

TERAPI FARMAKOLOGI COVID-19 PADA KEHAMILAN

Mutia Fatmawati S.
Institut Kesehatan Rajawali
seetofatma@gmail.com

Abstrak

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) masih merupakan masalah utama kesehatan, tidak hanya di Indonesia melainkan di dunia. Hingga saat artikel ini dibuat, kasus COVID-19 masih terus meningkat di berbagai belahan dunia. Manifestasi klinis COVID-19 bervariasi, dengan sebagian besar pasien memiliki gejala saluran pernapasan. Tata laksana yang tepat dan cepat diharapkan dapat menyelamatkan nyawa pasien, terutama pada populasi rentan seperti kondisi kehamilan. Kajian ini bertujuan untuk memberi gambaran secara umum tentang pertimbangan terapi farmakologis pada ibu hamil dengan COVID-19. Jenis review yang digunakan berbentuk literature review terhadap sejumlah artikel dengan menggunakan database PubMed dan Google Scholar. Hasil kajian menunjukkan bahwa intervensi farmakologis yang umum diberikan terkait COVID-19 pada kehamilan diantaranya terapi antivirus (remdesivir, lopinavir/ritonavir), antibiotik, kortikosteroid (deksametason, betametason), tromboembolik (low molecular weight heparin/LMWH), dan imunomodulator (plasma konvalesens, tocilizumab, imunoglobulin G, dll).

Kata kunci: COVID-19; farmakologi; kehamilan; SARS-CoV-2; terapi

Abstract

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is still a major health problem, not only in Indonesia but in the world. Until the time this article was written, COVID-19 cases were still increasing in various parts of the world. The clinical manifestations of COVID-19 vary, with most patients having respiratory symptoms. Prompt management is expected to save the patient's life, especially in vulnerable populations such as pregnancy. This study aims to provide a general description of the consideration of pharmacological therapy in pregnant woman with COVID-19. The type of review is in the form of a literature review of several COVID-19 articles using the PubMed and Google Scholar databases. The results of the study show that pharmacological interventions commonly given related to COVID-19 in pregnancy include antiviral therapy (remdesivir, lopinavir/ritonavir), antibiotics, corticosteroids (dexamethasone, betamethasone), thromboembolic (low molecular weight heparin/LMWH), and immunomodulators (convalescent plasma, tocilizumab, immunoglobulin G, etc.).

Keyword: COVID-19; pharmacology; pregnancy; SARS-CoV-2; therapy

PENDAHULUAN

SARS-COV-2 merupakan masalah kesehatan masyarakat yang oleh WHO telah ditetapkan menjadi pandemik. SARS-COV-2 menyebar hanya dalam kurun waktu dua hingga tiga bulan, sejak diidentifikasi di kota Wuhan, Provinsi Hubei, China pada Desember 2019. Menurut data yang dikeluarkan oleh WHO jumlah kasus positif COVID-19 di dunia telah mencapai 1.214.466 jiwa, dengan *fatality rate* 5,6% dilaporkan sebagai kasus kematian di 211 negara (WHO, 2020).

Proses transmisi antarmanusia yang cukup tinggi menyebabkan virus ini cepat menyebar ke berbagai negara, termasuk Indonesia (Rothan & Byrareddy, 2020). Sampai saat ini, penularan SARS-CoV-2 diyakini melalui *droplets* yang dikeluarkan ketika seseorang yang terinfeksi mengalami bersin atau batuk dan kontak. *Droplets* tersebut kemudian dapat terhirup secara langsung melalui saluran pernapasan atau masuk ke saluran napas melalui tangan yang terpapar virus karena menyentuh permukaan benda yang terdapat virus (Li Q, *et al.*, 2020).

Berbagai jenis obat telah digunakan sebagai upaya untuk menyelamatkan nyawa pasien, khususnya mereka dengan tingkat keparahan tinggi. Tata laksana yang tepat dan cepat diharapkan dapat menyelamatkan nyawa pasien, tidak terkecuali pada kondisi rentan seperti pada kehamilan yang memerlukan perhatian khusus dalam pemilihan terapi farmakologi, karena melibatkan keselamatan ibu dan janin sekaligus.

