1. Kasus COVID-19 2. Kasus non COVID-19	Nominal
Variabel independent						
	Obat konvensional	Merupakan obat atau bahan obat yang biasa diresepkan	Melalui pencarian di Pubmed dan Google Scholar	Pubmed dan Google Scholar	Obat konvensional	Nomina

		dokter kepada pasien untuk mengobati penyakitnya. Bentuknya bermacam-macam, bisa tablet, kapsul, puyer atau sirup	dengan menggunakan keyword yang berhubungan dan pengobatan COVID-19			
	Obat tradisional	Bahan atau ramuan bahan yang berupa bahan tumbuhan, bahan hewan, bahan mineral, sediaan sarian (galenik) atau campuran dari bahan tersebut yang secara turun temurun telah digunakan untuk pengobatan berdasarkan pengalaman	mencari di Pubmed dan Google Scholar dengan menggunakan keyword yang berhubungan dan pengobatan COVID-19	Pubmed dan Google Scholar	Obat tradisional	Nominal

BAB IV

METODE PENELITIAN

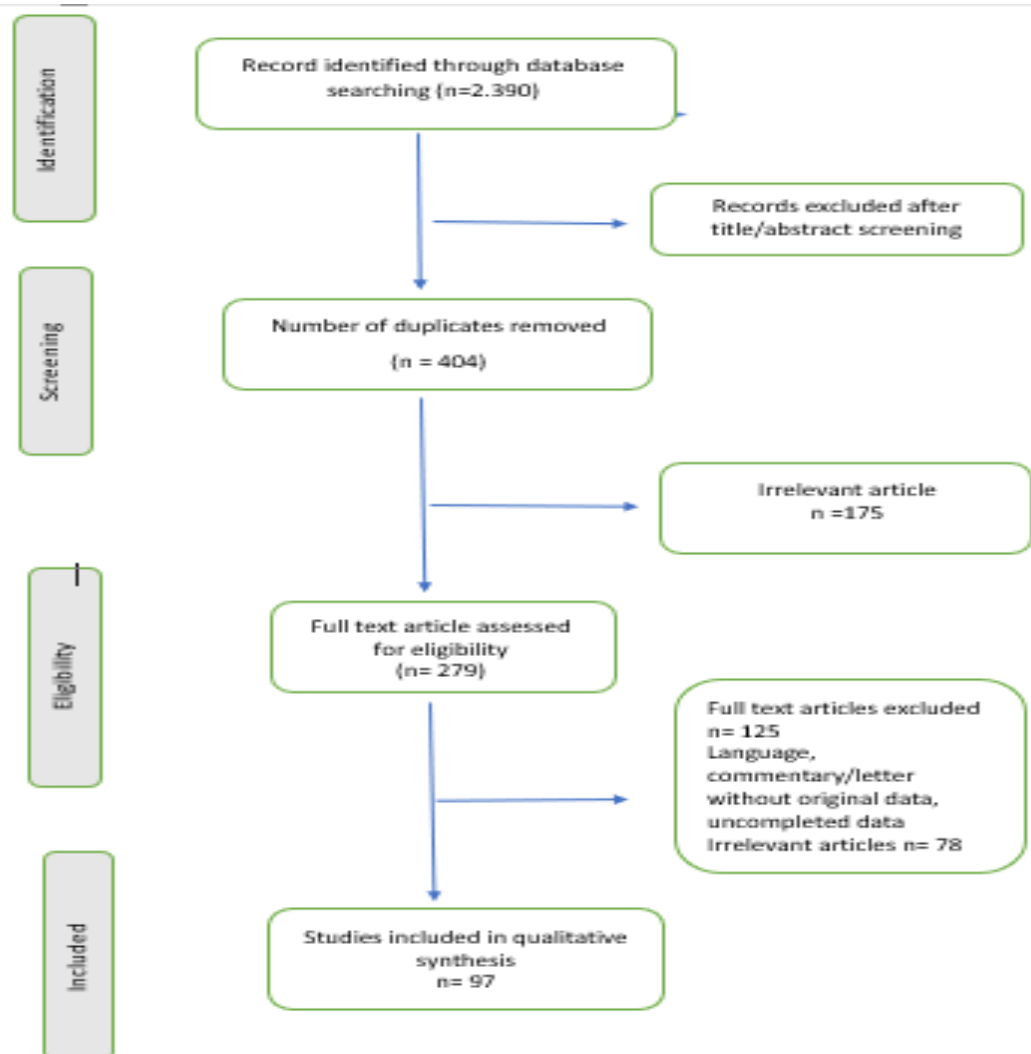
4.1 Desain Penelitian

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah *umbrella review* yang mengidentifikasi, menilai, dan menginterpretasi seluruh temuan-temuan pada suatu topik penelitian *systematic review*, untuk menjawab pertanyaan penelitian (*research question*) yang telah ditetapkan sebelumnya (Kitchenham & Charters, 2007).

Penelitian ini menggunakan filter referensi tahun 2020 sampai dengan tahun 2022, *systematic review*, meta-analysis, full text, human dan English language. Pencarian *keyword* dengan cara mencari kata yang relevan dengan kata COVID-19 dan SARS-COV-2 pada *data base* PubMed. Selanjutnya artikel akan di koding dengan menggunakan aplikasi NVIVO.

Keyword yang digunakan adalah COVID 19, COVID-19 Virus Disease, COVID-19 Treatment, COVID-19 Virus Diseases, Disease, COVID-19 Virus, Virus Disease, COVID-19, COVID-19 Virus Infection, COVID 19 Virus Infection, COVID-19 Virus Infections, Infection, COVID-19 Virus, Virus Infection, COVID-19, 2019-nCoV Infection, 2019 nCoV Infection, 2019-nCoV Infections, Infection, 2019-nCoV, Coronavirus Disease-19, Coronavirus Disease 19, 2019 Novel Coronavirus Disease, 2019 Novel Coronavirus Infection, 2019-nCoV Disease, 2019 nCoV Disease, 2019-nCoV Diseases, Disease, 2019-nCoV, COVID19, Coronavirus Disease 2019, Disease 2019, Coronavirus, SARS Coronavirus 2 Infection, SARS-CoV-2 Infection, infection, SARS-CoV-2, SARS CoV 2 Infection, SARS-CoV-2 Infections, COVID-19 Pandemic, COVID 19 Pandemic dan COVID-19 Pandemics. Selanjutnya pencarian *keyword*

yang relevan dengan SARS-CoV-2, yaitu Coronavirus Disease 2019 Virus, 2019 Novel, Coronavirus, 2019 Novel Coronaviruses, Coronavirus, 2019 Novel, Novel Coronavirus, Wuhan Seafood Market, Pneumonia Virus, SARS-CoV-2 Virus, SARS CoV 2 Virus, SARS-CoV-2 Viruses, Virus, SARS-CoV-2, 2019-nCoV, COVID-19 Virus, COVID 19 Virus, COVID-19 Viruses, Virus, COVID-19, Wuhan Coronavirus, Coronavirus, Wuhan, SARS Coronavirus 2, Coronavirus 2, SARS dan Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2.



Gambar 4.1 Diagram PRISMA pencarian literatur

4.2 Lokasi Penelitian

Penelitian ini dilakukan melalui pencarian jurnal menggunakan Pubmed dengan menggunakan *keyword* yang berhubungan dengan COVID-19 dan pengobatan COVID-19 yang terjadi diseluruh dunia.4.3 Populasi dan Sampel Penelitian

4.3.1 Populasi

Populasi adalah subjek yang memenuhi kriteria yang telah ditetapkan oleh peneliti (Siswanto, 2010). Adapun yang menjadi populasi dalam penelitian adalah jurnal nasional dan internasional yang berkaitan dengan judul penelitian.

4.3.2 Sampel

Sampel terdiri atas bagian populasi yang dapat dipergunakan sebagai subjek penelitian melalui sampling (Siswanto, 2010). Sampel dalam penelitian adalah artikel penelitian nasional maupun internasional yang telah diekstrak dan berkaitan dengan judul penelitian *Umbrella Review* Komparasi Efikasi Keamanan Obat konvensional dan Traditional untuk Pengobatan Pasien COVID-19.

Tabel 4.1. Studi yang termasuk ke dalam kualifikasi inklusi

Penulis, tahun	Status studi	Negara	Jumlah pasien	Grup intervensi	Desain Penelitian
(Alkofide <i>et al.</i> , 2021)	Published	Saudi Arabia	5.776	Tocilizumab, corticosteroid	Systematic Review, Meta Analysis
(Amani <i>et al.</i> , 2021)	Published	Iran	4.652	Arbidol (umifenovir)	Systematic Review, Meta Analysis
(Avni <i>et al.</i> , 2021)	Manuscripts	Israel	6.481	Tocilizumab	Meta Analisis
(Berardicurti <i>et al.</i> , 2020)	Published	Italy	1.520	Tocilizumab	Systematic Review, Meta Analysis
(Bhowmick <i>et al.</i> , 2021)	Published	Switzerland	8.754	Ivermectin dan doxycycline	Scoping Review
(Bryant <i>et al.</i> ,	Published	UK	3.406	Ivermectin	Systematic

Penulis, tahun	Status studi	Negara	Jumlah pasien	Grup intervensi	Desain Penelitian
2021)					Review, Meta Analysis
(Chaudhry <i>et al.</i> , 2021)	Published	Pakistan	6.770	Ivermectin	Systematic Review
(Chen <i>et al.</i> , 2021)	Published	China	11.487	Tocilizumab	Systematic Review, Meta Analysis
(Diaz-Arocutipa <i>et al.</i> , 2021)	Published	Peru	147.824	Statins	Meta Analysis
(Elshafei <i>et al.</i> , 2021)	Published	Qatar	5.522	Colchicine	Meta Analysis
(Golpour <i>et al.</i> , 2021)	Published	Iran	NA	Colchicine	Meta Analysis
(Hariyanto <i>et al.</i> , 2021)	Published	Indonesia	5.778	Colchicine	Systematic Review, Meta Analysis
(Hassanipour <i>et al.</i> , 2021)	Published	Iran	NA	Favipiravir	Systematic Review, Meta Analysis
(Heidary & Gharebaghi, 2020)	Published	Japan	NA	Ivermectin	Systematic Review
(Ivan Hariyanto & Kurniawan, 2021)	Published	Indonesia	577	Tocilizumab	Systematic Review
(Joseph <i>et al.</i> , 2021)	Published	Saudi arabia	279	Lopinavir/ritonavir	Systematic Review
(Juul <i>et al.</i> , 2021)	Published	Italy	40.249	Corticosteroids, remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir-ritonavir, interferon beta, convalescent plasma, azithromycin, colchicine	Systematic Review, Meta Analysis
(Kaka <i>et al.</i> , 2021)	Published	USA	7.767	Remdesivir	Systematic Review, Meta Analysis
(Khan <i>et al.</i> , 2021)	Published	London	22.058	Anakinra, sarilumab, siltuximab dan tocilizumab	Systematic Review, Meta Analysis
(Kinobe &	Published	Australia	NA	Ivermectin	Systematic

Penulis, tahun	Status studi	Negara	Jumlah pasien	Grup intervensi	Desain Penelitian
Owens, 2021)					Review
(Kollias <i>et al.</i> , 2021)	Published	Greece	72.881	Statin	Systematic Review, Meta Analysis
(Kow <i>et al.</i> , 2021)	Published	NA	658	Ivermectin	Meta Analysis
(Kumar <i>et al.</i> , 2021)	Published	Switzerland	NA	Interferon- β	Systematic Review, Meta Analysis
(Kyriakopoulos <i>et al.</i> , 2021)	Published	Greece	27.004	Tocilizumab	Systematic Review, Meta Analysis
(Lan <i>et al.</i> , 2020)	Published	China	592	Tocilizumab	Systematic Review, Meta Analysis
(Lin <i>et al.</i> , 2021)	Published	China	3.267	Tocilizumab	Systematic Review, Meta Analysis
(W. Liu <i>et al.</i> , 2020)	Published	China	2.060	Ribavirin, chloroquine, hydroxychloroquine, umifenovir (arbidol), favipravir, interferon dan lopinavir/ritonavir	Systematic Review, Meta Analysis
(Mahroum <i>et al.</i> , 2021)	Published	Israel	15,531	Tocilizumab	Systematic Review, Meta Analysis
(Manabe <i>et al.</i> , 2021)	Published	Japan	NA	Favipiravir	Systematic Review, Meta Analysis
(Martha <i>et al.</i> , 2021)	Published	Indonesia	13.993	Aspirin	Systematic Review, Meta Analysis
(Mikolajewska <i>et al.</i> , 2021)	Published	NA	11.525	Colchicine	Systematic Review
(Musa <i>et al.</i> , 2020)	Published	USA	450	Remdesivir	Systematic Review
(Nakhband <i>et al.</i> , 2021)	Published	Iran	314	Interferon-beta	Systematic Review, Meta Analysis
(Nawangsih <i>et al.</i> , 2021)	Published	Indonesia	5.530	Colchicine	Systematic Review, Meta Analysis

Penulis, tahun	Status studi	Negara	Jumlah pasien	Grup intervensi	Desain Penelitian
(Nugroho <i>et al.</i> , 2021)	Published	Indonesia	6.160	Tocilizumab	Systematic Review, Meta Analysis
(Okoli <i>et al.</i> , 2021)	Published	Canada	7.540	Remdesivir	Systematic Review, Meta Analysis
(Özlüßen <i>et al.</i> , 2021)	Published	Germany	1.636	Favipiravir	Systematic Review
(Pasin <i>et al.</i> , 2021)	Published	Italy	184	Anakinra	Meta Analysis
(Patel <i>et al.</i> , 2021)	Published	India	5.040	Lopinavir-ritonavir	Systematic Review
(Perveen <i>et al.</i> , 2020)	Published	Bangladesh	439	Lopinavir-ritonavir, Remdesivir, Oseltamivir, Ribavirin, Arbidol (umifenovir), Interferons,	Systematic Review
(Piscoya <i>et al.</i> , 2020)	Published	Peru	4.680	Remdesivir	Systematic Review, Meta Analysis
(Popp <i>et al.</i> , 2021)	Published	Germany	1.530	Ivermectin	Systematic Review
(Rakedzon <i>et al.</i> , 2021)	Published	Israel	NA	Hydroxychloroquine, mefloquine, artemisinins, ivermectin, NTZ and niclosamide,	Systematic Review
(Rezaei <i>et al.</i> , 2021)	Published	Iran	13.189	Tocilizumab	Systematic Review, Meta Analysis
(Rezagholizadeh <i>et al.</i> , 2021)	Published	Iran	14.888	Remdesivir	Systematic Review, Meta Analysis
(Rubio-Rivas <i>et al.</i> , 2021)	Published	Spain	19.273	Tocilizumab	Systematic Review, Meta Analysis
(Sarfranz <i>et al.</i> , 2021)	Published	Pakistan	2.120	Tocilizumab	Meta Analysis
(Selvaraj <i>et al.</i> , 2021)	Published	USA	3.358	Tocilizumab	Meta Analysis
(Shrestha <i>et al.</i> , 2020)	Published	Nepal	1.106	Favipiravir	Systematic Review, Meta Analysis

Penulis, tahun	Status studi	Negara	Jumlah pasien	Grup intervensi	Desain Penelitian
(Shrestha <i>et al.</i> , 2021)	Published	Nepal	5.694	Remdesivir	Systematic Review, Meta Analysis
(Siemieniuk <i>et al.</i> , 2020)	Published	Canada	76.767	Azithromycin, hydroxychloroquine, lopinavir-ritonavir, interferon beta, Ivermectin	Systematic Review, Meta Analysis
(Simmons <i>et al.</i> , 2021)	Published	UK	176	Sofosbuvir/daclatasvir	Meta Analysis
(Singh <i>et al.</i> , 2021)	Published	India	7.324	Remdesivir	Systematic Review, Meta Analysis
(Snow <i>et al.</i> , 2021)	Published	UK	6.493	Tocilizumab	Meta Analysis
(Solis-García Del Pozo <i>et al.</i> , 2020)	Published	Spain	3.788	IL-6	Systematic Review
(Song <i>et al.</i> , 2020)	Published	USA	1.611	Remdesivir, Lopinavir/ritonavir, Ribavirin, Interferon (IFN), Corticosteroids, Intravenous immunoglobulin, Xuebijing (XBJ), Umifenovir (Arbidol), Chloroquine (CQ) and hydroxychloroquine (HCQ), Interleukin-6 (IL-6) inhibitors,	Systematic Review
(Srivastava & Kumar, 2021)	Published	India	56.696	Aspirin	Meta Analysis
(Tharmarajah <i>et al.</i> , 2021)	Published	UK	4.142	IL-6 inhibition	Meta Analysis
(Tleyjeh <i>et al.</i> , 2021)	Published	Saudi Arabia	5.391	Tocilizumab	Systematic Review, Meta Analysis
(Vargas <i>et al.</i> , 2020)	Published	Italy	391	Lopinavir/ritonavir	Systematic Review

Penulis, tahun	Status studi	Negara	Jumlah pasien	Grup intervensi	Desain Penelitian
(Vrachatis <i>et al.</i> , 2021)	Published	Italy	881	Colchicine	Meta Analysis
(Wadaa-Allah <i>et al.</i> , 2021)	Published	Egypt	2.079	Favipiravir, Hydroxychloroquine, Lopinavir-ritonavir, arbidol, interferons, Corticosteroids, Convalescent plasma transfusion, anticoagulant, Remdesivir, Tocilizumab, Immunoglobulin, Mesenchymal stem cell,	Scoping review
(K. S. Wu <i>et al.</i> , 2021)	Published	China	63.537	Statins	Systematic Review, Meta Analysis
(Xiang <i>et al.</i> , 2021)	Published	China	825	IVIg (intravenous immunoglobulin)	Meta Analysis
(Yao <i>et al.</i> , 2020)	Published	China	402	Lopinavir-ritonavir, Abidol	Systematic Review
(Yokoyama <i>et al.</i> , 2020)	Published	USA	2.290	Remdesivir	Meta Analysis
(Zein <i>et al.</i> , 2021)	Published	Indonesia	1.788	Ivermectin	Systematic Review, Meta Analysis
(Zhang <i>et al.</i> , 2021)	Published	China	102.950	Baricitinib plus remdesivir, colchicine, dexamethasone, tofacitinib, sarilumab, remdesivir, tocilizumab, convalescent plasma, ivermectin, ivermectin,	Meta Analysis

Penulis, tahun	Status studi	Negara	Jumlah pasien	Grup intervensi	Desain Penelitian
				doxycycline, hydroxychloroquine, nitazoxanide, proxalutamide	
(Zhang <i>et al.</i> , 2020)	Published	Singapore	4.203	Corticosteroids , Lopinavir-Ritonavir	Systematic Review, Meta Analysis
(Zhong <i>et al.</i> , 2020)	Published	Singapore	4.941	Hydroxychloroquine, Lopinavir/ritonavir, Ribavirin	Systematic Review, Meta Analysis
(Du <i>et al.</i> , 2021)	Published	China	1.393	Lianhua Qingwen capsules and granules, Toujie Quwen granules, Jinyinhua oral liquids, diammonium glycyrrhizinate	Systematic Review, Meta Analysis
(A. Y. Fan <i>et al.</i> , 2020)	Published	China	732	Jinhua Qinggan (JQ) granules, Lianhuaqingwen (LH) capsules	Systematic Review, Meta Analysis
(Jin <i>et al.</i> , 2020)	Published	China	598	Lianhua Qingwen, Xuebijing, Qingfei Touxie Fusheng	Meta Analysis
(Liang <i>et al.</i> , 2021)	Published	China	1.079	(LHQW), Jinhua Qinggan (JHQG), Huoxiang Zhengqi (HXZQ), Toujie Quwen (TJQW), Lianhua Qingke (LHQK)	Systematic Review, Meta Analysis
(Sun <i>et al.</i> , 2020)	Published	China	681	TouxieQuwen, Reyanning mixture, hufengjiedu capsule, Qingfeitouxiefu	Systematic Review, Meta Analysis

Penulis, tahun	Status studi	Negara	Jumlah pasien	Grup intervensi	Desain Penelitian
				zheng, Shufengjiedu capsule, Feiyanyihao, Jinhuaqinggan granule	
(L. P. Zhou <i>et al.</i> , 2021)	Published	China	1.285	Jinhua Qinggan granule, Qingfei Touxie Fuzheng, Toujie Quwen granules, Lianhua Qingke granule, Diammonium, Glycyrrhizinate, Lianhua Qingwen capsule,	Systematic Review, Meta Analysis

4.4 Metode Pengumpulan Data

4.4.1. Pencarian Data

Pencarian data mengacu pada sumber data base seperti PubMed dan Google Scholar yang disesuaikan dengan judul penelitian, abstrak dan kata kunci yang digunakan untuk mencari artikel.