Ibu hamil yang terpapar SARS-CoV-2 dapat terjadi baik pada trimester pertama, kedua, maupun ketiga. Pada tahap awal kehamilan, infeksi SARS-CoV-2 mungkin berpotensi dapat mempengaruhi organogenesis dan perkembangan janin, walaupun sejauh ini transmisi SARS-CoV-2 secara vertikal dari ibu kepada janin belum terbukti. Namun, semakin dini terjadinya kasus infeksi, maka risiko abortus semakin besar, sebab kondisi ibu yang menurun dapat mempengaruhi aliran nutrisi dan oksigen

melalui plasenta pada perkembangan janin (Briet J., 2020).

Kajian tentang infeksi COVID-19 pada kehamilan masih terbatas dan belum ada rekomendasi yang dikeluarkan oleh WHO secara spesifik untuk penanganan ibu hamil dengan COVID-19. Berdasarkan data terbatas tersebut dan beberapa contoh kasus pada penanganan virus Corona sebelumnya (SARS-CoV dan MERS-CoV), diyakini bahwa ibu hamil dengan komorbid memiliki risiko lebih tinggi untuk terjadinya penyakit berat, morbiditas dan mortalitas dibandingkan dengan populasi umum (POGI, 2020).

Di wilayah tertentu, hingga 15% wanita hamil ditemukan memiliki hasil positif pada tes reaksi rantai polimerase untuk SARS-CoV-2 saat masuk rumah sakit (RS) untuk persalinan (Sutton D., *et al.* 2020). Sementara itu, ibu hamil tampaknya tidak memiliki risiko manifestasi berat COVID-19 yang lebih besar dibandingkan dengan populasi dewasa umum (Breslin N., 2020). Penyakit ini telah mengakibatkan morbiditas dan mortalitas ibu yang berat, baik di wilayah bersumber daya tinggi maupun rendah (Knight M., *et al.* 2020; Hantoushzadeh S., *et al.* 2020).

Meski sebagian besar data multisenter menyatakan bahwa kebanyakan kasus COVID-19 pada kehamilan berupa ringan dan sedang, namun pada kondisi sedang dan kritis dapat menyebabkan perawatan di *intensive care unit* (ICU) dan mengalami kematian. Dari 13 pasien kritis COVID-19 yang dirawat di ICU dengan ventilator di 10 rumah sakit di New York, 2 (15%) diantaranya mengalami kematian dan 11 sisanya (85%) dapat keluar dari ruang ICU (Blitz MJ., *et al.* 2020).

Pandemi COVID-19 telah memicu kontroversi seputar penggunaan intervensi farmakologis tertentu pada kehamilan. Akibatnya, banyak asosiasi profesional kesehatan mengeluarkan pernyataan praktik dan pedoman mengenai penggunaan obat-obatan pada kehamilan dengan COVID-19.

Tujuan dari tinjauan ini adalah mencoba merangkum bukti-bukti terpublikasi dan memberikan gambaran terkini mengenai pertimbangan terapi farmakologis COVID-19 pada kehamilan.

Sebagai catatan penting, dengan mempertimbangkan cepatnya tambahan informasi terkait terapi COVID-19, sangat mungkin terdapat perubahan informasi dari apa yang disampaikan dalam artikel ini. Oleh sebab itu, pembaca diharapkan terus memperbaharui perkembangan terapi dengan membaca panduan terapi terkini maupun revisinya, dan berbagai hasil penelitian (*original article*) terbaru.

METODE

Jenis *review* yang digunakan dalam artikel ini berbentuk *literature review* terhadap sejumlah artikel mengenai terapi farmakologi COVID-19 pada kehamilan menggunakan *database PubMed, Google Scholar* dengan kriteria artikel yang ditinjau dalam kurun waktu 10 tahun terakhir. Pengumpulan artikel dilakukan pada bulan Februari-Juli 2021 menggunakan kata kunci 'COVID-19', 'coronavirus', 'pharmacology treatment', dan 'pregnancy'.