4.4.2. Screening Data

Screening adalah penyaringan atau pemilihan data (artikel penelitian) yang bertujuan untuk memilih masalah penelitian yang sesuai dengan topik atau judul, abstrak dan kata kunci yang diteliti. Semua artikel yang telah terkumpul segera dilakukan *screening* sesuai kriteria inklusi yakni *full text*, tahun publikasi 2020-2022, *systematic review*, *meta-analysis* dan relevansi dan orisinalitas artikel.

4.4.3. Penilaian Kualitas (kelayakan) Data

Penilaian kualitas atau kelayakan didasarkan pada data (artikel penelitian) dengan teks lengkap (*full text*) dengan memenuhi kriteria yang ditentukan (kriteria inklusi dan eksklusi). Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah semua artikel tentang COVID-19 yang dipublikasi tahun 2020 sampai dengan 2022.

4.4.4. Hasil Pencarian Data

Semua data penelitian *systematic review* dan *meta-analysis* berupa artikel penelitian kuantitatif atau kualitatif yang memenuhi semua syarat dan kriteria inklusi untuk dilakukan analisis lebih lanjut.

4.4.5. Rancangan Analisis Data

Aplikasi NVIVO digunakan untuk melakukan koding dari semua artikel yang berhubungan dengan dengan COVID-19. Selanjutnya data yang terkumpul dianalisa secara kualitatif untuk menentukan tema penelitian. Seluruh data penelitian akan dianalisis secara deskriptif.

BAB V

HASIL PENELITIAN

Hingga saat ini tidak ada obat khusus yang digunakan untuk membunuh virus penyebab COVID-19 yang telah mendapatkan persetujuan dari *Food and Drug Assosiation* (FDA), akan tetapi obatan-obatan yang sering digunakan adalah obat antiviral yang *off-label* (Yao *et al.*, 2020). Beberapa dari obat-obatan antiviral tersebut memiliki efek samping dari tingkat rendah, menengah hingga berat. Beberapa studi menunjukkan hasil berbeda mengenai efikasi dan keamanan obat-obatan COVID-19.

5.1. Obat Konvensional

Seperti yang ditunjukkan pada tabel 1, terdapat 44 jenis obat konvensional yang digunakan dalam perawatan dan pengobatan COVID-19 serta memiliki efikasi yang baik yang disarankan untuk pengobatan penyakit COVID-19 hingga dilarang penggunaannya dalam menangani pasien COVID-19.

5.1.1. Statin

Tabel 5.1.1
Hasil analisis efek penggunaan statin

Author, year	N/n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
(Kollias <i>et al.</i> , 2021)	237/22	Greece	SR, MA	41.807	56	Diabetes 21% Hypertensi 34%	Menurunkan risiko kematian hingga 35%	NA
(Diaz-Arocutipa <i>et al.</i> , 2021)	409/25	Peru	MA	147,824	44 – 70	Cardiovascular	- Tidak terkait dengan kematian - Berhubungan erat dengan penurunan	NA

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							risiko kematian	
(Wu <i>et al.</i> , 2021)	28	Taipei	SR, MA	63.537	6 - 71	DM, penyakit jantung koroner, malignancy, Hypertensi, penyakit paru, asthma, interstitial lung disease, penyakit ginjal, stroke, cancer, riwayat transplantasi, penyakit rheumatoid, HIV, hepatitis, cirrhosis	Penggunaan statin secara signifikan terkait dengan penurunan mortalitas,	OR = 0.71, CI 95% (0.55–0.92)

Studi dari (Kollias *et al.*, 2021) menghasilkan poin yang sangat menarik di mana pemakaian Statin dapat menurunkan risiko kematian hingga 35% pada pasien COVID-19. Namun, pada umumnya penggunaan Statin pada pasien COVID-19 adalah pasien yang memiliki riwayat penyakit kardiovaskular yang memiliki risiko tinggi pada kasus COVID-19. Studi lain menunjukkan hasil yang nyaris sama. Penelitian dari (Diaz-Arocutipa *et al.*, 2021) yang mengupas 25 studi Cohort serta melibatkan 147.824 pasien yang berusia rata-rata 44,9 – 70,9 tahun ini berkesimpulan bahwa penggunaan Statin tidak terkait dengan kematian, bahkan erat kaitannya dengan penurunan risiko kematian yang sangat signifikan.

Studi *systematic review* lainnya yang melibatkan 63.537 pasien COVID-19 juga memiliki hasil penelitian yang sama dengan dua studi sebelumnya yakni penggunaan statin dikaitkan dengan penurunan risiko mortalitas pada pasien

COVID-19 secara signifikan (*odds ratio* [OR] = 0.71, dengan *Confidence interval* (CI) 95% (0.55–0.92) (K. S. Wu *et al.*, 2021).

5.1.2. Sofosbuvir/daclatasvir

Tabel 5.1.2
Hasil analisis efek penggunaan Sofosbuvir/daclatasvir

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
(Simmons <i>et al.</i> , 2021)	8/3	UK	MA	176	NA	NA	Pemulihan klinis 14 hari lebih tinggi pada kelompok sofosbuvir/daclatasvir dibandingkan dengan kelompok kontrol	(RR = 1,34 (95% CI = 1,05-1,71), P = 0,020)
							Risiko penyebab kematian secara signifikan lebih rendah pada kelompok sofosbuvir/daclatasvir dibandingkan dengan kelompok kontrol	(RR = 0,31 (95% CI = 0,12-0,78), P= 0,013)

Studi *Systematic review* yang meneliti tentang Sofosbuvir/daclatasvir sangat terbatas, yakni hanya ada satu artikel yang membahas mengenai Sofosbuvir/daclatasvir. Hasil studi (Simmons *et al.*, 2021) yang mereview 3 artikel dan melibatkan sebanyak 176 orang pasien COVID-19, menunjukkan bahwa pemulihan klinis 14 hari lebih tinggi pada kelompok Sofosbuvir/daclatasvir dibandingkan dengan kelompok kontrol (Risk Ratio [RR] = 1,34 (95% CI = 1,05-1,71), P = 0,020). Risiko penyebab kematian secara signifikan lebih rendah pada kelompok Sofosbuvir/daclatasvir dibandingkan dengan kelompok kontrol (RR = 0,31 (95% CI = 0,12-0,78), P= 0,013). Dengan demikian Sofosbuvir/daclatasvir dapat meningkatkan kelangsungan hidup dan penyembuhan klinis.

5.1.3. Colchicine

Tabel 5.1.3
Hasil analisis efek penggunaan Colchicine

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age Average	Comorbidity	Result	OR/RR
Nawangsih et al., 2021	311/8	INA	SR, MA	5.530	55 - 67	CAD, DM, Hipertensi	Colchicine dikaitkan dengan kematian yang lebih rendah pada pasien dengan COVID-19	OR 0.47 [0.31, 0.72], p = 0.001
Kokolajewska et al., 2021	228/4	NA	SR	16.013	55 - 64	NA	Colchine memiliki hubungan yang sangat lemah dengan penyebab kematian hingga 28 hari dibandingkan dengan perawatan standar saja	(RR) 1,00, 95% (CI) 0,93 hingga 1,08
							Colchicine ditambah perawatan standar memiliki hubungan yang sangat lemah dengan memburuknya status klinis yang dinilai sebagai kebutuhan baru untuk ventilasi mekanis invasif atau kematian dibandingkan dengan perawatan standar saja	(RR 1,02, 95% CI 0,96 hingga 1,09)
							Tidak ada bukti pasti tentang efek Colchine dibandingkan dengan plasebo	(RR 1,00, 95% CI 0,56 hingga 1,78)
Hariyanto et al., 2021	732/8	INA	SR	5.778	51- 69	NA	Pemberian colchicine dikaitkan dengan peningkatan hasil yang baik pada pasien COVID-19	[OR 0,43 (95% CI 0,34- 0,55), p <0,00001
							Pengurangan keparahan COVID-19	[OR 0,44 (95% CI 0,31- 0,63), p <0,00001
							Pengurangan angka kematian dari COVID-19	OR 0,43 (95% CI 0,32- 0,58), p <0,00001
(Elshafei et al., 2021)	/5	Qatar	MA	5.522	48-70	NA	Kematian secara signifikan lebih rendah pada kelompok colchicine dibandingkan	(OR 0.35, 95% CI 0.25- 0.48

Author, year	N/n	Study Country	Study Design	number of patients	Age Average	Comorbidity	Result	OR/RR
(Golpour et al., 2021)	143/10	Iran	MA	5.901	NA	NA	dengan kontrol Terapi colchicine dikaitkan dengan penurunan angka kematian pada pasien COVID-19	OR= 0.365 (95% CI 95%: 0.555–0.748)

Studi (Nawangsih *et al.*, 2021) melibatkan delapan studi yang terdiri dari 5.530 pasien dimasukkan dalam tinjauan sistematis dan meta-analisis ini. Ada tiga RCT dan lima studi observasional. Analisis yang dikumpulkan menunjukkan bahwa colchicine dikaitkan dengan kematian yang lebih rendah pada pasien dengan COVID-19 (OR 0,47 [0,31, 0,72], p = 0,001). Analisis metaregresi menunjukkan bahwa hubungan antara colchicine dan mortalitas berkurang dengan bertambahnya usia (OR 0,92 [0,85, 1,00], p = 0,05), diabetes (p = 0,376), hipertensi (p = 0,133), dan *Coronary arteri disease* (CAD) (p = 0,354). Kesimpulan dari Meta-analisis ini menunjukkan bahwa colchicine dapat mengurangi kematian pada pasien dengan COVID-19. Analisis metaregresi menunjukkan bahwa manfaatnya berkurang seiring bertambahnya usia.

Menurut studi (Mikolajewska *et al.*, 2021) memasukkan tiga *Randomized Controlled Trial* (RCT) dengan 11.525 orang pasien yang dirawat di rumah sakit (8002 laki-laki) dan satu RCT dengan 4.488 orang pasien (2.067 laki-laki) yang tidak dirawat di rumah sakit. Usia rata-rata pasien yang dirawat di rumah sakit adalah sekitar 64 tahun, dan 55 tahun rata-rata umur pasien yang tidak dirawat di rumah sakit. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa penyebab kematian pada pasien kemungkinan disebabkan Colchicine ditambah dengan perawatan standar

yang menghasilkan sedikit atau tidak ada perbedaan dalam semua penyebab kematian hingga hari ke-28 dibandingkan dengan perawatan standar saja (RR:1,00, 95% CI (0,93 hingga 1,08). Tidak ada bukti yang cukup tentang efek samping Colchicine dibandingkan dengan placebo.

Hasil yang hampir sama dari studi (Hariyanto *et al.*, 2021) bahwa hasil olah data Meta-analisis menunjukkan bahwa pemberian Colchicine dikaitkan dengan peningkatan hasil yang baik pada pasien COVID-19 [OR 0,43 (95% CI 0,34- 0,55), $p < 0,00001$ dan subkelompoknya yang terdiri dari pengurangan keparahan COVID-19 [OR 0,44 (95% CI 0,31- 0,63), $p < 0,00001$, dan pengurangan angka kematian dari COVID-19 [OR 0,43 (95% CI 0,32– 0,58), $p < 0,00001$. Studi ini menyarankan penggunaan Colchicine secara rutin untuk pengobatan pasien COVID-19.

Menurut (Elshafei *et al.*, 2021) berdasarkan studinya yang melibatkan 5.522 pasien mengungkapkan kematian secara signifikan lebih rendah pada kelompok Colchicine (OR 0,35, 95% CI [0,25-0,48) dibandingkan dengan kontrol. Meta-analisis ini menunjukkan penurunan risiko kematian dengan Colchicine ketika digunakan dalam pengobatan pasien COVID-19. Hasil studi lainnya menunjukkan sinyal manfaat pengurangan risiko kematian dengan penambahan Colchicine pada pasien dengan COVID-19 (Vrachatis *et al.*, 2021). Adapun studi lainnya yang meneliti tentang Colchine adalah (Golpour *et al.*, 2021) yang menyimpulkan bahwa terapi Colchicine dikaitkan dengan penurunan angka kematian pada pasien COVID-19 dan terkait dengan penurunan jumlah hari rawat inap pada pasien COVID-19.

Studi lainnya dari (Vrachatis *et al.*, 2021) yang melibatkan 881 pasien yang telah terkonfirmasi COVID-19, 406 di antaranya diobati dengan Colchicine sebagai

tambahan pada perawatan standar. Hasil studi tersebut menunjukkan bahwa angka kematian secara signifikan lebih rendah pada kelompok Colchicine dibandingkan dengan kelompok kontrol dengan nilai OR adalah 0,35 (0,24-0,52) dan derajat kepercayaan 95%. Hasil studi (Golpour *et al.*, 2021) menunjukkan bahwa terapi Colchicine dikaitkan dengan penurunan angka kematian pada pasien COVID-19 (OR= 0.365 [0.555–0.748]) dengan derajat kepercayaan 95%. Terapi Colchicine juga dikaitkan dengan penurunan waktu rawat inap (hari) sebesar 0,338 kali lipat pada pasien COVID-19 dengan derajat kepercayaan 95 % (0,140–0,537).

5.1.4. Aspirin

Tabel 5.1.4
Hasil analisis efek penggunaan Aspirin

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
(Martha et al., 2021),	779/6	INA	SR, MA	13.993	46 - 71	Hypertension, DM, cardiovascular disease, coronary artery disease	Penggunaan aspirin dosis rendah secara independen terkait dengan penurunan mortalitas	RR = 0,46, CI=95 % (0,35-0,61, P <0,001
(Srivastava & Kumar, 2021).	7803/10	India	MA	56.696	NA	NA	Kematian yang lebih rendah pada pasien COVID-19 dalam kelompok aspirin dibandingkan dengan kelompok non-aspirin	OR= 0,70 (0,63, 0,77)

Berdasarkan studi (Martha *et al.*, 2021), yang melakukan *review* enam studi yang memenuhi syarat dalam meta-analisis, terdiri dari 13.993 pasien menunjukkan bahwa penggunaan aspirin dosis rendah secara independen terkait dengan penurunan mortalitas (RR=0,46) dengan derajat kepercayaan 95% (0,35-0,61), P <0,001. Analisis subkelompok pada pemberian aspirin dosis rendah di rumah sakit

juga menunjukkan penurunan mortalitas yang signifikan [RR 0,39 (95% CI 0,16-0,96), P <0,001. Studi ini menyimpulkan bahwa penggunaan aspirin dosis rendah secara independen terkait dengan penurunan angka kematian pada pasien dengan COVID-19, namun dengan kepastian bukti yang rendah.

Studi lainnya yang mereview 10 studi dan melibatkan 56.696 pasien COVID-19 menyatakan bahwa kemungkinan kematian yang lebih rendah pada pasien COVID-19 dalam kelompok aspirin dibandingkan dengan kelompok non-aspirin, Odd Ratio (OR) = 0,70 (0,63,-0,77) (Srivastava & Kumar, 2021).

5.1.5. Anakinra

Tabel 5.1.5
Hasil analisis efek penggunaan Anakinra

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	Number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
(Khan et al., 2021)	2562/71	UK	SR, MA	22.058	NA	NA	Tidak diketahui kemanjuran penggunaan anakinra pada pasien COVID-19	NA
(Pasin et al., 2021)	35/4	Italy	MA	184	NA	NA	Mortalitas keseluruhan pasien yang diobati dengan anakinra secara signifikan lebih rendah daripada mortalitas pada kelompok kontrol	CI = 95% (0,14-0,48) p<0,0001
							pasien yang diobati dengan anakinra memiliki risiko kebutuhan akan penggunaan ventilator yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan kontrol	CI= 95% (0,25 - 0,74) p=0,002

Sebanyak dua buah studi mengenai penggunaan Anakinra pada pengobatan COVID-19 berhasil dianalisis dan melibatkan sebanyak 22.242 orang pasien. Studi

dari (Sarfraz *et al.*, 2021) mereview sebanyak 71 penelitian dengan melibatkan total 22.058 pasien, 6 buah penelitian diantaranya adalah uji coba secara acak. Sebagian besar penelitian mengeksplorasi hasil pada pasien yang menerima Tocilizumab (60/71), dan sebagian lagi mengeksplor kemanduran Anakinra. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa tidak cukup bukti kemanduran anakinra pada COVID-19, dibutuhkan lebih banyak penelitian lagi untuk mengetahui kemanduran penggunaan anakinra pada pasien COVID-19 (Khan *et al.*, 2021).

Sementara menurut (Pasin *et al.*, 2021), dari empat studi observasional yang melibatkan 184 pasien, tingkat mortalitas pada keseluruhan pasien yang diobati dengan Anakinra secara signifikan lebih rendah daripada mortalitas pada kelompok kontrol dengan derajat kepercayaan 95% (0,14-0,48), $p < 0,0001$. Selain itu, pasien yang diobati dengan Anakinra memiliki risiko kebutuhan akan penggunaan ventilator yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan kontrol dengan derajat kepercayaan 95% (0,25- 0.74), $p = 0,002$. Kesimpulan dari penelitian tersebut adalah, pemberian Anakinra pada pasien COVID-19 aman dan mungkin terkait dengan penurunan mortalitas.

5.1.6. Oseltamivir

Tabel 5.1.6
Hasil analisis efek penggunaan Oseltamivir

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
(Perveen <i>et al.</i> , 2020).	2785/22	Bangladesh	SR	2.095	5 - 82	NA	Oseltamivir tidak menunjukkan kemanduran terapi antivirus COVID-19	NA

Tidak banyak artikel *systematic review* yang membahas tentang Oseltamivir. Hanya ada satu studi yang membahas tentang penggunaan oseltamivir pada COVID-19. Studi dari (Perveen *et al.*, 2020) yang meneliti sebanyak lima RCT pada 439 pasien dan tujuh belas kasus yang melibatkan 1.656 pasien ditemukan mengenai penggunaan Lopinavir, Ritonavir, Remdesivir. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa penggunaan Oseltamivir pada pasien dengan COVID-19 tidak berpengaruh terhadap kemanjuran terapi antivirus. Oseltamivir dapat menghambat enzim neuraminidase, yang diekspresikan pada permukaan virus. Obat ini digunakan secara independen dalam empat penelitian dan dikombinasi dengan obat antivirus lain dalam satu penelitian. Studi ini melaporkan tingkat pemulihan 31% namun Oseltamivir tidak menunjukkan kemanjuran terapi antivirus COVID-19.

5.1.7. Umifenovir (Arbidol)

Tabel 5.1.7
Hasil analisis efek penggunaan Umifenovir (Arbidol)

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	Number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
(Amani et al., 2021)	692/16	Iran	SR, MA	NA	39 - 65	NA	Tidak ada perbedaan signifikan yang diamati antara kelompok pengobatan arbidol dan non-antiviral negatif PCR (NR-PCR) pada Hari 7	RR: 0,94; CI 95% (CI): 0,78– 1,14)
							Arbidol dikaitkan dengan efek samping yang lebih tinggi	RR: 2,24; 95% CI: (1,06-4,73)
							Dibandingkan dengan lopinavir/ritonavir, arbidol menunjukkan kemanjuran yang lebih baik untuk hasil primer	(p < 0,05)
							Menambahkan arbidol ke lopinavir/ritonavir juga menghasilkan kemanjuran yang lebih baik dalam hal NR-PCR	(p < 0,05)

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	Number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							pada Hari ke-7 dan PCR-NCT	
							Tidak ada perbedaan yang signifikan antara arbidol dan klorokuin dalam hasil primer	(p > 0,05).
							Tidak ada efek terapeutik yang luar biasa yang diamati antara arbidol dan agen lain	(p > 0,05).
(Song <i>et al.</i> , 2020)	NA	China	SR	33	NA	NA	Tidak efektif	NA
(W. Liu <i>et al.</i> , 2020)	7161/11	China	SR, MA	1.334	NA	NA	Terjadi penurunan angka kematian yang besar di antara mereka yang menerima umifenovir	OR 0,18, 95% CI 0,08 - 0,45
							kemungkinan menyebabkan diare atau penurunan nafsu makan	NA

Penelitian mengenai Umifenovir berjumlah 4 studi mengenai mengenai Arbidol yang melibatkan sebanyak 8.856 orang pasien. Dalam satu percobaan yang dilakukan (Amani *et al.*, 2021) dari enam belas penelitian yang memenuhi kriteria inklusi menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan yang diamati antara kelompok pengobatan Arbidol dan non-antiviral, begitu pula hasil primernya, termasuk tingkat negatif PCR (NR-PCR) pada hari ke-7 dengan RR=0,94;derajat kepercayaan 95% (0,78– 1,14) dan hari ke-14 (RR: 1,10; derajat kepercayaan 95%: 0,96–1,25), dan waktu konversi negatif PCR (PCRNCT; perbedaan rata-rata [MD]: 0,74; 95% CI: –0,87 hingga 2,34), maupun hasil sekunder (p > 0,05). Namun, arbidol dikaitkan dengan efek samping yang lebih tinggi (RR: 2.24; 95% CI: 1.06–4.73). Dibandingkan dengan lopinavir/ritonavir, Arbidol menunjukkan kemanjuran yang

lebih baik untuk hasil primer ($p < 0,05$). Menambahkan Arbidol ke lopinavir/ritonavir juga menghasilkan kemanjuran yang lebih baik dalam hal NR-PCR pada Hari ke-7 dan PCR-NCT ($p < 0,05$). Tidak ada perbedaan signifikan antara Arbidol dan Klorokuin pada hasil primer ($p > 0,05$). Tidak ada efek terapeutik yang signifikan yang diamati antara Arbidol dan agen lain ($p > 0,05$). Kesimpulan: Meta-analisis saat ini menunjukkan tidak ada manfaat yang signifikan dari penggunaan Arbidol dibandingkan dengan pengobatan non-antiviral atau agen terapeutik lainnya terhadap penyakit COVID-19.

Hasil studi dari (W. Liu *et al.*, 2020) mengemukakan bahwa terjadi penurunan yang sangat signifikan terkait risiko kematian di antara para pasien yang menerima Umifenovir (OR 0,18, 95% CI 0,08 - 0,45). Namun pengobatan dengan lopinavir/ritonavir menunjukkan kemungkinan peningkatan diare, mual dan muntah.

5.1.8. Intravenous Immunoglobulin g (IVIg)

Tabel 5.1.8
Hasil analisis efek penggunaan Intravenous Immunoglobulin g (IVIg)

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	Number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
Song et al., 2020	NA	China	SR	NA	NA	NA	Tidak ada bukti klinis yang kuat untuk mendukung penggunaan IVIg pada infeksi coronavirus	NA
							Imunoglobulin intravena (IVIg) tidak direkomendasikan	NA
Xiang et al., 2021	5287/7	China	MA	825	NA	NA	IVIg dapat menurunkan mortalitas	RR = 0,57 (0,42-

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	Number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							dibandingkan dengan kelompok kontrol	0,79)
							Kemungkinan ada hubungan antara kemanjuran IVIg dan tingkat keparahan penyakit COVID-19.	NA

Penelitian dari (Song *et al.*, 2020) menunjukkan bahwa 27% dari 99 pasien COVID-19 yang menerima Imunoglobulin Intravena (IVIg) tidak menunjukkan keamanan dan kemanjuran apapun. Bahkan National of Health Committee (NHC) Tiongkok dan Namun hasil sebaiknya dikemukakan oleh (Xiang *et al.*, 2021) bahwa IVIg telah menunjukkan kemanjuran klinis pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 dan kemungkinan ada hubungan antara kemanjuran IVIg dan tingkat keparahan penyakit COVID-19. Selain itu IVIg menunjukkan hasil dapat menurunkan mortalitas dibandingkan dengan kelompok control (RR = 0,57 (0,42-0,79)).

5.1.9. Ribavirin

Tabel 5.1.9
Hasil analisis efek penggunaan Ribavirin

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	Number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
(Perveen et al., 2020)	2785/22	Bangladesh	SR	2.095	31 - 68	NA	tidak ada bukti yang menunjukkan kemanjuran terapi Ribavirin sebagai antivirus	NA
(Zhong et al., 2020)	1900/18	China	SR, MA	4,941	29 -67	NA	Ribavirin dapat menyebabkan lebih banyak bradikardia, anemia, dan transaminitis.	NA

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	Number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							Dibandingkan dengan pengobatan kontrol, intervensi anti-virus dengan Ribavirin secara signifikan mengurangi kematian	(RR 0.43, 95% CI 0.27-0.68))
							Memperbaiki gejala klinis	RR= 1,52, 95% CI (1,05-2,19)
							Memperbaiki gejala radiografi	RR= 1,62, 95% CI (1,11-2,36)
(W. Liu et al., 2020)	7161/11	China	SR, MA	1.334	NA	NA	Pengobatan ribavirin tidak berdampak terhadap kematian	(OR 0,83, 95% CI 0,49 - 1,41)
							Penurunan kadar haemoglobin (20 g/L)	OR 3,00, 95% CI 1,77-5,16)
							Menyebabkan Bradikardia (didefinisikan sebagai detak jantung < 55 detak/menit)	OR 2,30, 95% CI (1,21-4,20)
(Song <i>et al.</i> , 2020)	NA	China	SR	33	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> - Ribavirin menghambat β-coronavirus pada konsentrasi yang relatif tinggi - 49-59% pasien yang diobati dengan ribavirin mengalami penurunan hemoglobin lebih dari 2 g/dL - 36-76% memiliki bukti anemia hemolitik dan 	NA

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	Number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							40% mengalami peningkatan transaminase hati	

Hasil studi dari (Perveen *et al.*, 2020) menunjukkan bahwa sebanyak lima RCT pada 439 pasien yang melibatkan 1.656 pasien ditemukan laporan penggunaan Lopinavir, Ritonavir, Remdesivir. Oseltamivir, Ribavirin pada pasien dengan COVID-19, tetapi tidak ada yang menunjukkan kemanjuran terapi antivirus. Hasil yang sama juga dikemukakan oleh (Zhong *et al.*, 2020) bahwa Ribavirin dapat menyebabkan lebih banyak masalah keamanan terutama bradikardia, anemia, dan transaminitis. Namun, dibandingkan dengan pengobatan kontrol, intervensi anti-virus dengan Ribavirin secara signifikan mengurangi kematian (RR 0.43, 95% CI 0.27-0.68).

Penelitian lainnya yang melibatkan 11 artikel dan 1.334 orang menunjukkan bahwa pengobatan Ribavirin tidak berdampak terhadap kematian, penurunan kadar haemoglobin 20 g/L (OR 3,00, 95% CI 1,77-5,16) serta menyebabkan Bradikardia (didefinisikan sebagai detak jantung < 55 detak/ menit dengan nilai OR 2,30; 95% CI (1,21- 4,20) (Zhong *et al.*, 2020).

Hasil penelitian lainnya dari (Song *et al.*, 2020) menunjukkan bahwa Ribavirin menghambat β -coronavirus pada konsentrasi yang relatif tinggi, 49-59% pasien yang diobati dengan ribavirin mengalami penurunan hemoglobin lebih dari 2 g/dL dan 36-76 % memiliki bukti anemia hemolitik dan 40 % mengalami peningkatan transaminase hati.

5.1.10. Azitromisin

Tabel 5.1.10
Hasil analisis efek penggunaan Azitromisin

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
(Siemienuk <i>et al.</i> , 2020)	31.848/113	Canada	SR,MA	2.982	NA	NA	Azitromisin, hidrosiklorokuin, lopinavir-ritonavir, dan interferon beta tidak memberikan manfaat apa pun	NA
(Ghazy <i>et al.</i> , 2020)	4.730/14	Mesir	SR,MA	7.676	30 - 81	NA	Azitromisin, hidrosiklorokuin, lopinavir-ritonavir, dan interferon-beta tampaknya tidak mengurangi risiko kematian atau berdampak pada hasil lainnya bagi pasien. Kepastian dampak intervensi lainnya adalah rendah atau sangat rendah)	RR = 1,8, 95% CI 1,19–2,27
							Durasi rawat inap di rumah sakit dalam beberapa hari lebih	perbedaan rata-rata standar = 0,77, 95% CI

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							pendek pada kelompok SC dibandingkan dengan kelompok Azitromisin	0,46–1,08

Penelitian mengenai penggunaan Azitromisin melibatkan dua artikel dengan total pasien sebanyak 10.569 orang pasien. Berdasarkan penelitian (Siemieniuk *et al.*, 2020) bahwa azitromisin tidak memiliki manfaat apapun dalam pengobatan COVID-19. Penelitian lainnya yang menggunakan kombinasi azitromisin dengan *Chloroquine/Hydrochloroquine (CQ/HCQ)* tidak menurunkan angka kematian pada pasien COVID-19, bahkan meningkat jika Azitromisin ditambahkan. Selain itu, Azitromisin juga meningkatkan durasi tinggal di rumah sakit (Ghazy *et al.*, 2020).

Penelitian lainnya dari (Ghazy *et al.*, 2020) menunjukkan bahwa angka kematian pada kelompok Hydrochloroquin + Azitromisin secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pada kelompok SC (RR = 1.8, 95% CI 1.19–2.27). Durasi rawat inap di rumah sakit dalam beberapa hari lebih pendek pada kelompok kontrol dibandingkan dengan kelompok Azitromisin.

5.1.11. Interferon (IFN) α dan β

Tabel 5.1.11
Hasil analisis efek penggunaan Interferon (IFN) α dan β

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
(Nakhband <i>et al.</i> , 2021)	356/5	Iran	SR, MA	356	54-60	NA	Mortality rate 6,195 dan 18,02 %	NA
							Rata-rata	NA

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							rawat inap rendah	
							Mempercepat waktu keputungan dari Rumah Sakit	RR-3,05;95% CI: 1,09-5,01)
(Song <i>et al.</i> , 2020)	NA	USA	SR	NA	50	NA	Kombinasi IFN dengan Ribavirin tidak berkorelasi dengan <i>virus clearance</i>	NA
(Juul <i>et al.</i> , 2021)	15.359/48	Denmark	SR, MA	4,219	NA	NA	Tidak ditemukan bukti yang cukup bahwa Interferon β mengurangi risiko efek samping yang serius	NA
							Tidak ada bukti Interferon β menurunkan tingkat mortalitas	(RR 0.75; 95% CI 0.30 - 1.88; p = 0.54)
(W. Liu <i>et al.</i> , 2020)	7161/11	China	SR, MA	1.334/153	NA	NA	Virus clearance lebih singkat (MD 4,6 hari)	95% CI (0,5 - 9,6 hari)
							Masa rawat inap di rumah sakit yang lebih singkat (MD 4,4 hari)	95% CI (1,5 - 10.3 hari)

Menurut (Nakhlband *et al.*, 2021) bahwa tingkat kematian rata-rata dilaporkan masing-masing sebesar 6,195% dan 18,02% pada kelompok intervensi dan kontrol. sedangkan rata-rata hari rawat inap lebih rendah pada kelompok intervensi (9 hari) dibandingkan kelompok kontrol (12,25 hari). Menurut meta-analisis, IFN- β ditemukan meningkatkan tingkat durasi keputungan dari rumah sakit (RR= 3,05; 95% CI: 1,09–5,01). Temuan lainnya mengungkapkan bahwa pemberian

awal IFN- β dalam kombinasi dengan obat antivirus adalah strategi terapi yang menjanjikan terhadap COVID-19.

Penelitian lainnya yang dilakukan oleh (Song *et al.*, 2020) mengemukakan bahwa IFN tidak direkomendasi untuk digunakan sebagai salah satu obat yang digunakan pada pasien kasus COVID-19. Hal ini disebabkan oleh karena risiko penyebaran melalui aerosol, ketidakpastian farmakokinetik dalam nebulisasi dan kurangnya data klinis, sehingga sulit untuk membenarkan terapi inhalasi IFN untuk pengobatan COVID-19 pada saat ini. RCT pada IFN diperlukan untuk mengevaluasi kemanjurannya pada pengobatan COVID-19. *National of Health Center (NHC) China* merekomendasikan nebulisasi IFN sebagai pilihan antivirus untuk COVID-19 yang diduga pada awal pandemi akan tetapi NIH tidak merekomendasikan untuk tidak menggunakan IFN sekarang ini.

Hasil penelitian diatas dikuatkan oleh (Juul *et al.*, 2021) yang mengemukakan bahwa tidak ditemukan bukti yang cukup Interferon β mengurangi risiko efek samping yang serius. Serta Tidak ada bukti Interferon β menurunkan tingkat mortalitas (RR 0.75; 95% CI 0.30 - 1.88; p = 0.54). Namun, penelitiannya menunjukkan hasil yang sedikit menggembirakan dimana *virus clearance* lebih singkat (MD 4,6 hari) dan asa rawat inap di rumah sakit yang lebih singkat (MD 4,4 hari) 95% CI (1,5 - 10.3 hari) (Juul *et al.*, 2021).

5.1.12. Favipiravir

Tabel 5.1.12
Hasil analisis efek penggunaan Favipiravir

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
(Manabe et al., 2021)	161/5	Jepang	SR, MA				Pembersihan virus dalam 7 hari Perbaikan klinis dalam 14 hari	OR= 2,49 CI= 95 % (1,19 – 5,22)
(Özlüsen et al., 2021)	2.420/12	Turki	SR	1.636	NA	NA	Tidak ada bukti bahwa Favipiravir menurunkan tingkat kematian atau penggunaan ventilasi mekanis di antara pasien COVID-19 sedang dan parah.	OR 1.11, 95% CI 0.64–1.94 dan OR 0.50, 95% CI 0.13–1.95
(Hassanipour et al., 2021)	909/9	Iran	SR, MA	827	16-75	NA	- Menunjukkan perbaikan klinis yang signifikan pada kelompok Favipiravir dibandingkan kelompok kontrol selama tujuh hari setelah rawat inap	RR = 1,24, 95% CI: 1,09–1,41; P = 0,001)
							- Pembersihan virus lebih banyak dalam 14 hari setelah rawat inap pada kelompok Favipiravir dibandingkan kelompok kontrol, namun tidak signifikan	RR = 1,11, 95% CI: 0,98–1,25; P = 0,094
							- Kebutuhan terapi oksigen tambahan pada kelompok Favipiravir 7% lebih sedikit dibandingkan kelompok kontrol	RR = 0,93, 95% CI: 0,67–1,28; P = 0,664

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							- Tingkat kematian pada kelompok Favipiravir kira-kira 30% lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol, namun temuan ini tidak signifikan secara statistik	NA
(Wadaa-Allah et al., 2021)	2.699/28	Egypt	SR	2.079	35-60	Pneumonia, ARDS, pulmonary fibrosis, lung diseases, sexual diseases and cardiovascular diseases	Favipiravir mempersingkat pembersihan virus dan waktu pemulihan klinis serta meningkatkan penyerapan pneumonia	91.43 % dari 61 pasien
(W. Liu et al., 2020)	7161/11	China	SR, MA	1.334/622	NA	NA	Peningkatan pemulihan klinis pada hari ke 7 dengan favipiravir	RR 1,18, 95% CI 0,95 - 1,48,
							Hasil meragukan favipiravir menyebabkan diare	NA

Hasil studi sangat menggembirakan mengenai Favipiravir untuk pengobatan COVID-19 yang diteliti oleh (Manabe *et al.*, 2021) bahwa favipiravir menginduksi pembersihan virus dalam 7 hari dan berkontribusi pada perbaikan klinis dalam 14 hari. Berdasarkan hasil ini maka kemungkinan besar Favipiravir dapat digunakan untuk mengobati COVID-19, terutama pada pasien dengan penyakit ringan hingga sedang. Namun hasil sebaliknya dikemukakan oleh (Hassanipour *et al.*, 2021) bahwa Secara keseluruhan, Favipiravir mungkin tidak memberikan efek

menguntungkan yang signifikan dalam hal kematian pada kelompok umum pasien dengan COVID-19 ringan hingga sedang.

Menurut (Özlüsen *et al.*, 2021) bahwa tidak ada bukti Favipiravir dapat menurunkan tingkat kematian atau penggunaan ventilasi mekanis di antara pasien COVID-19 baik pada tingkat sedang dan parah.