HASIL

Hingga saat ini, belum terdapat vaksin yang disetujui untuk pencegahan COVID-19 pada kehamilan karena keterbatasan uji klinis. Diperlukan lebih banyak uji klinis untuk pemanfaatan vaksin COVID-19 pada ibu hamil.

Untuk pasien dengan usia kehamilan 28 minggu, pengobatan utama adalah terapi suprotif dan antivirus. Minggu kehamilan harus diperpanjang sebanyak mungkin, jika kondisi ibu dan janin stabil. Bagi mereka dengan usia kehamilan >28 minggu, kondisi janin perlu dipantau ketat, dan deksametason harus digunakan untuk pematangan paru janin. Kehamilan dapat dihentikan jika infeksi cenderung tidak terkontrol atau dengan indikasi obstetrik (Yu N., *et al.* 2020).

Profilaksis Tromboemboli Vena

Tingkat komplikasi trombotik yang tinggi telah dilaporkan pada pasien dengan COVID-19 bergejala berat dan kritis (Middeldorp S., *et al.* 2020). Kejadian ini merupakan hasil dari setidaknya dua mekanisme: trombosis mikrovaskular paru (imunotrombosis) dan tromboemboli vena (VTE) terkait RS (D'Souza R., *et al.* 2020). Karena kehamilan adalah keadaan protrombotik, kemungkinan risiko trombosis pada wanita hamil dengan COVID-19 telah menjadi perhatian utama. Namun, tidak terdapat cukup data yang menyatakan ibu hamil dengan peningkatan risiko komplikasi trombotik berkaitan dengan COVID-19 (Knight M., *et al.* 2020; Pierce-Williams RAM., *et al.* 2020).

Low molecular weight heparin (LMWH) adalah obat pilihan untuk tromboprolifaksis pada ibu hamil dengan COVID-19. Kegunaannya hanya untuk pengobatan VTE, dan LMWH mungkin memiliki sedikit atau bahkan tidak ada efek terhadap imunotrombosis. Terapi tambahan lain perlu dipertimbangkan, seperti antistokin dan antivirus (D'Souza R., *et al.* 2020).

American Society of Hematology, Society of Critical Care Medicine merekomendasikan terapi profilaksis tromboemboli vena secara rutin pada pasien yang dirawat di RS dengan COVID-19 kecuali ada kontraindikasi (misalnya, perdarahan, trombositopenia berat). Semua ibu hamil dengan COVID-19, harus dilakukan penilaian kemungkinan terjadinya VTE (RCOG, 2021).

Pemberian profilaksis VTE antepartum untuk yang tidak berat atau kritis dan akan segera melahirkan dapat diberikan *unfractionated heparin* 5000 unit secara subkutan setiap 12 jam. Semua ibu hamil yang dirawat di RS dan terkonfirmasi COVID-19 diberikan tromboprolifaksis selama 10 hari setelah keluar dari RS (RCOG, 2021).

Terapi Farmakologis pada Kehamilan 1. Kortikosteroid

Kortikosteroid terbukti mengurangi risiko kematian perinatal, sindrom

gangguan pernapasan, perdarahan intraventrikular, kebutuhan akan bantuan pernapasan, dan *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU) (Roberts D., et al. 2017).

Kortikosteroid dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian dalam tinjauan sistematis dari 30 penelitian tentang penggunaannya sebagai tambahan terapi influenza (Lansbury L., et al. 2019). Namun, penelitian ini hanya mencakup satu uji RCT dan kepastian bukti yang tersedia studi observasional dianggap rendah, karena potensi bias yang terjadi.

Sejauh ini, tidak ada bukti adanya komplikasi ibu akibat penggunaan kortikosteroid untuk pematangan paru janin. Namun, risiko dan manfaat harus dipertimbangkan secara hati-hati pada ibu hamil dengan penyakit kritis, mengingat kurangnya bukti yang kuat, beberapa merekomendasikan penggunaannya setelah usia kehamilan 34 minggu (ACOG, 2020; RCOG, 2021).