5.1.13. Interleukin-6 (tocilizumab, sarilumab, dan siltuximab)

Tabel 5.1.13
Hasil analisis efek penggunaan Interleukin-6 (tocilizumab, sarilumab, dan siltuximab)

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
(Siemieniuk <i>et al.</i> , 2020)	31.848/196	Canada	SR, MA	16.220	NA	NA	Mengurangi ventilasi mekanis, masa perawatan di ICU dan durasi rawat inap.	
(Tharmarajah <i>et al.</i> , 2021)	2.090/9	Inggris	MA	4.142	NA	Diabetes, Hipertensi,	Mengurangi tingkat kematian Heterogenitas efek pengobatan yang rendah Mengurangi gejala klinis	RR=0,90 (95% CI: 0,81, 0,99) I ² 0% (95% CI: 0,53%)
(Song <i>et al.</i> , 2020)	NA	USA	SR	NA	50	NA	Efek samping umum sitopenia, ineksi dan reaksi hipersensitivitas 33% pasien mengalami perbaikan klinis 43% tetap stabil dan 24% memburuk	
(Alkofide <i>et al.</i> ,							Angka Crude	RR = 0,62,

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
2021)							mortality gabungan lebih rendah pada kelompok	interval kepercayaan 95% [CI] = 0,42 – 0,91; I ² = 60%)
							Angka adjusted mortality rate juga lebih rendah pada kelompok kombinasi	(RR = 0.58, 95% CI = 0.42 – 0.81; I ² = 71%).
							kombinasi Tocilizumab dan Systemic Corticosteroid Therapy (SCT) dibandingkan dengan Standard of Care (SOC) memiliki angka kematian yang lebih rendah.	NA
(Avni et al., 2021)	747/8	Israel	MA	6,481			Tocilizumab dikaitkan dengan penurunan semua penyebab kematian dalam 28-30 hari dibandingkan dengan plasebo/kontrol	(RR=0.89, 95%CI 0.82-0.96)
							Di antara subkelompok pasien sakit kritis, tidak ada penurunan angka kematian yang	(RR=0,94, 95%CI 0,74-1,19)

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							signifikan	
							Tidak ada manfaat kematian dengan Tocilizumab yang ditunjukkan dalam uji coba yang menggunakan steroid pada >80% pasien	N/A
							Tocilizumab dikaitkan dengan penurunan risiko ventilasi mekanis (MV) secara signifikan	N/A
							Risiko superinfeksi serius secara signifikan lebih rendah dengan Tocilizumab	(RR=0.57, 95%CI 0.35-0.93)
							Tidak ada perbedaan signifikan dalam efek samping yang ditunjukkan	N/A
(Berardicurti <i>et al.</i> , 2020)	708/22	Italy	SR, MA	1.520	61	hypertension, diabetes, previous lung disease, CVDs	Perkiraan prevalensi gabungan kematian adalah 19 %	(95% CI: 13-25, $I^2=100\%$, $p<0.00001$)
							Estimasi peningkatan prevalensi gabungan adalah 71%)	(95% CI: 62-81)
							Penurunan kematian	(OR=0.47,

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							pada pasien yang diobati dengan Tocilizumab lebih rendah bila dibandingkan dengan pasien yang diobati dengan terapi lain	95% CI: 0.22–0.98, p=0.004)
							prevalensi gabungan kematian pada pasien yang diobati dengan Tocilizumab lebih rendah dibandingkan keseluruhan kematian yang dilaporkan pada pasien dengan COVID-19 parah	N/A
(Chen <i>et al.</i> , 2021)	1.492/32	China	SR, MA	11.487	N/A	N/A	Secara keseluruhan, tocilizumab menurunkan risiko kematian	RR = 0.74; interval kepercayaan 95% [CI], 0.59, 0.93; P= 0.008; I ² = 80%)
							Ventilasi mekanis invasif	(RR = 0.83 [0.57, 1.22]; P= 0.34; I ² = 65%

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							<p>Peningkatan interval rawat inap subjek yang dipulangkan hidup-hidup</p> <p>RR kematian dalam penelitian dengan kontrol menurun</p>	<p>(perbedaan rata-rata [MD] = 2 hari [$<1, 4$ hari]; $P=0.006$; $I^2 = 0$)</p> <p>(RR = 0.28 [0.16, 0.49; $P < 0.001$]; $I^2 = 62\%$)</p>
							<p>RR kematian pada penelitian dengan kontrol bersamaan) atau acak tidak berkurang.</p> <p>Penurunan risiko kematian tidak dikonfirmasi dalam analisis keamanan dan kemanjuran tocilizumab pada orang dengan COVID-19</p>	<p>(RR = 1.10 [0.77, 1.56]; $P=0.60$; $I^2 = 85\%$ dan (RR = 1.18 [0.57, 2.44]; $P=0.66$; $I^2 = 0$)</p> <p>N/A</p>
(Khan <i>et al.</i> , 2021)	2.585/71	United Kingdom	SR, MA	22.058	N/A	N/A	Tocilizumab dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup	RR= 0,83, 95% CI 0,72 hingga 0,96, $I^2=0,0\%$)

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							Risiko kematian yang disesuaikan	(HR 0.52, 95% CI 0.41 hingga 0.66, I ² =76.6 %)
							Perbedaan rata-rata durasi rawat inap adalah 0,36 hari	(95% CI -0,07 hingga 0,80, I ² =93,8%)
							Tocilizumab dikaitkan dengan risiko kematian relatif lebih rendah dalam penelitian prospektif, namun efeknya tidak meyakinkan untuk hasil lainnya	
							Kemanjurannya sarilumab dalam pengobatan COVID-19 masih belum mencukupi	N/A
(Kyriakopoulos <i>et al.</i> , 2021)	873/52	Greece	SR/M A	27,004	N/A	N/A	Tocilizumab dikaitkan dengan penurunan angka kematian	11% dalam RCT (rasio risiko [RR] 0,89, 95% CI 0,82 hingga 0,96)
							Kebutuhan IMV berkurang sebesar 19% pada RCT	(RR 0,81, 95% CI 0,71 hingga 0,93),
							Tocilizumab	N/A

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							<p>b memberikan meningkatkan hasil yang baik pada mortalitas pasien ICU dan non ICU</p> <p>Tocilizumab dikaitkan dengan angka kematian yang lebih rendah dan hasil klinis lain yang relevan pada pasien rawat inap dengan COVID-19 sedang hingga kritis</p>	N/A
(Lan <i>et al.</i> , 2020)	358/7	China	SR/M A	592	55-63	N/A	<p>risiko masuk ICU serupa antara kelompok tocilizumab dan kelompok kontrol (35,1% vs. 15,8%;</p> <p>Tidak ada bukti konklusif yang menunjukkan bahwa tocilizumab akan memberikan manfaat tambahan bagi pasien dengan COVID-19 yang parah</p>	<p>RR = 1,51, 95% CI 0,33–6,78; I² = 86%.</p> <p>N/A</p>
(Lin <i>et al.</i> , 2021)				6.314			Pasien yang menerima tocilizumab memiliki	(penggunaan MV: OR,

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							tingkat penerimaan ventilasi mekanis (MV) dan unit perawatan intensif (ICU) yang lebih rendah pada hari ke 28 dibandingkan dengan kelompok kontrol)	0,75; 95% CI, 0,62–0,90; $I^2 = 11$; Masuk ICU: OR, 0,51; 95% CI, 0,28–0,92; $I = 30$
							Tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok pengobatan dalam hal risiko efek samping yang muncul akibat pengobatan	(OR, 1,03; 95% CI, 0,71–1,49; $I^2 = 43$), AE yang serius (OR, 0,86; 95% CI, 0,67–1,12; $I^2 = 0$) atau infeksi (OR, 0,87; 95% CI, 0,63–1,20; $I^2 = 0$)
							Tocilizumab tidak memberikan manfaat kelangsungan hidup bagi pasien COVID-19, namun dapat membantu mengurangi risiko masuk MV dan ICU	N/A
(Mahroum	974/39	Israel	SR,	15.531	55-	N/A	Tocilizuma	(OR

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
<i>et al., 2021)</i>			MA		78		b gagal menunjukkan efek perlindungan terhadap kelangsungan hidup	0,74 ([95% CI 0,55–1,01], p = 0,057)
							pencegahan ventilasi mekanis	(OR 2,21 [95%CI 1,0,53–9,23], p = 0,277)
							Dapt mencegah pasien dirawat di ICU	(OR 3,79 [95%CI 1,0,38–37,34], p = 0,254)
							Dikaitkan dengan penurunan angka kematian	(HR 0,50 ([95% CI 0,38 – 0,64], p <0,001)
							Penggunaan Tocilizumab bersamaan dengan steroid versus SOC bersifat protektif	OR 0,49 ([95% CI 0,36–0,65], p <0,05)
							Peningkatan kemanjuran tocilizumab pada COVID-19 yang parah.	N/A
(Nugroho <i>et al., 2021)</i>	606/26	INA	SR/MA	8.272	21-73	N/A	Dibandingkan dengan SOC, tocilizumab menunjukkan manfaat untuk semua penyebab kematian	(RR: 1.65; 95% CI = 1.37, 2.00)

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							dan waktu kematian yang lebih singkat setelah intervensi	
							Tidak menunjukkan perbedaan dalam lama rawat inap di rumah sakit	N/A
							Tocilizumab menunjukkan lebih sedikit kejadian kematian	N/A
							Tocilizumab memiliki efek positif terhadap semua penyebab kematian	N/A
(Rezaei <i>et al.</i> , 2021)	3.053/45	Iran	SR/MA	14.953	N/A	N/A	Risiko kematian lebih rendah dibandingkan kontrol	(RR 0,76 [95%CI 0,65 hingga 0,89], P <0,01
							Intubasi lebih rendah pada pasien tocilizumab dibandingkan dengan kontrol	RR=0,48 [95%CI 0,24 hingga 0,97], P = 0,04)
							Tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada infeksi sekunder, lama rawat inap di rumah sakit, keluar dari	N/A

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							rumah sakit sebelum hari ke-14	
							Tocilizumab dapat menurunkan angka kematian pada pasien COVID-19 yang parah hingga kritis	N/A
(Rubio-Rivas <i>et al.</i> , 2021)	3.420/64	Spain	SR/MA	20,616	56-75	N/A	Mortalitas seluruh rumah sakit pada pasien yang dirawat di bangsal konvensional dibandingkan pada pasien yang dirawat di ICU	OR=1,25 (95% CI = 0,74–2,18) VS OR=0,66 (95% CI = 0,59–0,76)
							Kematian pasien COVID-19 di seluruh rumah sakit (termasuk ICU) yang diobati dengan TCZ plus kortikosteroid	0,67 (95% CI OR = 0,54–0,84)
							Tocilizumab mencegah kematian pada pasien yang dirawat di rumah sakit karena COVID-19	N/A
(Sarfranz <i>et al.</i> , 2021)	13	Pakistan	MA	2.120	N/A	N/A	Kelompok Tocilizumab memiliki angka kematian lebih	(OR = 0.42, 95% CI = 0.26 hingga 0.69, P

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							rendah dibandingkan kelompok kontrol	= 0.0005, I ² = 55%)
							Risiko ventilasi mekanis tidak meyakinkan pada mereka yang mendapatkan terapi Tocilizumab	(OR = 0.95, 95% CI = 0.53 hingga 1.72, P = 0.88, I ² = 61%)
							Tidak ditemukan risiko infeksi sekunder yang jauh lebih tinggi pada pasien COVID-19 yang diobati dengan Tocilizumab	N/A
Selvaraj et al., 2021)	4.240/9	USA	MA	6.490	54-64	N/A	Penurunan risiko semua penyebab kematian secara signifikan	(RR 0,89, 95% CI 0,80–0,98, p = 0,02)
							Perkembangan ke ventilasi mekanis	(RR 0,80, 95% CI 0,71–0,89, p <0,0001)
							Kecenderungan peningkatan waktu median untuk keluar dari rumah sakit	(RR 1,28, 95% CI 1,12–1,45, p = 0,0002)
(Snow et al., 2021)	2.175/11	UK	MA	6.493	56-67	N/A	Tocilizumab dikaitkan dengan penurunan angka	(24,4% vs. 29,0%; OR 0,87

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							kematian	[0,74–1,01]; p = 0,07; I ² = 10%;
							Tocilizumab mengurangi kebutuhan akan ventilasi mekanis	N/A
							Tocilizumab mungkin berhubungan dengan manfaat kematian	N/A
(Solis-García Del Pozo <i>et al.</i> , 2020)	38/8	Spain	SR	NA	NA	NA	Efek samping neutropenia, peningkatan enzim hati, dan perubahan lipid	N/A
							Tidak boleh diberikan pada kondisi gagal hati atau ginjal	N/A

Secara umum, obat-obatan golongan Interleukin-6 menunjukkan profil keamanan yang baik bahkan dikaitkan dengan penurunan angka mortalitas pada pasien COVID-19 (Tharmarajah *et al.*, 2021), termasuk Tocilizumab (Alkofide *et al.*, 2021; Avni *et al.*, 2021; Berardicurti *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2021; Kyriakopoulos *et al.*, 2021; Nugroho *et al.*, 2021; Rubio-Rivas *et al.*, 2021; Sarfraz *et al.*, 2021), dan secara klinis ditoleransi dengan baik oleh pasien ketika dirawat karena indikasi awal. Namun, Tocilizumab memiliki efek samping seperti neutropenia, peningkatan enzim hati, dan perubahan lipid (Solis-García Del Pozo *et al.*, 2020). Bahkan Tocilizumab ini

tidak direkomendasi pada pasien dengan gagal hati atau ginjal yang parah karena kurangnya studi yang mengevaluasi farmakokinetik dan keamanan (Song *et al.*, 2020).

Penelitian lainnya mengungkapkan bahwa Inhibitor interleukin-6 cenderung memiliki beberapa manfaat, meskipun bukti mengenai dampaknya terhadap mortalitas masih belum pasti. Namun ditemukan penurunan mortalitas yang signifikan, mengurangi risiko ventilasi mekanis dan dapat mengurangi durasi rawat inap pada pasien COVID-19 (Siemieniuk *et al.*, 2020). Dukungan pemakaian Interleukin-6 untuk pengobatan COVID-19 dikemukakan oleh (Tharmarajah *et al.*, 2021) bahwa data dari sembilan *randomised controlled trials* (RCT) menunjukkan angka kematian gabungan di seluruh studi adalah 19% (95% CI: 18, 20%), Rasio risiko keseluruhan untuk kematian 28 hari adalah 0,90 (95% CI: 0,81, 0,99), mendukung manfaat untuk penghambatan IL-6 dibandingkan plasebo atau standar perawatan, dengan heterogenitas efek pengobatan yang rendah dengan I^2 : 0% (95% CI: 0, 53%).

Sementara penelitian dari (Song *et al.*, 2020) mengungkapkan bahwa Siltuximab disetujui di AS untuk mengobati pasien dengan penyakit Castleman multisentrik, namun Siltuximab juga memiliki efek samping umum seperti sitopenia, infeksi dan reaksi hipersensitivitas dan tingkat serum CRP berkurang pada 16 pasien (Avni *et al.*, 2021). Efek samping penggunaan Tocilizumab lainnya adalah golongan Tocilizumab yang memiliki tingkat kemanjuran yang baik seperti mengurangi ketergantungan pasien akan ventilasi mekanis (Siemieniuk *et al.*, 2020; Avni *et al.*, 2021; Kyriakopoulos *et al.*, 2021), mengurangi risiko pasien masuk ruangan

Intensive Care Unit (ICU) (Mahroum et al., 2021; Lin et al., 2021) serta menurunkan risiko intubasi (Rezaei et al., 2021).

5.1.14. Lopinavir/ritonavir

Tabel 5.1.14
Hasil analisis efek penggunaan Lopinavir/ritonavir

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
(Joseph et al., 2021)	858/16	Saudi Arabia	SR	279	14-75	N/A	Penurunan jumlah hari rawat inap di ICU	N/A
							Tidak memiliki hubungan dengan penurunan waktu menuju perbaikan klinis	1,31; CI 95%, (0,95-1,80)
							Kematian pada 28 hari serupa pada kelompok LPV/r dan kelompok SOC (19,2% vs 25,0%; perbedaan, -5,8 poin persen.	95% CI (-17,3 hingga 5,7)
(Fragkou et al., 2020)	309/ 23	Greece	SR	6.000	N/A	N/A	Secara signifikan mengurangi dampak buruk, termasuk kematian.	N/A
(Zhong et al., 2020)	1900/18	China	SR, MA	4,941	29 - 67	NA	Intervensi Lopinavir/ritonavir menunjukkan kecenderungan angka kematian yang lebih rendah	N/A
							Memperbaiki perbaikan klinis secara signifikan	RR= 1,52, 95% CI (1,05-2,19)
							Mengurangi kejadian diare dibandingkan dengan kelompok kontrol	RR= 0,39, 95% CI (0,22-0,69)
(Siemienuk et al., 2020)	31.848/113	Canada	SR, MA	2.982	NA	NA	Lopinavir-ritonavir memiliki manfaat yang rendah	OR=1,02, (0,85 - 1,23)
							Pengurangan hari <i>mechanical</i>	OR=1,10 (0,84 -

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							ventilation yang rendah	1,42)
							Tingkat virus clearance sangat rendah	OR=0.92 (0.50-1.49)
(Song <i>et al.</i> , 2021)	3.248/159	China	SR	8.867	N/A	N/A	Lopinavir/ritonavir mempunyai dampak buruk terhadap COVID-19	N/A
(Vargas <i>et al.</i> , 2020)	33/11	Italy	SR	750	NA	N/A	Tidak cukup data untuk menilai apakah Lopinavir/ritonavir mempunyai manfaat dalam pengobatan COVID-19	N/A
(W. Liu <i>et al.</i> , 2020)	7161/11	China	SR, MA	1.334/347	NA	NA	Pada 28 kasus pasien COVID-19 yang tidak parah: memberikan sedikit atau bahkan tidak ada penurunan dalam pembersihan virus pada hari ke-14	RD -0,7%, 95% CI -17,1% - 20,7%
							Pengurangan batuk pada hari ke 7, perkembangan penyakit menjadi parah, demam pada hari ke 7	NA
							Pada 120 pasien dengan tingkat keparahan COVID-19 yang beragam pembersihan virus pada hari ke-23, menyebabkan sedikit penurunan angka kematian	(RD 2,4% lebih sedikit kematian, 95% CI 5,7% turun hingga peningkatan 3,1%, kualitas bukti rendah),
							dan pengurangan lama rawat di ICU (RD 5 hari lebih pendek)	95% CI (0 - 9 hari, bukti berkualitas rendah)
							dan masa rawat inap (RD 1 hari lebih pendek,	95% CI (0 - 2 hari, bukti

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
								berkualitas rendah)

Menurut (Siemieniuk *et al.*, 2020) bahwa Lopinavir-ritonavir tampaknya tidak memiliki manfaat penting (OR=1,02 (0,85 - 1,23), pengurangan hari *mechanical ventilation* yang rendah (OR=1,10 (0,84 - 1,42), dan Tingkat *virus clearance* sangat rendah (OR=0.92 (0.50-1.49) dari 196 percobaan yang melibatkan 76.767 pasien. Hasil ini didukung oleh hasil penelitian yang dilakukan oleh (Song *et al.*, 2020) bahwa Lopinavir Lopinavir/ritonavir mempunyai dampak buruk terhadap COVID-19. Hasil penelitian lainnya juga mendukung hasil penelitian diatas dimana pada penelitian tersebut menarik kesimpulan bahwa tidak cukup data untuk menilai apakah Lopinavir/ritonavir mempunyai manfaat dalam pengobatan COVID-19 yang melibatkan sekitar 750 orang pasien. Namun, sebuah studi lainnya menunjukkan hasil sebaliknya yaitu Lopinavir-ritonavir secara signifikan mengurangi dampak buruk, termasuk kematian (Fragkou *et al.*, 2020).

Pada penelitian lainnya mengungkapkan data melalui satu RCT yang membandingkan pengobatan dengan lopinavir/ritonavir dan tanpa pengobatan Lopinavir/ritonavir pada 28 pasien dengan COVID-19 yang tidak parah. Hasil penelitian ini menunjukkan pembersihan virus pada hari ke-14, pengurangan batuk pada hari ke-7, perkembangan dari penyakit tidak berat menjadi penyakit parah dan demam pada hari ke-7 dan tidak ada pasien yang meninggal dalam RCT tersebut (W. Liu *et al.*, 2020). Systematic review lainnya yang melibatkan lima penelitian telah melaporkan efektivitas dan keamanan lopinavir/ritonavir dengan ribavirin dan

kortikosteroid tidak menunjukkan manfaat menurunkan angka kematian. Lopinavir/ritonavir saja dinyatakan tidak efektif dalam menurunkan viral load SARS-CoV-2, sedangkan lopinavir/ritonavir yang menyertai arbidol atau ribavirin menambah pembersihan SARS-CoV-2 dalam tubuh pasien (Zhong *et al.*, 2020).

5.1.15. Remdesivir

Tabel 5.1.15
Hasil analisis efek penggunaan Remdesivir

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
(Song <i>et al.</i> , 2020)	NA	USA	SR	1.353	NA	NA	Meningkatkan oksigenasi (68%) Pasien sembuh (47%) Menurunkan tingkat kematian Meningkatkan waktu pemulihan 31%	NA
(Juul <i>et al.</i> , 2021)	15.359/48	Denmark	SR, MA	4,219	NA	NA	Tidak ada bukti remdesivir memberikan efek yang menguntungkan	RR 0,40; 95% CI (0,19 - 0,87), p 0,02;
(Kaka <i>et al.</i> , 2021)	1.317/5	USA	SR, MA	5.472	NA	NA	Tidak ada penurunan angka kematian	RR=0,93, 95% CI (0,82 - 1,06)
							Proporsi pasien yang menerima ventilasi mekanis	RR=0,71, CI (0,56 - 0,90)
(Musa <i>et al.</i> , 2020)	86/7	USA	SR	3.155	NA	NA	Pasien diobati sampai sembuh dengan remdesivir IV tanpa efek samping	NA
(Okoli <i>et al.</i> ,	7.237/5	Canada	SR/MA	7.540	NA	NA	Tidak ada bukti	RR 0,94,

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
2021)							perbaikan yang signifikan dengan remdesivir (100mg, 10 hari) mengenai semua penyebab kematian	CI (0,82–1,07) dari 4 RCT; 7143 pasien
							Perkembangan klinis	RR 1,08, CI (0,99 – 1,18); 3 RCT; 1692 pasien)
							Diare	RR 0,82, CI 0,40–1,66; 2 RCT; 630 pasien)
							Mual lebih sering terjadi pada penggunaan Remdesivir	RR 2,77, CI 1,28–6,03; 2 RCT; 630 pasien)
(Perveen <i>et al.</i> , 2020)	2785/22	Bangladesh	SR	2.095	5 - 82	NA	Dua RCT menunjukkan perbaikan klinis pada lebih dari 60% kasus	N/A
(Rezagh olizadeh <i>et al.</i> , 2021)	5.562/10	Iran	SR/MA	14.888		N/A	Perbedaan waktu pemulihan antara kelompok remdesivir dan non remdesivir tidak signifikan secara statistik	P = 0,31
							Remdesivir memiliki	perbedaan

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							waktu perbaikan klinis yang jauh lebih singkat dibandingkan kelompok non remdesivir	median gabungan sebesar 2,99 (95% CI, 2,71–3,28, P<0,0001)
(Shrestha et al., 2021)	5.573/21	Nepal	SR/MA	5.694	18-67	N/A	Remdesivir mengurangi angka kematian 14 hari	OR 0,61, 95% CI (0,41-0,91)
							Perbaikan klinis (perbaikan ≥ 2 poin skor ordinal) menunjukkan sedikit peningkatan dengan signifikansi statistik hanya pada hari ke 28.	Hari ke 14; OR 1.45, 95% CI (1.00-2.08); Hari 28; OR 1.59, 95% CI (1,06-2,39)
							Discharge rate menunjukkan pada kelompok remdesivir baik dalam 14 hari dan 28 hari tetapi signifikan secara statistik hanya selama 14 hari	Hari ke-14; OR 1,41, 95% CI (1,15-1,73); peserta = 1688. Hari ke-28; OR 1,35, 95% CI (0,91-2,02); peserta = 629
							Efek buruk dari Remdesivir lebih rendah	OR=0.69, 95% CI (0.54-0.88); pasien =

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
								1.688
							Mechanical Ventilation relative sama dengan kelompok placebo	OR= 0,87, 95% CI (0,71-1,06); Pasien = 2.991
(Yokoyama <i>et al.</i> , 2020)	4	USA	MA	2.290	N/A	N/A	Tingkat perbaikan klinis secara signifikan lebih tinggi pada kelompok remdesivir 5 hari dan kelompok remdesivir 10 hari dibandingkan dengan kelompok perawatan standar	OR= 1,89 95% CI (1,402. 56), P <0,001 , dan OR= 1,38 95% CI= [1,15-1,66], P <0,001
							Tingkat perbaikan klinis secara signifikan lebih tinggi pada kelompok remdesivir 5 hari dibandingkan dengan kelompok remdesivir 10 hari	OR=95 %, CI=1,37 [1,01-1,85], P =0,041
							Mechanical Ventilasi yang sangat rendah	OR 0.64, 95% CI (0.42-0.98)
							Viral Clearance meningkat	N/A
(Singh <i>et al.</i> , 2021)	52/ 4	India	SR/MA	7.324	N/A	N/A	Tidak ada manfaat tentang penurunan mortalitas yang diamati pada kelompok remdesivir dibandingkan	(OR=0,92 (95% CI (0,79 - 1,07), p=0,30 , bukti kualitas

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							kelompok kontrol	sedang)
							Tingkat perbaikan klinis yang jauh lebih tinggi	OR=1,52 (95% CI 1,24-1,87), p<0,0001, kualitas rendah)
							waktu perbaikan klinis yang lebih cepat rendah)	HR=1,28 (95% CI 1,12 hingga 1,46), p=0,0002, sangat kualitas)
							Penurunan signifikan ditemukan pada risiko kejadian buruk yang serius	RR=0.75 (95% CI 0.62 hingga 0.90), p=0.0003, kualitas rendah)

Penelitian mengenai Remdesivir ini melibatkan 11 artikel dan 62.232 orang pasien COVID-19. Hasil penelitian dari (Song *et al.*, 2021) menunjukkan bahwa penggunaan Remdesivir pada pasien COVID-19 dapat meningkatkan oksigenasi sebanyak 68% (p<0,059), pasien sembuh 47 % (p<0,001), menurunkan tingkat kematian dan meningkatkan waktu pemulihan sebesar 31 %. Hasil penelitian lainnya menunjukkan kinerja yang memuaskan terhadap penggunaan Remdesivir pada

pasien COVID-19 dimana pasien diobati sampai sembuh dengan remdesivir tanpa disertai efek samping (Musa *et al.*, 2020).

Penelitian dari (Rezagholizadeh *et al.*, 2021) yang melibatkan sepuluh artikel systematic review dan meta analysis yang melibatkan 14.888 orang pasien menunjukkan bahwa Remdesivir memiliki waktu perbaikan klinis yang jauh lebih singkat dibandingkan kelompok non remdesivir (OR=2,99 (95% CI; 2,71–3,28, $P < 0,0001$). Namun, Perbedaan waktu pemulihan antara kelompok remdesivir dan non remdesivir tidak signifikan secara statistik ($p = 0,31$). Efikasi dan kemanjuran Remdesivir terhadap pasien COVID-19 juga diteliti oleh (Shrestha *et al.*, 2021) yang mengungkapkan bahwa Remdesivir mengurangi angka kematian 14 hari (OR 0,61; 95% CI (0,41- 0,91), perbaikan klinis (perbaikan ≥ 2 poin skor ordinal) menunjukkan sedikit peningkatan dengan signifikansi statistik hanya pada hari ke 28 (OR 1.59; 95% CI (1,06-2,39) dibandingkan hari ke 14 (OR 1.45; 95% CI (1.00- 2.08). Hasil lainnya dari penelitian ini bahwa *discharge rate* atau rata-rata hari pemulangan pasien dari rumah sakit menunjukkan pada kelompok remdesivir baik dalam 14 hari dan 28 hari, tetapi signifikan secara statistik hanya selama 14 hari dengan nilai OR 1.45; 95% CI (1.00- 2.08) dibandingkan hari 28 dengan OR 1.59; 95% CI (1,06-2,39).

Pada penelitian (Juul *et al.*, 2021) menunjukkan bahwa tidak ada bukti remdesivir memberikan efek yang menguntungkan terhadap pasien COVID-19 (RR 0,40; 95% CI (0,19 - 0,87), $p = 0,02$). Hasil penelitian lainnya dari (Kaka *et al.*, 2021) yang menunjukkan bahwa tidak ada penurunan angka kematian pada pasien yang menerima pengobatan Remdesivir (RR=0,93; 95% CI 0,82 hingga 1,06). Data ini didukung oleh hasil penelitian dari (Okoli *et al.*, 2021) yang menunjukkan bahwa

tidak ada bukti perbaikan yang signifikan dengan remdesivir (100mg, 10 hari) mengenai semua penyebab kematian pada pasien COVID-19 (RR 0,94, CI 0,82–1,074 RCT; 7143 pasien), perkembangan klinis (RR 1,08, CI 0,99 –1,18; 3 RCT; 1692 pasien), atau diare (RR 0,82, CI 0,40–1,66; RCT; 630 pasien). Mual lebih sering terjadi pada penggunaan remdesivir (RR 2,77, CI 1,28–6,03; 2 RCT; 630 pasien).

Studi lainnya dari (Singh *et al.*, 2021) menunjukkan bahwa dari 4 penelitian di analisis dengan total 7324 pasien, tidak ada manfaat mortalitas yang diamati pada kelompok Remdesivir dibandingkan kelompok kontrol (OR=0,92 (95% CI 0,79 hingga 1,07), p=0,30, bukti kualitas sedang). Tingkat perbaikan klinis yang jauh lebih tinggi (OR=1,52 (95% CI 1,24 hingga 1,87), p<0,0001, kualitas rendah) dan waktu perbaikan klinis yang lebih cepat (HR=1,28 (95% CI 1,12 hingga 1,46), p=0,0002, sangat kualitas rendah) diamati dengan remdesivir versus kelompok kontrol. Penurunan signifikan ditemukan pada risiko kejadian buruk yang serius (RR=0.75 (95% CI 0.62 hingga 0.90), p=0.0003, kualitas rendah); namun, tidak ada perbedaan yang ditemukan pada risiko gagal napas (RR=0,85 (95% CI 0,41 hingga 1,77), p=0,67, kualitas bukti sangat rendah) dengan Remdesivir.

Sementara penelitian dari (Yokoyama *et al.*, 2020) menunjukkan bahwa 4 uji coba terkontrol secara acak menunjukkan bahwa tingkat perbaikan klinis secara signifikan lebih tinggi pada kelompok remdesivir hari ke-5 dan kelompok remdesivir hari ke-10 dibandingkan dengan kelompok perawatan standar (OR [95% [CI]] = 1,89 [1,402.56], P <0,001, OR [95% CI] = 1,38 [1,15-1,66], P <0,001, masing-masing). Selain itu, tingkat perbaikan klinis secara signifikan lebih tinggi pada kelompok remdesivir hari ke-5 dibandingkan dengan kelompok remdesivir hari ke-10 (OR [95%

interval kepercayaan [CI]] =1,37 [1,01-1,85], P =0,041). Analisis kami menunjukkan bahwa penggunaan remdesivir untuk pasien COVID-19 dikaitkan dengan tingkat perbaikan klinis yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan pengobatan standar saja.

Pada penelitian (Perveen *et al.*, 2020) yang melibatkan lima RCT (439 pasien) dan tujuh belas *case series* yang melibatkan 1.656 mengungkapkan bahwa penggunaan Lopinavir, Ritonavir, Remdesivir. Oseltamivir, Ribavirin pada pasien COVID-19 tidak ada satupun yang menunjukkan kemanjuran terapi antivirus.

5.2. Obat Tradisional

Tabel 5.2.2.

Hasil analisis efek penggunaan Lianhua qingwen capsule (LHQG), Diammonium glycyrrhizinate, Jinhua gingga granule, Toujie quwen granule, Lianhua qingke dan Reyanning

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
(Du <i>et al.</i> , 2021)	1.052/12	China	SR/MA	1.393	43-53	N/A	parameter CT paru	[RR = 1,26, 95% CI (1,15- 1,38), P<0,00001]
							Tingkat kesembuhan klinis dari TCM yang dikombinasikan dengan terapi konvensional dalam pengobatan COVID-19 ringan hingga sedang lebih baik dibandingkan dengan terapi konvensional	RR = 1.26, 95% CI (1.16- 1.38) P<0.00001]
							Tingkat konversi ke kasus parah skor gejala TCM demam	MD = -0.62, 95% CI (- 0.79, -0.45), P< 0.00001]
							Kasus batuk	MD = -1.07, 95% CI (- 1.29, -0.85), P<0.00001]
							Skor gejala TCM	[MD = -

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							kelelahan[0.66, 95%CI (-1.05, -0.28), P= 0.0007]
							Jumlah WBC secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan terapi konvensional	MD = 0.38, 95%CI (0.31-0.44)) P<0.00001].
(Jin <i>et al.</i> , 2020)	67/5	China	MA	598	N/A	N/A	Lianhua Qingke memiliki probabilitas tertinggi sebagai intervensi yang paling manjur secara klinis, dengan kurva peringkat kumulatif (SUCRA) permukaan di bawah 85,7	surface under the cumulative ranking (SUCRA) curve dibawah 85.7
(L. P. Zhou <i>et al.</i> , 2021)	2.181/10	China	SR/MA	1.285	N/A	N/A	WM dengan pengobatan tambahan oleh TCM telah meningkatkan angka kesembuhan	RR=1,15 95 CI (1,04–1,26)
							Meredakan batuk	RR= 1,32 95% CI (1,15–1,52)
							Meningkatkan CT foto thorax	RR=1,23 95% CI (1,11–1,37)
							Mengurangi jumlah kasus yang mengalami transisi dari kondisi sedang ke parah	RR=0,58 95% CI (0,43–0,77)
Sun <i>et al.</i> , 2020	58/7	China	SR/MA	1.079	44-56	N/A	CPM oral yang dikombinasikan dengan terapi barat konvensional meningkatkan angka	RR = 1.20, 95 % CI (1.04–1.38)
							Melibatkan LHQW dan TJQW), mengurangi tingkat kesembuhan	RR = 0,50, 95 % CI (0,29 – 0,85)
							Tambahan CPM oral memperpendek	N/A

Author, year	N/ n	Study Country	Study Design	number of patients	Age (year)	Comorbidity	Result	OR/RR
							durasi demam, batuk dan kelelahan, meningkatkan tingkat pemulihan batuk dan kelelahan, dan meningkatkan tingkat perbaikan dan pemulihan	
							CM tidak meningkatkan kejadian efek samping	RR = 1.17, 95% CI [0.39,3.52]
(Liang <i>et al.</i> , 2021)	716/7	China	SR/MR	681	N/A	N/A	CM yang dikombinasikan dengan pengobatan konvensional secara signifikan meningkatkan kemanjuran klinis	RR = 1.21, 95% CI [1.08,1.36]
							secara signifikan meningkatkan tingkat konversi negatif asam nukleat virus	RR = 1.49, 95% CI [1.13,1.97]
							CM juga secara nyata mengurangi peradangan paru	RR = 1.27, 95% CI [1.12,1.44]
							Meningkatkan fungsi kekebalan tubuh (WBC, MD= 0.92, 95% CI [0.07,1.76]; LYM, MD= 0.33, 95% CI [0,08,0,57]; LYM%, MD= 2,90, 95% CI [2,09,3,71]; CRP, MD=-12,66, 95% CI [-24,40, -0,92])	(WBC, MD= 0.92, 95% CI [0.07,1.76]; LYM, MD= 0.33, 95% CI [0,08,0,57]; LYM%, MD= 2,90, 95% CI [2,09,3,71]; CRP, MD=-12,66, 95% CI [-24,40, -0,92])
							CM tidak meningkatkan efek samping	RR = 1.17, 95% CI [0.39,3.52]

Hasil pencarian artikel mengenai obat tradisional dalam pengobatan COVID-19 hanya didominasi oleh negara China sedangkan negara lainnya tidak menggunakan obat tradisional dalam penanganan pasien COVID-19. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh karena China memiliki pengalaman yang lebih baik dalam menghadapi penyakit COVID-19 mengingat penyakit ini pertama sekali terjadi di China.

Obat tradisional yang digunakan di China atau yang sering disebut *Tradisional China Medicine* (TCM) penggunaannya dikombinasi dengan obat konvensional. Beberapa TCM yang digunakan yaitu Lianhua qingwen capsule (LHQG), Diammonium glycyrrhizinate, Jinhua ginggan granule, Toujie quwen granule, Lianhua qingke dan Reyanning. Sebanyak 5 artikel yang mengulas tentang TCM masuk kedalam kriteria inklusi dan melibatkan sebanyak 5.036 orang pasien.

Studi *systematic review* dan *meta analysis* yang mengulas tentang LHQG melibatkan sebanyak 3 studi dan 3.276 pasien. Studi dari (Du *et al.*, 2021) yang mempelajari intervensi Jinhua qinggan granule, Toujie quwen granule, Jinyinhua oral liquid, Lianhua Qingwen capsule, Maxing xuanfei jiedu decoction, Lianhua qingke granule, Reyanning mixture yang dikombinasi dengan obat konvensional mengungkapkan bahwa TCM yang dikombinasikan dengan terapi konvensional dalam pengobatan COVID-19 ringan hingga sedang lebih baik dibandingkan dengan terapi konvensional. Tingkat konversi ke kasus parah [RR = 0.48, 95%CI (0.32, 0.73), P= 0.0005], kasus batuk [RR = 1.43, 95%CI (1.16, 1.75), P= 0.0006] dan Jumlah WBC secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan terapi konvensional [MD = 0.38, 95%CI (0.31, 0.44), P<0.00001].

Studi lainnya dari (Jin *et al.*, 2020) yang melibatkan 598 kasus menunjukkan bahwa empat jenis pengobatan terpadu Tiongkok dan konvensional (perawatan simptomatik dan suportif dengan Qingfei Touxie Fuzheng, Lianhua Qingke, dan Xuebijing) secara signifikan lebih unggul ($P < 0,05$) dibandingkan perawatan simptomatik dan suportif saja, kecuali perawatan simptomatik dan suportif dengan Lianhua Qingwen. Lianhua qingwen yang dikombinasi perawatan simptomatik dan suportif dengan Lianhua qingke memiliki probabilitas tertinggi sebagai intervensi yang paling manjur secara klinis, dengan kurva peringkat kumulatif (SUCRA) permukaan di bawah 85,7.

Hasil penelitian lainnya dari (L. P. Zhou *et al.*, 2021) yang mengungkapkan bahwa pengobatan konvensional yang dikombinasikan dengan pengobatan tambahan oleh TCM telah meningkatkan angka kesembuhan (rasio risiko [RR] 1,15 [95% CI (1,04–1,26)], meredakan batuk (RR 1,32 [95% CI 1,15–1,52]), meningkatkan CT *chest* (RR 1,23 [95% CI 1,11–1,37]). Penelitian yang melibatkan sepuluh RCT dengan total 1.285 pasien ini juga menunjukkan kombinasi obat konvensional dan TCM mengurangi jumlah kasus yang mengalami transisi dari kondisi sedang ke parah (RR 0,58 [95% CI 0,43–0,77]).

Studi dari (Du *et al.*, 2021) mengungkapkan bahwa TCM yang dikombinasikan dengan terapi konvensional sangat efektif dan aman dalam pengobatan COVID-19 ringan hingga sedang, meningkatkan angka kesembuhan klinis, gejala klinis utama, klinis laboratorium, dan mengurangi tingkat konversi ke kasus yang parah. Namun, sulit untuk melakukan uji klinis double-blind disebabkan

oleh karena COVID-19 yang muncul secara mendadak, menyebabkan metodologi yang tidak memadai dalam uji coba terkait yang ada.

Penelitian dari (Liang *et al.*, 2021) menunjukkan bahwa penggunaan TJQW dan LHQG mungkin tidak meningkatkan risiko efek samping, tetapi JHQG dapat menyebabkan diare ringan pada pasien. Maka dibutuhkan dikonfirmasi lebih lanjut dengan uji klinis yang dirancang dengan baik dengan ukuran sampel yang memadai. Hasil penelitian yang senada juga dikemukakan oleh (A. Y. Fan *et al.*, 2020) bahwa berdasarkan tinjauan sistematis dan meta-analisis, sangat jelas bahwa menambahkan TCM mampu menurunkan tingkat *C-Reactive Protein (CRP)* penanda peradangan dan mempercepat penyerapan lesi infeksi paru-paru. Bahkan menurut penelitian ini, TCM sebagai terapi kombinasi dapat menurunkan tingkat kematian dan telah direkomendasikan dan dimasukkan dalam pedoman sementara untuk pengobatan COVID-19 oleh pejabat Tiongkok. Untuk negara-negara di mana TCM belum diatur atau disetujui sebagai salah satu jenis obat atau terapi, TCM di atas harus digunakan bersama dengan perawatan medis konvensional untuk pasien COVID-19.

Rekomendasi positif akan TCM untuk pengobatan COVID-19 juga dikemukakan oleh (Jin *et al.*, 2020) bahwa dari 5 publikasi yang memenuhi syarat inklusi dan melibatkan 598 kasus dimasukkan dalam penelitian, dan hasilnya menunjukkan bahwa empat jenis pengobatan Cina dan Barat yang terintegrasi (perawatan simptomatik dan suportif dengan Qingfei Touxie Fuzheng, Lianhua Qingke, dan Xuebijing) secara signifikan lebih unggul ($P < 0,05$) dibandingkan perawatan simptomatik dan suportif saja, kecuali untuk perawatan simptomatik dan

suportif dengan Lianhua Qingwen. Kombinasi perawatan simptomatik dan suportif dengan Lianhua Qingke memiliki kemungkinan tertinggi menjadi intervensi yang paling manjur secara klinis. Lianhua Qingke adalah pilihan terbaik di antara empat obat China dan Barat terintegrasi yang dipertimbangkan untuk pengobatan COVID-19.