Pada ibu hamil yang memenuhi kriteria untuk penggunaan glukokortikoid untuk terapi COVID-19 dan berisiko lebih tinggi untuk kelahiran preterm dalam 7 hari, direkomendasikan memulai terapi dengan dosis biasa deksametason (empat dosis 6 mg yang diberikan secara intramuskuler 12 jam terpisah) atau betametason (dua dosis 12 mg yang diberikan secara intramuskular 24 jam terpisah) untuk menginduksi pematangan paru janin, diikuti prednisolon (40 mg/hari secara oral) atau hidrokortison (80 mg intravena dua kali sehari) untuk menyelesaikan pemberian steroid. Hal ini untuk menghindari paparan deksametason atau betametason yang berkepanjangan terhadap janin, yang melalui sawar plasenta dalam bentuk aktif secara metabolik dan mungkin memiliki efek buruk (misalnya, peningkatan risiko kelahiran prematur, gangguan perkembangan saraf jangka panjang) (RCOG, 2021).

2. Terapi Anti Viral

Sejumlah antivirus telah terbukti aman dan efektif pada kehamilan. Berdasarkan studi klinis di beberapa negara Asia, terdapat berbagai jenis

antivirus yang diberikan pada ibu hamil dengan COVID-19. Di Hongkong dan Tiongkok, kombinasi lopinavir/ritonavir dengan ribavirin pada 41 pasien memiliki risiko lebih rendah terhadap *adverse event* dibandingkan dengan terapi tunggal ribavirin, seperti *Acute Respiratory Disease Syndrome* (ARDS) dan risiko kematian lebih rendah (2,5% dibanding 28,8%) (Zhao, X., et al. 2020).

2.1 Remdesivir

Beberapa kasus menunjukkan bahwa remdesivir efektif dan aman untuk terapi COVID-19 pada kehamilan dengan gejala berat (Naqvi M., et al. 2020; Igbinsola I., et al. 2020). Beberapa studi menunjukkan 68% pasien membaik dan 13% memburuk dan meninggal setelah pengobatan dengan remdesivir (Grein J., et al. 2020).

Remdesivir adalah prodrug nukleotida dari analog adenosin. Pada studi in vitro, Remdesivir mengikat RNA polimerase virus dan menghambat replikasi virus melalui penghentian prematur pada transkripsi RNA (Wang M., et al. 2020).

Dari 86 pasien ibu hamil dan pasca persalinan yang dirawat di RS dengan gejala berat yang menggunakan remdesivir, dapat ditoleransi dengan baik, dengan kejadian efek samping serius yang rendah (Burwick RM., et al. 2020).

Remdesivir mengikat *RNA-dependent RNA polymerase* virus, menghambat replikasi virus melalui terminasi dini transkripsi RNA. Beberapa data pendahuluan dari studi RCT multinasional (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial [ACTT]*) menunjukkan bahwa pasien yang mendapat remdesivir memiliki waktu pulih lebih pendek dibandingkan yang mendapat plasebo. Namun data uji klinis untuk menilai efektifitas remdesivir pada pasien bergejala ringan dan sedang masih sangat terbatas. Obat ini telah digunakan tanpa adanya laporan toksisitas janin pada wanita hamil dengan Ebola dan infeksi virus Margburg (NIH, 2021).

Remdesivir diprioritaskan pada pasien yang dirawat di RS dengan COVID-19 yang membutuhkan oksigen tambahan tetapi yang

tidak menggunakan oksigen aliran tinggi, ventilasi noninvasif, ventilasi mekanis, atau oksigenasi membran ekstrakorporeal (ECMO). Penggunaan direkomendasikan selama 5 hari atau sampai keluar RS. Jika pasien yang menggunakan oksigen tambahan saat menerima remdesivir berkembang hingga membutuhkan oksigen aliran tinggi, ventilasi mekanis noninvasif/invasif, atau ECMO, maka pemberian remdesivir harus dihentikan (NIH, 2021).

Keamanan dan efikasi kombinasi terapi remdesivir dengan kortikosteroid belum dikaji lebih mendalam. Namun, ada beberapa alasan teoritis yang menyatakan bahwa terapi kombinasi bermanfaat pada beberapa pasien dengan gejala berat (NIH, 2021).