Penelitian lainnya yang mereview sebanyaksepuluh RCT dan melibatkan 1,285 pasien mengemukakan bahwa TCM mungkin merupakan pengobatan tambahan yang efektif untuk pasien COVID-19, yang akan membantu memperbaiki gejala utama dan mengurangi perkembangan penyakit (L. P. Zhou *et al.*, 2021). Data ini didukung oleh hasil penelitian dari (Sun *et al.*, 2020) dari 7 studi yang melibatkan 681 pasien, bahwa TCM dikombinasikan dengan pengobatan konvensional secara signifikan meningkatkan kemanjuran klinis (RR = 1,21, 95% CI [1,08,1,36]), dan secara signifikan meningkatkan tingkat konversi negatif asam nukleat virus (RR = 1,49, 95 % CI [1.13,1.97]). TCM juga mengurangi inflamasi paru (RR = 1,27, 95% CI [1.12,1.44]), dan meningkatkan fungsi imun pasien (WBC, MD= 0.92, 95% CI [0.07,1.76]; LYM, MD= 0.33, 95% CI [0.08,0.57]; LYM%, MD= 2.90, 95% CI [2.09,3.71]; CRP, MD=-12.66, 95% CI [-24.40, 0.92]). Sementara itu, TCM tidak meningkatkan kejadian efek samping (RR = 1,17, 95% CI [0,39,3.52]) dan menunjukkan kemanjuran dan keamanan klinis pada pasien COVID-19 yang menderita pneumonia COVID-19 dan meningkatkan tingkat kesembuhan.

BAB VI

PEMBAHASAN

Berdasarkan data yang diperoleh terdapat 135 artikel *systematic review* *meta analysis* terdapat 17 jenis obat konvensional yang digunakan dalam perawatan dan pengobatan pasien COVID-19. Obat-obatan konvensional tersebut adalah Statin, Sofosbuvir/daclatasvir, Aspirin, Colchine, Melatonin, Aspirin, Anakinra, Oseltamivir, Oseltamivir, Umifenovir (Arbidol), Intravenous Immunoglobulin g (IVIg), Ribavirin, Azitromisin, Interferon (IFN) α dan β , Favipiravir, Interleukin-6 (Tocilizumab, Sarilumab, dan Siltuximab) dan Lopinavir/Ritonavir. Sedangkan obat-obatan tradisional yang dibahas pada *umbrella review* ini adalah Lianhua Qingwen Capsule (LHQG), Jinhua Qinggan granule (JHQG), Toujie Quwen granule, Jinyinhua oral liquid, Maxing Xuanfei Jiedu Decoction, Lianhua Qingke granule, Reyanning mixture, Jiawei Dayuan Decoction dan diammonium glycyrrhizinate yang seluruhnya disebut TCM.

6.1. Obat Konvensional

6.1.1. Statin

Pembahasan mengenai Statin mengupas tiga artikel *systematic review* dan *meta analysis* yang melibatkan lebih 220.705 pasien yang umur terendah 44,9 tahun dan yang paling tinggi adalah 70,9 tahun dengan komorbid dominan adalah hipertensi, diabetes dan penyakit Cardiovascular dan hampir 30% pengguna statin adalah pasien yang memiliki riwayat penyakit Cardiovascular (Kollias *et al.*, 2021). Statin tidak terkait dengan kematian pada COVID-19 bahkan dihubungkan dengan penurunan angka kematian pada pasien COVID-19 (Kollias *et al.*, 2021; Diaz-

Arocutipa *et al.*, 2021; K. S. Wu *et al.*, 2021). Namun, tidak membahas secara detail efek samping pada pasien COVID-19 yang diobati dengan Statin.

6.1.2. Sofosbuvir/daclatasvir

Hanya satu artikel *systematic review* yang masuk kedalam kriteria inklusi tentang Sofosbuvir/daclatasvir. Studi (Simmons *et al.*, 2021) mereview 3 artikel dan melibatkan sebanyak 176 orang pasien COVID-19, dimana pemulihan klinis 14 hari lebih tinggi pada kelompok sofosbuvir/daclatasvir dibandingkan dengan kelompok kontrol [RR = 1,34 (95% CI = 1,05-1,71), P = 0,020]. Data penyebab kematian 5/92 (5%) pada kelompok sofosbuvir/daclatasvir dan 17/84 (20%) pada kelompok kontrol meninggal saat terdaftar dalam uji coba. Risiko gabungan dari semua penyebab kematian secara signifikan lebih rendah pada kelompok sofosbuvir/daclatasvir dibandingkan dengan kelompok kontrol [RR=0,31 (95% CI = 0,12-0,78), P=0,013, I²=0%. Namun, ukuran sampel untuk analisis relatif kecil, salah satu uji coba tidak dilakukan secara acak.

6.3. Colchine

Sebanyak lima studi *systematic review* dimasukkan dalam penelitian ini dan melibatkan lebih dari 15.000 pasien COVID-19. Usia rata-rata umur pasien yang dirawat di rumah sakit adalah sekitar 55 tahun hingga 64 tahun. Analisis yang dikumpulkan menunjukkan bahwa Colchicine dikaitkan dengan kematian yang lebih rendah pada pasien dengan COVID-19 (Nawangsih *et al.*, 2021; Hariyanto *et al.*, 2021; Elshafei *et al.*, 2021; Vrachatis *et al.*, 2021; Golpour *et al.*, 2021). Pemberian Colchicine juga dikaitkan dengan peningkatan hasil yang baik pada pasien COVID-19

(Mikolajewska *et al.*, 2021; Hariyanto *et al.*, 2021). Tidak ada bukti pasti tentang efek Colchine dibandingkan dengan placebo (Mikolajewska *et al.*, 2021).

6.4. Aspirin

Pembahasan mengenai pengobatan pasien COVID-19 melibatkan dua studi *systematic review* dan *metaanalysis* serta melibatkan sekitar 70.689 orang pasien COVID-19. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan aspirin dosis rendah secara independen terkait dengan penurunan mortalitas (RR=0,46) dengan derajat kepercayaan 95% (0,35-0,61), $P < 0,001$ (Martha *et al.*, 2021). Penelitian lainnya menunjukkan kematian yang lebih rendah pada pasien COVID-19 dalam kelompok aspirin dibandingkan dengan kelompok non-aspirin, Odd Rasio (OR) = 0,70 (0,63,- 0,77) (Srivastava & Kumar, 2021).

6.5. Anakinra

Salah satu penelitian tentang obat Anakinra yang melibatkan 22.050 pasien menunjukkan bahwa tidak cukup bukti mengenai kemanjuran Anakinra pada COVID-19, dibutuhkan lebih banyak penelitian lagi untuk mengetahui kemanjuran penggunaan Anakinra pada pasien COVID-19 (Khan *et al.*, 2021). Namun, penelitian lainnya (Pasin *et al.*, 2021) menunjukkan bahwa tingkat mortalitas pada keseluruhan pasien yang diobati dengan Anakinra secara signifikan lebih rendah daripada mortalitas pada kelompok kontrol serta memiliki risiko kebutuhan akan penggunaan ventilator yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan control. Akan tetapi jumlah pasien COVID-19 yang terlibat lebih sedikit.

6.6. Oseltamivir

sebuah studi *systematic review* yang meneliti sebanyak lima RCT pada 439 pasien dan tujuh belas kasus yang melibatkan 1.656 pasien, ditemukan data bahwa Oseltamivir dapat menghambat enzim neuraminidase, yang diekspresikan pada permukaan virus, namun Oseltamivir tidak menunjukkan kemanjuran terapi antivirus COVID-19 (Perveen *et al.*, 2020).

6.7. Umifenovir (Arbidol)

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan Arbidol tidak efektif dan tidak ada efek terapeutik yang luar biasa yang diamati (Amani *et al.*, 2021; Song *et al.*, 2021). Penggunaan Arbidol juga dikaitkan dengan efek samping yang tinggi (Amani *et al.*, 2021) dan kemungkinan menyebabkan diare atau penurunan nafsu makan (W. Liu *et al.*, 2020).

6.8. Intravenous Immunoglobulin g (IVIg)

Penelitian dari (Song *et al.*, 2020) menunjukkan Imunoglobulin Intravena (IVIg) tidak menunjukkan keamanan dan kemanjuran apapun serta tidak direkomendasikan untuk pengobatan COVID-19. Namun, penelitian yang dikemukakan oleh (Xiang *et al.*, 2021) bahwa IVIg telah menunjukkan kemanjuran klinis pada pasien sakit kritis dengan COVID-19 dan kemungkinan ada hubungan antara kemanjuran IVIg dan tingkat keparahan penyakit COVID-19 walaupun tidak signifikan.

6.9. Ribavirin

Dibandingkan dengan pengobatan kontrol, intervensi anti-virus dengan Ribavirin secara signifikan mengurangi kematian (Zhong *et al.*, 2020; W. Liu *et al.*,

2020). Namun penelitian yang dikemukakan oleh (Perveen *et al.*, 2020) menunjukkan hasil sebaliknya yaitu tidak ada bukti yang menunjukkan kemanjuran terapi Ribavirin sebagai antivirus. Penggunaan Ribavirin sendiri memiliki tingkat keamanan yang tidak baik, menyebabkan lebih banyak bradikardia, anemia, transaminitis dan penurunan haemoglobin (Zhong *et al.*, 2020; W. Liu *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2021).

6.10. Azitromisin

Azitromisin tidak memiliki manfaat apapun dalam pengobatan COVID-19 (Siemieniuk *et al.*, 2020; Ghazy *et al.*, 2020). Bahkan angka mortalitas pada kelompok Hydrochloroquin + Azitromisin secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pada kelompok kontrol dan durasi rawat inap di rumah sakit dalam lebih pendek pada kelompok kontrol dibandingkan dengan kelompok Azitromisin (Ghazy *et al.*, 2020).

6.11. Interferon (IFN)

Tingkat mortalitas rata-rata sebesar 6,195% dan 18,02% pada kelompok intervensi IFN- β dan kontrol (Nakhlband *et al.*, 2021). Hasil penelitian lainnya dari (Juul *et al.*, 2021) mengungkapkan bahwa tidak ada bukti yang signifikan Interferon β menurunkan tingkat mortalitas pada pasien COVID-19 (RR 0.75; 95% CI 0.30 - 1.88; $p = 0.54$), namun *virus clearance* terjadi lebih lebih singkat (MD 4,6 hari).

6.12. Favipiravir

Tidak ada bukti bahwa Favipiravir dapat menurunkan tingkat mortalitas atau penggunaan ventilasi mekanis di antara pasien COVID-19 baik pada tingkat sedang dan parah (Özlüsen *et al.*, 2021). Secara keseluruhan, Favipiravir mungkin tidak

memberikan efek menguntungkan yang signifikan dalam menurunkan angka mortalitas pada kelompok umum pasien dengan COVID-19 ringan hingga sedang (Hassanipour *et al.*, 2021). Tidak ditemukan bukti kuat bahwa penggunaan Favipiravir dapat menyebabkan efek samping diare (W. Liu *et al.*, 2020).

6.13. Interleukin-6 (tocilizumab, sarilumab, dan siltuximab)

Sejumlah efek samping seperti neutropenia, peningkatan enzim hati, dan perubahan lipid telah dilaporkan pada pemakaian Tocilizumab dan tidak direkomendasi pada pasien dengan gagal hati atau ginjal yang parah (Siemieniuk *et al.*, 2020). Penelitian lainnya mengungkapkan bahwa efek samping yang umum dari siltuximab adalah sitopenia, ineksi dan reaksi hipersensitivitas, 33% pasien mengalami perbaikan klinis 43% tetap stabil dan 24% memburuk (Song *et al.*, 2021). Namun, penelitian dari Interleukin-6 dapat mengurangi tingkat mortalitas (Tharmarajah *et al.*, 2021). Namun beberapa penelitian lainnya mengungkapkan bahwa secara umum, obat-obatan golongan Interleukin-6 menunjukkan profil keamanan yang baik bahkan dikaitkan dengan penurunan angka mortalitas pada pasien COVID-19 (Tharmarajah *et al.*, 2021), termasuk Tocilizumab (Alkofide *et al.*, 2021; Avni *et al.*, 2021; Berardicurti *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2021; Kyriakopoulos *et al.*, 2021; Nugroho *et al.*, 2021; Rubio-Rivas *et al.*, 2021; Sarfraz *et al.*, 2021), dan secara klinis ditoleransi dengan baik oleh pasien ketika dirawat.

6.14. Lopinavir/ritonavir

Lopinavir-ritonavir tampaknya tidak memiliki manfaat penting dan mempunyai dampak buruk terhadap COVID-19 (Siemieniuk *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2021). Bahkan Lopinavir/ritonavir dengan ribavirin dan kortikosteroid tidak

menunjukkan manfaat menurunkan angka mortalitas serta Lopinavir/ritonavir dinyatakan tidak efektif dalam menurunkan viral load SARS-CoV-2 (Zhong *et al.*, 2020). Namun penelitian (Fragkou *et al.*, 2020) mengungkapkan bahwa Lopinavir-ritonavir secara signifikan mengurangi dampak buruk termasuk penurunan angka kematian.

6.15. Remdesivir

Hasil penelitian dari (Shrestha *et al.*, 2021) mengungkapkan bahwa Remdesivir dapat mengurangi angka mortalitas walaupun tidak signifikan. Namun, hasil penelitian ini bertolak belakang dengan penelitian yang dilakukan oleh (Juul *et al.*, 2021; Kaka *et al.*, 2021; Singh *et al.*, 2021) yang mengungkapkan bahwa tidak ada penurunan angka kematian pada pasien yang menerima pengobatan Remdesivir. Bahkan Remdesivir tidak menunjukkan efek menguntungkan dan perbaikan klinis terhadap pasien COVID-19 (Juul *et al.*, 2021; Okoli *et al.*, 2021). Namun hasil penelitian dari (Yokoyama *et al.*, 2020) menunjukkan bahwa 4 uji coba terkontrol secara acak menunjukkan bahwa tingkat perbaikan klinis secara signifikan lebih tinggi pada kelompok remdesivir hari ke-5 dan kelompok remdesivir hari ke-10 dibandingkan dengan kelompok perawatan standar.

6.2. Obat Tradisional

6.2.1. Lianhua Qingwen capsule (LHQG), Jinhua Qinggan granule (JHQG), Toujie Quwen granule, Jinyinhua oral liquid, Lianhua Qingke granule, Reyanning mixture, Diammonium glycyrrhizinate.

Semua artikel yang masuk kedalam kriteria inklusi merupakan TCM. Hal ini mungkin disebabkan oleh karena negara China yang merupakan negara pertama

sekali melaporkan penyebaran COVID-19 memiliki lebih banyak waktu dan pengalaman dalam pengobatan COVID-19 dibandingkan negara lainnya. Penggunaan TCM untuk pengobatan pasien COVID-19 ini dilakukan dengan menambahkan obat antiviral konvensional lainnya.

TCM oral yang dikombinasikan dengan obat konvensional meningkatkan angka kesembuhan, memperpendek durasi demam, batuk dan kelelahan, meningkatkan tingkat pemulihan batuk dan kelelahan serta meningkatkan tingkat perbaikan dan pemulihan (Sun *et al.*, 2020; Du *et al.*, 2021; L. P. Zhou *et al.*, 2021). TCM Jinhua qinggan granule, Toujie quwen granule, Jinyinhua oral liquid, Lianhua Qingwen capsule, Maxing xuanfei jiedu decoction, Lianhua qingke granule, Reyanning mixture yang dikombinasi dengan obat konvensional dalam pengobatan COVID-19 ringan hingga sedang lebih baik dibandingkan dengan terapi konvensional saja, dengan tingkat konversi ke kasus parah (Du *et al.*, 2021). Hanya JHQG yang memiliki efek samping diare ringan pada pasien (Liang *et al.*, 2021).

Hasil penelitian dari (Jin *et al.*, 2020) mengungkapkan bahwa empat jenis pengobatan terpadu Tiongkok dan konvensional dengan Qingfei Touxie Fuzheng, Lianhua Qingke, dan Xuebijing secara signifikan lebih unggul dibandingkan perawatan simptomatik dan suportif saja, kecuali perawatan simptomatik dan suportif dengan Lianhua Qingwen. Serta Lianhua qingwen yang dikombinasi perawatan simptomatik dan suportif dengan Lianhua qingke memiliki probabilitas tertinggi sebagai intervensi yang paling manjur secara klinis.

6.3. Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini masih memiliki banyak kekurangan, terutama pada referensi yang terbatas karena banyak artikel yang ditemukan belum melampirkan hasil penelitiannya dengan lengkap. Faktor waktu yang terbatas juga berkontribusi terhadap kekurangan artikel ini. Selain itu, pada pengobatan TCM tidak mencantumkan kadar obat secara detail yang diberikan pada pasien COVID-19.

BAB VII

PENUTUP

7.1. Kesimpulan

Obat konvensional memiliki tingkat keamanan dan kemanjuran yang bervariasi pada pengobatan pasien COVID-19. Statin, Colchicine, Aspirin dan Siltuximab dikaitkan dengan penurunan risiko mortalitas pada pasien COVID-19 namun siltuximab memiliki efek samping sitopenia, ineksi dan reaksi hipersensitivitas. Begitu juga dengan Remdesivir yang dapat menurunkan tingkat kematian namun memiliki efek samping diare. Bahkan Ribavirin memiliki tingkat efek samping yang Bradikardia berat pada pasien COVID-19. Sofosbuvir/daclatasvir meningkatkan kelangsungan hidup dan pemulihan klinis pada pasien dengan COVID-19 sedang hingga parah. Lopinavir/ritonavir Secara signifikan mengurangi dampak buruk, termasuk kematian. Intravenous Immunoglobulin g (IVIg) tidak menunjukkan keamanan dan kemanjuran apapun/ dapat menurunkan mortalitas dibandingkan dengan kelompok control. Anakinra, Oseltamivir, Umifenovir, Azitromisin, Interferon beta, Favipiravir tidak efektif dan tidak memiliki manfaat yang signifikan dalam menurunkan tingkan mortalitas pada pengobatan COVID-19.

Sedangkan pengobatan tradisional TCM menunjukkan hasil yang sangat baik dan memberikan efek kemanjuran dan keamanan yang baik. Pengobatan TCM dikombinasikan dengan obat konvensional dapat meningkatkan angka kesembuhan klinis utama, klinislaboratorium dan mengurangi jumlah kasus parah. Hanya TCM Jinhua Qinggan granule (JHQG) yang memiliki efek samping berupa diare ringan. Namun, TCM tidak mencantumkan kadar obat yang diberikan kepada pasien.

7.2. Saran

1. Bagi masyarakat agar selalu mematuhi protokol kesehatan untuk mencegah penyebaran COVID-19.
2. Bagi pasien COVID-19 supaya mengikuti anjuran minum obat sesuai dengan petunjuk dokter
3. Kepada petugas kesehatan agar selalu mempertimbangkan pilihan terbaik terhadap tindakan pengobatan pasien COVID-19 dengan memberikan obat yang memiliki risiko rendah namun memiliki tingkat kemanjuran yang tinggi.
4. Institusi kesehatan masyarakat agar dapat menyediakan obat-obat anti viral yang aman dan manjur untuk pengobatan pasien COVID-19
5. Kepada peneliti lain untuk dapat melanjutkan penelitian ini agar menghasilkan rekomendasi obat terbaik untuk pengobatan COVID-19 dimasa yang akan datang.

7.3. Jadwal Penelitian

TABEL JADWAL PENELITIAN TESIS

No	Keterangan	WAKTU PELAKSANAAN KEGIATAN																							
		Bulan Agust Minggu Ke-				Bulan Sep Minggu Ke-				Bulan Okt Minggu Ke-				Bulan Nov Minggu Ke-				Bulan Des Minggu Ke-				Bulan Des Minggu Ke-			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1	Pengajuan proposal		■	■	■	■	■	■	■	■	■														
2	Penyusunan pra proposal										■	■													
3	Seminar proposal																								
4	Perbaikan proposal																								
5	Penelitian																								
6	Pengolahan data																								
7	Penyusunan tesis																								
8	Seminar progres																								
9	Perbaikan tesis																								
10	Sidang tesis																								
11	Perbaikan tesis																								

Judul Penelitian: *Umbrella Review* Komparasi Efikasi Keamanan Obat Konvensional dan Tradisional untuk Pengobatan Pasien COVID-19.