2.2 Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir/Ritonavir adalah terapi kombinasi antiprotease dan merupakan rejimen obat yang disukai karena diketahui relatif aman dalam kehamilan. Obat ini adalah inhibitor SARS-CoV in vitro, dan memiliki ikatan kuat terhadap SARS-CoV-2. Dosis yang dianjurkan adalah dua kapsul Lopinavir /Ritonavir (200 mg/50 mg/kapsul) secara oral bersama dengan nebulisasi inhalasi interferon- α (5 juta IU dalam 2 mL air steril untuk injeksi) dua kali sehari. Tidak ada bukti teratogenesitas karena transfer plasentanya rendah (POGI, 2020).

Kombinasi lopinavir/ritonavir, interferon beta-1b dan ribavirin ditemukan lebih unggul daripada lopinavir/ritonavir saja dalam mengurangi gejala dan memperpendek durasi pelepasan virus dan masa rawat di RS pada pasien COVID-19 bergejala ringan-sedang (Hung IF., *et al.* 2020), meskipun manfaat klinis secara keseluruhan masih belum jelas (Beigel JH., *et al.* 2020).

3. Klorokuin dan Hidroksiklorokuin

Klorokuin dan hidroksiklorokuin telah dievaluasi untuk pengobatan COVID-19 dalam uji klinis acak kecil, seri kasus, dan studi observasi. *Hydroxychloroquine* (HCQ) adalah analog *chloroquine* yang digunakan

untuk terapi penyakit autoimun, seperti *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) dan *Rheumatoid Arthritis* (RA). Hidroksiklorokuin memiliki keuntungan dengan efek toksisitas berat yang lebih ringan dan interaksi obat yang lebih sedikit dibandingkan klorokuin. HCQ termasuk aman dalam kehamilan, sudah dibuktikan melalui terapi SLE dan penyakit rematik pada kehamilan (POGI, 2020).

HCQ bekerja dengan mengganggu glikosilasi reseptor seluler SARS-CoV-2 dan telah menunjukkan aktivitas melawan virus SARS-CoV-2 dalam uji laboratorium (Liu J., *et al.* 2020; Yao X., *et al.* 2020). Namun, sejumlah uji coba acak menunjukkan tidak adanya manfaat penggunaan HCQ dibandingkan terapi rutin untuk tujuan profilaksis pasca paparan (Boulware DR., *et al.* 2020) atau pada pasien non-rawat (Mitja O., *et al.* 2020; Skipper CP., *et al.* 2020) dan yang dirawat di RS (Cavalcanti AB., *et al.* 2020).

Direkomendasikan untuk tidak menggunakan klorokuin dosis tinggi (600 mg dua kali sehari selama 10 hari) untuk pengobatan COVID-19 dan tidak menggunakan hidroksiklorokuin dan azitromisin secara bersamaan, kecuali dalam uji klinis (NIH, 2021).

Beberapa penelitian menunjukkan kejadian aritmia pada pasien COVID-19 yang mendapat terapi HCQ atau klorokuin, sering pada kombinasi dengan azitromisin dan obat lain yang memperpanjang interval QTC, karena itu FDA merekomendasikan untuk tidak menggunakan HCQ/klorokuin untuk terapi COVID-19 di luar RS atau uji klinis (NIH, 2021).

Beberapa bukti ilmiah menunjukkan bahwa klorokuin dan hidroksiklorokuin aman bagi ibu hamil dan janin serta layak dipertimbangkan untuk terapi COVID-19 pada kehamilan (Zhao, X., *et al.* 2020; Whitehead CL., *et al.* 2020). Namun, efek samping dosis tinggi klorokuin relevan dengan kejadian hipotensi sistolik yang memperburuk perubahan hemodinamik (Dashraath P., *et al.* 2020).