Banda Aceh,

2022

(BUKHARI)

DAFTAR PUSTAKA

- Abebe E.C., Dejenie T.A., Shiferaw M.Y. & Malik T., **The newly emerged COVID-19 disease: a systemic review**, *Virology*, 2020;17(1):96.
- Alkofide H., Almohaizeie A., Almuhaeni S., Alotaibi B. & Alkharfy K.M., **Tocilizumab and Systemic Corticosteroids in the Management of Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis**, *Int J Infect Dis*, 2021;110:320-329.
- Amani B., Amani B., Zareei S. & Zareei M., **Efficacy and safety of arbidol (umifenovir) in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis**, *Immun Inflamm Dis*, 2021;9(4):1197-1208.
- Aviani J.K., Halim D., Soeroto A.Y., ATCMad T.H. & Djuwantono T., **Current views on the potentials of convalescent plasma therapy (CPT) as Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment: A systematic review and meta-analysis based on recent studies and previous respiratory pandemics**, *Rev Med Virol*, 2021;31(6):e2225.
- Avni T., Leibovici L., Cohen I., Atamna A., Guz D., Paul M., *et al.*, **Tocilizumab in the treatment of COVID-19-a meta-analysis**, *Qjm*, 2021;114(8):577-586.
- Banakar M., Bagheri Lankarani K., Jafarpour D., Moayedi S., Banakar M.H. & MohammadSadeghi A., **COVID-19 transmission risk and protective protocols in dentistry: a systematic review**, *BMC Oral Health*, 2020;20(1):275.
- Berardicurti O., Ruscitti P., Ursini F., D'Andrea S., Ciaffi J., Meliconi R., *et al.*, **Mortality in tocilizumab-treated patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis**, *Clin Exp Rheumatol*, 2020;38(6):1247-1254.
- Bhowmick S., Dang A., Vallish B.N. & Dang S., **Safety and Efficacy of Ivermectin and Doxycycline Monotherapy and in Combination in the Treatment of COVID-19: A Scoping Review**, *Drug Saf*, 2021;44(6):635-644.
- Bianco F., Incollingo P., Grossi U. & Gallo G., **Preventing transmission among operating room staff during COVID-19 pandemic: the role of the Aerosol Box and other personal protective equipment**, *Updates Surg*, 2020:1-4.
- Biswas A., Bhattacharjee U., Chakrabarti A.K., Tewari D.N., Banu H. & Dutta S., **Emergence of Novel Coronavirus and COVID-19: whether to stay or die out?**, *Crit Rev Microbiol*, 2020;46(2):182-193.
- Bryant A., Lawrie T.A., Dowswell T., Fordham E.J., Mitchell S., Hill S.R. & Tham T.C., **Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19 Infection: A Systematic Review, Meta-analysis, and Trial Sequential Analysis to Inform Clinical Guidelines**, *Am J Ther*, 2021;28(4):e434-e460.

- Casey-Bryars M., Griffin J., McAloon C., Byrne A., Madden J., Mc Evoy D., *et al.*, **Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2 infection: a secondary analysis using published data**, *BMJ Open*, 2021;11(6):e041240.
- Chang T.H., Chen Y.C., Chen W.Y., Chen C.Y., Hsu W.Y., Chou Y. & Chang Y.H., **Weight Gain Associated with COVID-19 Lockdown in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis**, *Nutrients*, 2021;13(10).
- Chaudhry M.W., Zubair S.M., Zubairi A.B.S. & Irfan M., **Role of ivermectin in patients hospitalized with COVID-19: a systematic review of literature**, *Adv Respir Med*, 2021;89(4):413-418.
- Chen C.X., Hu F., Wei J., Yuan L.T., Wen T.M., Gale R.P. & Liang Y., **Systematic review and meta-analysis of tocilizumab in persons with coronavirus disease-2019 (COVID-19)**, *Leukemia*, 2021;35(6):1661-1670.
- Chen D., Xu W., Lei Z., Huang Z., Liu J., Gao Z. & Peng L., **Recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA in COVID-19: A case report**, *Int J Infect Dis*, 2020;93:297-299.
- Comber L., E O.M., Drummond L., Carty P.G., Walsh K.A., De Gascun C.F., *et al.*, **Airborne transmission of SARS-CoV-2 via aerosols**, *Rev Med Virol*, 2021;31(3):e2184.
- Cucinotta D. & Vanelli M., **WHO Declares COVID-19 a Pandemic**, *Acta Biomed*, 2020;91(1):157-160.
- Cui X., Sun J., Minkove S.J., Li Y., Cooper D., Couse Z., *et al.*, **Effects of chloroquine or hydroxychloroquine treatment on non-SARS-CoV2 viral infections: A systematic review of clinical studies**, *Rev Med Virol*, 2021;31(6):e2228.
- Dadras O., Alinaghi S.A.S., Karimi A., MohsseniPour M., Barzegary A., Vahedi F., *et al.*, **Effects of COVID-19 prevention procedures on other common infections: a systematic review**, *Eur J Med Res*, 2021;26(1):67.
- Diaz-Arocutipa C., Melgar-Talavera B., Alvarado-Yarasca Á., Saravia-Bartra M.M., Cazorla P., Belzusarri I. & Hernandez A.V., **Statins reduce mortality in patients with COVID-19: an updated meta-analysis of 147 824 patients**, *Int J Infect Dis*, 2021;110:374-381.
- Du X., Shi L., Cao W., Zuo B. & Zhou A., **Add-on effect of Chinese herbal medicine in the treatment of mild to moderate COVID-19: A systematic review and meta-analysis**, *PLoS One*, 2021;16(8):e0256429.
- Elsawah H.K., Elsokary M.A., Elrazzaz M.G. & Elshafie A.H., **Hydroxychloroquine for treatment of nonsevere COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials**, *J Med Virol*, 2021;93(3):1265-1275.

- Elshafei M.N., El-Bardissy A., Khalil A., Danjuma M., Mubasher M., Abubeker I.Y. & Mohamed M.F.H., **Colchicine use might be associated with lower mortality in COVID-19 patients: A meta-analysis**, *Eur J Clin Invest*, 2021;51(9):e13645.
- Fan A.Y., Gu S. & Alemi S.F., **Chinese herbal medicine for COVID-19: Current evidence with systematic review and meta-analysis**, *J Integr Med*, 2020;18(5):385-394.
- Fan K.S., Ghani S.A., Machairas N., Lenti L., Fan K.H., Richardson D., *et al.*, **COVID-19 prevention and treatment information on the internet: a systematic analysis and quality assessment**, *BMJ Open*, 2020;10(9):e040487.
- Fouladi Dehaghi B., Ghodrati-Torbati A., Teimori G., Ibrahimi Ghavamabadi L. & Jamshidnezhad A., **Face masks vs. COVID-19: a systematic review**, *Invest Educ Enferm*, 2020;38(2).
- Fragkou P.C., Belhadi D., Peiffer-Smadja N., Moschopoulos C.D., Lescure F.X., Janocha H., *et al.*, **Review of trials currently testing treatment and prevention of COVID-19**, *Clin Microbiol Infect*, 2020;26(8):988-998.
- Gajewski A., Kośmider A., Nowacka A., Puk O. & Wiciński M., **Potential of herbal products in prevention and treatment of COVID-19. Literature review**, *Biomed Pharmacother*, 2021;143:112150.
- Gandhi M., Beyrer C. & Goosby E., **Masks Do More Than Protect Others During COVID-19: Reducing the Inoculum of SARS-CoV-2 to Protect the Wearer**, *J Gen Intern Med*, 2020;35(10):3063-3066.
- Gao Z., Xu Y., Sun C., Wang X., Guo Y., Qiu S. & Ma K., **A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19**, *J Microbiol Immunol Infect*, 2021;54(1):12-16.
- Gautret P., Lagier J.C., Parola P., Hoang V.T., Meddeb L., Mailhe M., *et al.*, **Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial**, *Int J Antimicrob Agents*, 2020;56(1):105949.
- Ghazy R.M., Almaghraby A., Shaaban R., Kamal A., Beshir H., Moursi A., *et al.*, **A systematic review and meta-analysis on chloroquine and hydroxychloroquine as monotherapy or combined with azithromycin in COVID-19 treatment**, *Sci Rep*, 2020;10(1):22139.
- Golpour M., Mousavi T., Alimohammadi M., Mosayebian A., Shiran M., Alizadeh Navaei R. & Rafiei A., **The effectiveness of Colchicine as an anti-inflammatory drug in the treatment of coronavirus disease 2019: Meta-analysis**, *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2021;35:20587384211031763.
- Guihot A., Litvinova E., Autran B., Debré P. & Vieillard V., **Cell-Mediated Immune Responses to COVID-19 Infection**, *Front Immunol*, 2020;11:1662.

- Han L., Wang Y., Hu K., Tang Z. & Song X., **The therapeutic efficacy of Huashi Baidu Formula combined with antiviral drugs in the treatment of COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis**, *Medicine (Baltimore)*, 2020;99(42):e22715.
- Hariyanto T.I., Halim D.A., Jodhinata C., Yanto T.A. & Kurniawan A., **Colchicine treatment can improve outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis**, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2021;48(6):823-830.
- Hassanipour S., Arab-Zozani M., Amani B., Heidarzad F., Fathalipour M. & Martinez-de-Hoyo R., **The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials**, *Sci Rep*, 2021;11(1):11022.
- Heidary F. & Gharebaghi R., **Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen**, *J Antibiot (Tokyo)*, 2020;73(9):593-602.
- Hu Z., Yang M. & Xie C., **Efficacy and safety of Lian-Hua Qing-Wen granule for COVID-2019: A protocol for systematic review and meta-analysis**, *Medicine (Baltimore)*, 2020;99(23):e20203.
- Ivan Hariyanto T. & Kurniawan A., **Tocilizumab administration is associated with the reduction in biomarkers of coronavirus disease 2019 infection**, *J Med Virol*, 2021;93(3):1832-1836.
- Jin L., Xu Y. & Yuan H., **Effects of four types of integrated Chinese and Western medicines for the treatment of COVID-19 in China: a network meta-analysis**, *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2020;66(6):771-777.
- Joseph B.A., Dibas M., Evanson K.W., Paranjape G., Vegivinti C.T.R., Selvan P.T., *et al.*, **Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir in the treatment of COVID-19: A systematic review**, *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2021;19(6):679-687.
- Juul S., Nielsen E.E., Feinberg J., Siddiqui F., Jørgensen C.K., Barot E., *et al.*, **Interventions for treatment of COVID-19: Second edition of a living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project)**, *PLoS One*, 2021;16(3):e0248132.
- Kaka A.S., MacDonald R., Greer N., Vela K., Duan-Porter W., Obley A. & Wilt T.J., **Major Update: Remdesivir for Adults With COVID-19 : A Living Systematic Review and Meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points**, *Ann Intern Med*, 2021;174(5):663-672.
- Kay J.K., Parsel S.M., Marsh J.J., McWhorter A.J. & Friedlander P.L., **Risk of SARS-CoV-2 Transmission During Flexible Laryngoscopy: A Systematic Review**, *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020;146(9):851-856.

- Khan F.A., Stewart I., Fabbri L., Moss S., Robinson K., Smyth A.R. & Jenkins G., **Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19**, *Thorax*, 2021;76(9):907-919.
- Kim M.S., An M.H., Kim W.J. & Hwang T.H., **Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis**, *PLoS Med*, 2020;17(12):e1003501.
- Kim Y.R. & Liu A., **Social distancing, trust and post-COVID-19 recovery**, *Tour Manag*, 2022;88:104416.
- Kinobe R.T. & Owens L., **A systematic review of experimental evidence for antiviral effects of ivermectin and an in silico analysis of ivermectin's possible mode of action against SARS-CoV-2**, *Fundam Clin Pharmacol*, 2021;35(2):260-276.
- Kitchenham B. & Charters S., **Guidelines for performing systematic literature reviews in software engineering**, 2007.
- Kollias A., Kyriakoulis K.G., Kyriakoulis I.G., Nitsotolis T., Poulakou G., Stergiou G.S. & Syrigos K., **Statin use and mortality in COVID-19 patients: Updated systematic review and meta-analysis**, *Atherosclerosis*, 2021;330:114-121.
- Kow C.S., Merchant H.A., Mustafa Z.U. & Hasan S.S., **The association between the use of ivermectin and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis**, *Pharmacol Rep*, 2021;73(5):1473-1479.
- Kumar S., Saurabh M.K., Narasimha V.L. & Maharshi V., **Efficacy of Interferon- β in Moderate-to-Severe Hospitalised Cases of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis**, *Clin Drug Investig*, 2021;41(12):1037-1046.
- Kumar Verma A., Kumar V., Singh S., Goswami B.C., Camps I., Sekar A., *et al.*, **Repurposing potential of Ayurvedic medicinal plants derived active principles against SARS-CoV-2 associated target proteins revealed by molecular docking, molecular dynamics and MM-PBSA studies**, *Biomed Pharmacother*, 2021;137:111356.
- Kyriakopoulos C., Ntritsos G., Gogali A., Milionis H., Evangelou E. & Kostikas K., **Tocilizumab administration for the treatment of hospitalized patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis**, *Respirology*, 2021;26(11):1027-1040.
- Lan S.H., Lai C.C., Huang H.T., Chang S.P., Lu L.C. & Hsueh P.R., **Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis**, *Int J Antimicrob Agents*, 2020;56(3):106103.
- Lee Y., Kirubarajan A., Patro N., Soon M.S., Doumouras A.G. & Hong D., **Impact of hospital lockdown secondary to COVID-19 and past pandemics on surgical practice: A living rapid systematic review**, *Am J Surg*, 2021;222(1):67-85.

- Li H., Liu S.M., Yu X.H., Tang S.L. & Tang C.K., **Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives**, *Int J Antimicrob Agents*, 2020;55(5):105951.
- Li Y., Zhang J., Li S., Li F., Zhao C., Li F., *et al.*, **Efficacy and safety of Reyaning mixture combined with conventional Western medicine for treating COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis**, *Medicine (Baltimore)*, 2021;100(3):e24169.
- Liang M., Gao L., Cheng C., Zhou Q., Uy J.P., Heiner K. & Sun C., **Efficacy of face mask in preventing respiratory virus transmission: A systematic review and meta-analysis**, *Travel Med Infect Dis*, 2020;36:101751.
- Liang S.B., Fang M., Liang C.H., Lan H.D., Shen C., Yan L.J., *et al.*, **Therapeutic effects and safety of oral Chinese patent medicine for COVID-19: A rapid systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials**, *Complement Ther Med*, 2021;60:102744.
- Lin W.T., Hung S.H., Lai C.C., Wang C.Y. & Chen C.H., **The effect of tocilizumab on COVID-19 patient mortality: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials**, *Int Immunopharmacol*, 2021;96:107602.
- Liu D., You Y., Chen Y. & Tang S., **Efficacy of integrative Traditional Chinese and Western medicine for the treatment of patients infected with 2019 novel coronavirus (COVID-19): A protocol for systematic review and meta analysis**, *Medicine (Baltimore)*, 2020;99(29):e20781.
- Liu W., Zhou P., Chen K., Ye Z., Liu F., Li X., *et al.*, **Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis**, *Cmaj*, 2020;192(27):E734-e744.
- Liu X., Li X., Sun T., Qin H., Zhou Y., Zou C., *et al.*, **East-West differences in clinical manifestations of COVID-19 patients: A systematic literature review and meta-analysis**, *J Med Virol*, 2021;93(5):2683-2693.
- Lotfinejad N., Peters A. & Pittet D., **Hand hygiene and the novel coronavirus pandemic: the role of healthcare workers**, *J Hosp Infect*, 2020;105(4):776-777.
- Luo H., Tang Q.L., Shang Y.X., Liang S.B., Yang M., Robinson N. & Liu J.P., **Can Chinese Medicine Be Used for Prevention of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)? A Review of Historical Classics, Research Evidence and Current Prevention Programs**, *Chin J Integr Med*, 2020;26(4):243-250.
- Mahroum N., Watad A., Bridgewood C., Mansour M., Nasr A., Hussein A., *et al.*, **Systematic Review and Meta-Analysis of Tocilizumab Therapy versus Standard of Care in over 15,000 COVID-19 Pneumonia Patients during the First Eight Months of the Pandemic**, *Int J Environ Res Public Health*, 2021;18(17).

- Manabe T., Kambayashi D., Akatsu H. & Kudo K., **Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis**, *BMC Infect Dis*, 2021;21(1):489.
- Martha J.W., Pranata R., Lim M.A., Wibowo A. & Akbar M.R., **Active prescription of low-dose aspirin during or prior to hospitalization and mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis of adjusted effect estimates**, *Int J Infect Dis*, 2021;108:6-12.
- Matthay M.A., Aldrich J.M. & Gotts J.E., **Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19**, *Lancet Respir Med*, 2020;8(5):433-434.
- Mikolajewska A., Fischer A.L., Piechotta V., Mueller A., Metzendorf M.I., Becker M., *et al.*, **Colchicine for the treatment of COVID-19**, *Cochrane Database Syst Rev*, 2021;10(10):Cd015045.
- Miller R. & Englund K., **Clinical presentation and course of COVID-19**, *Cleve Clin J Med*, 2020;87(7):384-388.
- Mornese Pinna S., Lupia T., Scabini S., Vita D., De Benedetto I., Gaviraghi A., *et al.*, **Monoclonal antibodies for the treatment of COVID-19 patients: An umbrella to overcome the storm?**, *Int Immunopharmacol*, 2021;101(Pt A):108200.
- Musa A., Pendi K., Hashemi A., Warbasse E., Kouyoumjian S., Yousif J., *et al.*, **Remdesivir for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review of the Literature**, *West J Emerg Med*, 2020;21(4):737-741.
- Nakhlband A., Fakhari A. & Azizi H., **Interferon-beta offers promising avenues to COVID-19 treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trial studies**, *Naunyn SChwabe Arch Pharmacol*, 2021;394(5):829-838.
- Nawangsih E.N., Kusmala Y.Y., Rakhmat, II, Handayani D.R., Juliastuti H., Wibowo A., *et al.*, **Colchicine and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression**, *Int Immunopharmacol*, 2021;96:107723.
- Nojomi M., Yassin Z., Keyvani H., Makiani M.J., Roham M., Laali A., *et al.*, **Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial**, *BMC Infect Dis*, 2020;20(1):954.
- Nugroho C.W., Suryantoro S.D., Yuliasih Y., Rosyid A.N., Asmarawati T.P., Andrianto L., *et al.*, **Optimal use of tocilizumab for severe and critical COVID-19: a systematic review and meta-analysis**, *F1000Res*, 2021;10:73.
- Okoli G.N., Rabbani R., Copstein L., Al-Juboori A., Askin N. & Abou-Setta A.M., **Remdesivir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review with meta-analysis**

and trial sequential analysis of randomized controlled trials, *Infect Dis (Lond)*, 2021;53(9):691-699.

Özlüßen B., Kozan Ş., Akcan R.E., Kalender M., Yaprak D., Peltek İ B., *et al.*, **Effectiveness of favipiravir in COVID-19: a live systematic review**, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2021;40(12):2575-2583.

Pasin L., Cavalli G., Navalesi P., Sella N., Landoni G., Yavorovskiy A.G., *et al.*, **Anakinra for patients with COVID-19: a meta-analysis of non-randomized cohort studies**, *Eur J Intern Med*, 2021;86:34-40.

Patel T.K., Patel P.B., Barvaliya M., Saurabh M.K., Bhalla H.L. & Khosla P.P., **Efficacy and safety of lopinavir-ritonavir in COVID-19: A systematic review of randomized controlled trials**, *J Infect Public Health*, 2021;14(6):740-748.

Perveen R.A., Nasir M., Talha K.A., Selina F. & Islam M.A., **Systematic review on current antiviral therapy in COVID-19 pandemic**, *Med J Malaysia*, 2020;75(6):710-716.

Piscoya A., Ng-Sueng L.F., Parra Del Riego A., Cerna-Viacava R., Pasupuleti V., Roman Y.M., *et al.*, **Efficacy and harms of remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis**, *PLoS One*, 2020;15(12):e0243705.

Popp M., Stegemann M., Metzendorf M.I., Gould S., Kranke P., Meybohm P., *et al.*, **Ivermectin for preventing and treating COVID-19**, *Cochrane Database Syst Rev*, 2021;7(7):Cd015017.

Qian M. & Jiang J., **COVID-19 and social distancing**, *Z Gesundh Wiss*, 2022;30(1):259-261.

Rakedzon S., Neuberger A., Domb A.J., Petersiel N. & Schwartz E., **From hydroxychloroquine to ivermectin: what are the anti-viral properties of anti-parasitic drugs to combat SARS-CoV-2?**, *J Travel Med*, 2021;28(2).

Ren X., Shi Y. & Li G., **Traditional Chinese medicine formula Xiaoqinglong decoction for cough caused by COVID-19: A protocol for a systematic review and meta-analysis**, *Medicine (Baltimore)*, 2020;99(48):e23261.

Rezaei S., Fatemi B., Karimi Majd Z., Minaei H., Peikanpour M., Anjidani N., *et al.*, **Efficacy and safety of Tocilizumab in severe and critical COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis**, *Expert Rev Clin Immunol*, 2021;17(5):499-511.

Rezagholizadeh A., Khiali S., Sarbakhsh P. & Entezari-Maleki T., **Remdesivir for treatment of COVID-19; an updated systematic review and meta-analysis**, *Eur J Pharmacol*, 2021;897:173926.

Roy S., Saha M., Dhar B., Pandit S. & Nasrin R., **Geospatial analysis of COVID-19 lockdown effects on air quality in the South and Southeast Asian region**, *Sci Total Environ*, 2021;756:144009.

- Rubio-Rivas M., Forero C.G., Mora-Luján J.M., Montero A., Formiga F., Homs N.A., *et al.*, **Beneficial and harmful outcomes of tocilizumab in severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis**, *Pharmacotherapy*, 2021;41(11):884-906.
- Sarfraz A., Sarfraz Z., Sarfraz M., Aftab H. & Pervaiz Z., **Tocilizumab and COVID-19: a meta-analysis of 2120 patients with severe disease and implications for clinical trial methodologies**, *Turk J Med Sci*, 2021;51(3):890-897.
- Selvaraj V., Khan M.S., Bavishi C., Dapaah-Afriyie K., Finn A., Lal A. & Mylonakis E., **Tocilizumab in Hospitalized Patients with COVID-19: A Meta Analysis of Randomized Controlled Trials**, *Lung*, 2021;199(3):239-248.
- Shrestha D.B., Budhathoki P., Khadka S., Shah P.B., Pokharel N. & Rashmi P., **Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis**, *Virology*, 2020;17(1):141.
- Shrestha D.B., Budhathoki P., Syed N.I., Rawal E., Raut S. & Khadka S., **Remdesivir: A potential game-changer or just a myth? A systematic review and meta-analysis**, *Life Sci*, 2021;264:118663.
- Shuto H., Komiya K., Yamasue M., Uchida S., Ogura T., Mukae H., *et al.*, **A systematic review of corticosteroid treatment for noncritically ill patients with COVID-19**, *Sci Rep*, 2020;10(1):20935.
- Siemieniuk R.A., Bartoszko J.J., Ge L., Zeraatkar D., Izcovich A., Kum E., *et al.*, **Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis**, *Bmj*, 2020;370:m2980.
- Simmons B., Wentzel H., Mobarak S., Eslami G., Sadeghi A., Ali Asgari A., *et al.*, **Sofosbuvir/daclatasvir regimens for the treatment of COVID-19: an individual patient data meta-analysis**, *J Antimicrob Chemother*, 2021;76(2):286-291.
- Şimşek-Yavuz S. & Komsuoğlu Çelikyurt F.I., **An update of anti-viral treatment of COVID-19**, *Turk J Med Sci*, 2021;51(Si-1):3372-3390.
- Şimşek Yavuz S. & Ünal S., **Antiviral treatment of COVID-19**, *Turk J Med Sci*, 2020;50(Si-1):611-619.
- Singh A.K., Singh A., Shaikh A., Singh R. & Misra A., **Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries**, *Diabetes Metab Syndr*, 2020;14(3):241-246.
- Singh S., Khera D., Chugh A., Khera P.S. & Chugh V.K., **Efficacy and safety of remdesivir in COVID-19 caused by SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis**, *BMJ Open*, 2021;11(6):e048416.

- Siswanto S., **Systematic review sebagai metode penelitian untuk mensintesis hasil-hasil penelitian (sebuah pengantar)**, *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, 2010;13(4):21312.
- Snow T.A.C., Saleem N., Ambler G., Nastouli E., Singer M. & Arulkumaran N., **Tocilizumab in COVID-19: a meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials**, *Intensive Care Med*, 2021;47(6):641-652.
- Solis-García Del Pozo J., Galindo M.F., Nava E. & Jordán J., **A systematic review on the efficacy and safety of IL-6 modulatory drugs in the treatment of COVID-19 patients**, *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020;24(13):7475-7484.
- Song L.G., Xie Q.X., Lao H.L. & Lv Z.Y., **Human coronaviruses and therapeutic drug discovery**, *Infect Dis Poverty*, 2021;10(1):28.
- Song Y., Zhang M., Yin L., Wang K., Zhou Y., Zhou M. & Lu Y., **COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2)**, *Int J Antimicrob Agents*, 2020;56(2):106080.
- Srivastava R. & Kumar A., **Use of aspirin in reduction of mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis**, *Int J Clin Pract*, 2021;75(11):e14515.
- Stasi C., Fallani S., Voller F. & Silvestri C., **Treatment for COVID-19: An overview**, *Eur J Pharmacol*, 2020;889:173644.
- Subpiramaniam S., **Outdoor disinfectant sprays for the prevention of COVID-19: Are they safe for the environment?**, *Sci Total Environ*, 2021;759:144289.
- Sun C.Y., Sun Y.L. & Li X.M., **The role of Chinese medicine in COVID-19 pneumonia: A systematic review and meta-analysis**, *Am J Emerg Med*, 2020;38(10):2153-2159.
- Tharmarajah E., Buazon A., Patel V., Hannah J.R., Adas M., Allen V.B., *et al.*, **IL-6 inhibition in the treatment of COVID-19: A meta-analysis and meta-regression**, *J Infect*, 2021;82(5):178-185.
- Tleyjeh I.M., Kashour Z., Riaz M., Hassett L., Veiga V.C. & Kashour T., **Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis, first update**, *Clin Microbiol Infect*, 2021;27(8):1076-1082.
- Vargas M., Servillo G. & Einav S., **Lopinavir/ritonavir for the treatment of SARS, MERS and COVID-19: a systematic review**, *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020;24(16):8592-8605.
- Vrachatis D.A., Giannopoulos G.V., Giotaki S.G., Raisakis K., Kossyvakis C., Iliodromitis K.E., *et al.*, **Impact of colchicine on mortality in patients with COVID-19: A meta-analysis**, *Hellenic J Cardiol*, 2021;62(5):374-377.

- Wadaa-Allah A., Emhamed M.S., Sadeq M.A., Ben Hadj Dahman N., Ullah I., Farrag N.S. & Negida A., **Efficacy of the current investigational drugs for the treatment of COVID-19: a scoping review**, *Ann Med*, 2021;53(1):318-334.
- Wang X., Xie P., Sun G., Zhao M., Deng Z., Zhou Y. & Bao S., **A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of arbidol in the treatment of coronavirus disease 2019**, *Medicine (Baltimore)*, 2020;99(30):e21402.
- Wang Y., Han L., Zhang W. & Sun J., **The curative effect of Reduning injection combined with Xuanfeibaidu formula on COVID-19: A protocol for systematic review and meta-analysis**, *Medicine (Baltimore)*, 2020;99(46):e22830.
- Wang Y., Lu C., Li H., Qi W., Ruan L., Bian Y., *et al.*, **Efficacy and safety assessment of severe COVID-19 patients with Chinese medicine: A retrospective case series study at early stage of the COVID-19 epidemic in Wuhan, China**, *J Ethnopharmacol*, 2021;277:113888.
- Wen D., Shi Y., Zhang X. & Lv G., **Chinese medicine treatment of mastitis in COVID-19 patients: A protocol for systematic review**, *Medicine (Baltimore)*, 2020;99(35):e21656.
- Wu J., Pu L., Zhou H., Qu W., Zhao D., Liu C., *et al.*, **The efficacy and safety of Yuxingcao eye drops in the treatment of COVID-19 conjunctivitis: A protocol for a systematic review**, *Medicine (Baltimore)*, 2020;99(49):e23093.
- Wu K.S., Lin P.C., Chen Y.S., Pan T.C. & Tang P.L., **The use of statins was associated with reduced COVID-19 mortality: a systematic review and meta-analysis**, *Ann Med*, 2021;53(1):874-884.
- Wu S.S., Zhou Q.X., Zeng X.Y., Zhang J.X., Yang Z.R., Yang Q.Q., *et al.*, **Comparative effectiveness and safety of 32 pharmacological interventions recommended by guidelines for coronavirus disease 2019: a systematic review and network meta-analysis combining 66 trials**, *Chin Med J (Engl)*, 2021;134(16):1920-1929.
- Xiang H.R., Cheng X., Li Y., Luo W.W., Zhang Q.Z. & Peng W.X., **Efficacy of IVIG (intravenous immunoglobulin) for corona virus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis**, *Int Immunopharmacol*, 2021;96:107732.
- Yao T.T., Qian J.D., Zhu W.Y., Wang Y. & Wang G.Q., **A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option**, *J Med Virol*, 2020;92(6):556-563.
- Ye Z., Wang Y., Colunga-Lozano L.E., Prasad M., Tangamornsuksan W., Rochweg B., *et al.*, **Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis**, *Cmaj*, 2020;192(27):E756-e767.

- Yokoyama Y., Briasoulis A., Takagi H. & Kuno T., **Effect of remdesivir on patients with COVID-19: A network meta-analysis of randomized control trials**, *Virus Res*, 2020;288:198137.
- Zein A., Sulistiyana C.S., Raffaello W.M. & Pranata R., **Ivermectin and mortality in patients with COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of randomized controlled trials**, *Diabetes Metab Syndr*, 2021;15(4):102186.
- Zhang C., Jin H., Wen Y.F. & Yin G., **Efficacy of COVID-19 Treatments: A Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials**, *Front Public Health*, 2021;9:729559.
- Zhang J.J.Y., Lee K.S., Ang L.W., Leo Y.S. & Young B.E., **Risk Factors for Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected With COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis**, *Clin Infect Dis*, 2020;71(16):2199-2206.
- Zhong H., Wang Y., Zhang Z.L., Liu Y.X., Le K.J., Cui M., *et al.*, **Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19 - lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: A systematic review and meta-analysis**, *Pharmacol Res*, 2020;157:104872.
- Zhou H., Chen D., Zhang Y., Zhu Q., Yang Y., Liu Y., *et al.*, **Efficacy and safety of Xiyanning for COVID-2019: A protocol for systematic review and meta-analysis**, *Medicine (Baltimore)*, 2020;99(46):e22962.
- Zhou L.P., Wang J., Xie R.H., Pakhale S., Krewski D., Cameron D.W. & Wen S.W., **The Effects of Traditional Chinese Medicine as an Auxiliary Treatment for COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis**, *J Altern Complement Med*, 2021;27(3):225-237.
- Zhou Y., Yan X., Ma F., Xia Q., Lu Y., Li W., *et al.*, **Effects of moxibustion for COVID-19 convalescence: A protocol for systematic review and meta-analysis**, *Medicine (Baltimore)*, 2021;100(14):e25389.
- Zhuang J., Dai X., Wu Q., Cai H., Fu X., Zhang W. & Chen B., **A meta-analysis for Lianhua Qingwen on the treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19)**, *Complement Ther Med*, 2021;60:102754.
- Zu Z.Y., Jiang M.D., Xu P.P., Chen W., Ni Q.Q., Lu G.M. & Zhang L.J., **Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China**, *Radiology*, 2020;296(2):E15-e25.

Lampiran 1. Pengolahan data menggunakan aplikasi NVIVO

The screenshot displays the NVivo 12 Pro interface. At the top, the title bar reads "Tesis Bukhari.mvp - NVivo 12 Pro". The main menu includes "File", "Home", "Import", "Create", "Explore", and "Share". A "Query Tools" ribbon is active, showing options like "Zoom", "Add to Stop Words List", "Run Text Search Query", "Create As Code", and "Run Query".

The central workspace is divided into several panes:

- Nodes:** A table listing project nodes with their file and reference counts.
- Word Frequency Query Results:** A control panel for the query, including search criteria and grouping options.
- Word Cloud:** A visualization of the query results, with "treatment" and "pregnancy" being the most prominent words.

Name	Files	References
diseases	7	7
Education	4	4
Epidemiology	13	13
Pregnancy	24	24
recurrence	11	14
Treatment	40	41

Word Frequency Criteria:

- Search in: Files & Externals, Selected Items..., Selected Folders...
- Display words: 1000 most frequent, All
- With minimum length: 3
- Grouping: Exact matches (e.g. "talk"), With stemmed words (e.g. "talkin"), With synonyms (e.g. "speak"), With specializations (e.g. "whisper"), With generalizations (e.g. "comm...")

Word Cloud: The most prominent words are "treatment" and "pregnancy". Other visible words include "epidemiology", "infection", "recurrence", "therapy", "drug", "virus", "education", "recurrent", "reinfection", and "pregnant".

Lampiran 2. Gambar lanjutan Pengolahan data menggunakan aplikasi NVIVO

The screenshot displays the NVivo 12 Pro software interface. The main window shows a list of nodes under the 'Nodes' tab. The interface includes a menu bar (File, Home, Import, Create, Explore, Share), a ribbon with various tools (Clipboard, Properties, Open, Memo Link, Add To Set, Create As Code, Create As Cases, Query, Visualize, Code, Auto Code, Range Code, Uncode, Case Classification, File Classification, Detail View, Sort By, Undock, Navigation View, List View, Find), and a left-hand navigation pane with sections like Quick Access, Data, Codes, Cases, Notes, Search, Maps, and Output.

Name	Files	References	Created On	Created By	Modified On	Modified By
Drug		2	12/25/2021 9:02 AM	LN	12/28/2021 2:42 PM	LN
aminoquinolines		1	12/26/2021 10:12 PM	LN	12/26/2021 10:12 PM	LN
anakinra		2	12/29/2021 11:11 AM	LN	1/13/2022 11:10 PM	LN
anti-cancer drugs		1	1/12/2022 9:09 AM	LN	1/12/2022 9:09 AM	LN
antihypertensive d		1	1/27/2022 10:53 PM	LN	1/27/2022 10:53 PM	LN
antiviral effects		1	1/24/2022 9:35 AM	LN	1/24/2022 9:35 AM	LN
Arbidol		2	12/29/2021 9:46 AM	LN	1/10/2022 9:42 AM	LN
aspirin		2	12/25/2021 7:38 AM	LN	1/21/2022 9:59 AM	LN
Azithromycin		1	12/29/2021 6:37 AM	LN	12/29/2021 6:37 AM	LN
chloroquine		15	12/25/2021 7:34 AM	LN	2/1/2022 10:08 PM	LN
colchicine		7	1/10/2022 7:34 AM	LN	2/7/2022 11:18 AM	LN
Compassionate dr		1	1/12/2022 5:31 PM	LN	1/12/2022 5:31 PM	LN
Corticosteroids		19	12/25/2021 12:05 AM	LN	1/29/2022 9:26 PM	LN
Dexamethasone		1	1/12/2022 8:07 AM	LN	1/12/2022 8:08 AM	LN
Dose-response		1	1/11/2022 8:29 AM	LN	1/11/2022 8:29 AM	LN
Doxycycline		1	12/30/2021 3:19 PM	LN	12/30/2021 3:20 PM	LN
Drug abuse		1	12/31/2021 9:45 AM	LN	12/31/2021 9:46 AM	LN
drug discovery		1	1/12/2022 3:16 PM	LN	1/12/2022 3:16 PM	LN
drug interactions		2	1/11/2022 8:24 AM	LN	2/1/2022 9:42 PM	LN
Drug Policy		1	12/25/2021 9:02 AM	LN	12/25/2021 9:02 AM	LN
drug repositioning		1	1/1/2022 11:08 PM	LN	1/1/2022 11:09 PM	LN

Lampiran 3. Gambar pencarian literatur menggunakan PubMed

pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/

#55	...	>	Search: 2019 Novel Coronavirus Filters: in the last 5 years	117,835	11:08:24
#54	...	>	Search: 2019 Novel Coronaviruses Filters: in the last 5 years	117,447	11:08:11
#53	...	>	Search: Coronavirus, 2019 Novel Filters: in the last 5 years	117,447	11:07:59
#52	...	>	Search: Novel Coronavirus, 2019 Filters: in the last 5 years	117,717	11:07:45
#51	...	>	Search: Wuhan Seafood Market Pneumonia Virus Filters: in the last 5 years	117,447	11:07:31
#50	...	>	Search: SARS-CoV-2 Virus Filters: in the last 5 years	117,446	11:07:19
#49	...	>	Search: SARS CoV 2 Virus Filters: in the last 5 years	117,446	11:07:08
#48	...	>	Search: SARS-CoV-2 Viruses Filters: in the last 5 years	117,446	11:06:56
#47	...	>	Search: Virus, SARS-CoV-2 Filters: in the last 5 years	117,446	11:06:43
#46	...	>	Search: 2019-nCoV Filters: in the last 5 years	117,830	11:06:29
#45	...	>	Search: COVID-19 Virus Filters: in the last 5 years	117,820	11:06:16
#44	...	>	Search: COVID 19 Virus Filters: in the last 5 years	117,820	11:06:02
#43	...	>	Search: COVID-19 Viruses Filters: in the last 5 years	117,449	11:05:46
#42	...	>	Search: Virus, COVID-19 Filters: in the last 5 years	117,519	11:05:24
#41	...	>	Search: Wuhan Coronavirus Filters: in the last 5 years	118,989	11:05:05
#40	...	>	Search: Coronavirus, Wuhan Filters: in the last 5 years	118,989	11:04:52
#39	...	>	Search: SARS Coronavirus 2 Filters: in the last 5 years	117,480	11:04:39
#38	...	>	Search: Coronavirus 2, SARS Filters: in the last 5 years	117,537	11:04:01

pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/advanced/

History and Search Details Download Delete

Search	Actions	Details	Query	Results	Time
#64	...	>	Search: #62 AND #63 Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	2,731	11:24:31
#63	...	>	Search: #37 OR #38 OR #39 #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 #60 Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	2,731	11:21:21
#62	...	>	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #6OR #7 OR #3 OR #8 OR #9 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 #30 OR #31 OR #32 OR #33 Filters: Meta-Analysis, Systematic Review, from 2020 - 2021	3,965	11:18:32
#61	...	>	Search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #6OR #7 OR #3 OR #8 OR #9 #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 #30 OR #31 OR #32 OR #33 Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	3,969	11:18:24
#60	...	>	Search: Coronavirus Disease 2019 Virus Filters: Meta-Analysis, Systematic Review	2,731	11:12:17
#59	...	>	Search: Coronavirus Disease 2019 Virus Filters: Systematic Review, from 2020 - 2021	2,434	11:12:13
#58	...	>	Search: Coronavirus Disease 2019 Virus Filters: from 2020 - 2021	117,429	11:12:01
#57	...	>	Search: Coronavirus Disease 2019 Virus Filters: from 2020 - 2022	117,436	11:11:53
#56	...	>	Search: Coronavirus Disease 2019 Virus Filters: in the last 5 years	117,447	11:11:46