4. Antibiotik

Kerusakan paru-paru yang luas oleh virus secara substansial meningkatkan risiko pneumonia bakteri sekunder. Antibiotik diindikasikan hanya jika ada bukti infeksi bakteri sekunder. Namun, antibiotik harus diberikan tanpa penundaan jika sepsis bakteri dicurigai. Seftriakson intravena dapat diberikan di awal sambil menunggu hasil kultur dan sensitivitas (Liang H & Acharya G, 2020). Selain mengobati infeksi bakteri, antibiotik makrolida azitromisin juga memiliki efek imunomodulator dan antiinflamasi.

5. Imunomodulator

5.1 Plasma Konvalesens

Sampai saat ini belum cukup data untuk merekomendasikan penggunaan atau tidak dari terapi ini untuk tatalaksana COVID-19 (POGI, 2020).

5.2 Inhibitor Interleukin-1 dan Interleukin-6

Sampai saat ini belum cukup data untuk merekomendasikan penggunaan Interleukin-1 inhibitor (seperti *anakinra*) dan Interleukin-6 inhibitor (seperti *sarilumab*, *siltuximab*, *tocilizumab*) untuk tatalaksana COVID-19. Sehingga pemakaian rutin untuk COVID-19 pada kehamilan tidak dianjurkan, melainkan hanya untuk uji klinis. Dari beberapa obat ini, hanya Tocilizumab yang digunakan sebagai obat *off-label* untuk ibu hamil dengan gejala berat atau kritis dengan kecurigaan adanya sindrom aktivasi sitokin (*cytokine storm*) (POGI, 2020).

5.3 Antibodi Monoklonal

Penggunaan antibodi monoklonal dapat dipertimbangkan, terutama pada mereka yang memiliki faktor risiko tambahan untuk penyakit berat. Belum terdapat data khusus tentang penggunaan antibodi monoklonal pada ibu hamil dengan COVID-19, namun agen imunoglobulin G lainnya telah terbukti aman pada kehamilan.

Tocilizumab merupakan antibodi monoklonal yang menghambat aktivitas proinflamasi interleukin-6 dan dapat berperan dalam mengurangi pelepasan sitokin yang terkait dengan kerusakan organ pada kasus COVID-19 (Rilinger J., *et al.* 2020).

6. Lain--lain

Sementara mekanisme kerja antivirus dan imunomodulator tertentu tampak jelas, beberapa obat lain justru cukup bervariasi. Interferon rekombinan $\alpha 1b$ dan $\alpha 2b$ merangsang respon imun selama infeksi virus. *Angiotensin-converting enzyme inhibitor/Angiotensin receptor blocker* dapat mencegah masuknya virus, karena ACE adalah ko-reseptor untuk masuknya SARS-CoV-2 kedalam sel manusia (Vaduganathan M., *et al.* 2020).

Oksida nitrat inhalasi dosis tinggi (160-200 ppm) menunjukkan aktivitas antimikroba terhadap bakteri dan virus (termasuk SARS-CoV) dan digunakan sebagai pengobatan tambahan untuk sindrom gangguan pernapasan akut dan hipertensi pulmonal. Berbagai kasus berat COVID-19 pada kehamilan yang diobati dengan oksida nitrat dosis tinggi menunjukkan peningkatan hipoksemia dan takipnea tanpa efek neonatal yang merugikan (Safae Fakh B., *et al.* 2020).

PEMBAHASAN

Pemberian obat pada wanita hamil dengan COVID-19 bergejala ringan sebaiknya memperhatikan obat yang bersifat non-teratogenik. Pasien dengan kebutuhan oksigen tinggi pada awal kehamilan, perlu dimonitor terhadap kondisi hipoksemia untuk menjamin keselamatan ibu dan bayi. Untuk pasien bergejala berat selama awal kehamilan, prioritas pertama adalah untuk memastikan keselamatan ibu. Keputusan penghentian kehamilan dini harus mempertimbangkan beberapa faktor risiko, seperti *viral load*, generasi penularan, kisaran lesi paru oleh CT Scan

(lebih dari 2 lobus), usia ibu, dan penyakit komorbid lain (Briet J., 2020).

Antivirus yang banyak diberikan pada ibu hamil dengan COVID-19 antara lain hidroklorokuin, remdesivir, lopinavir, ritonavir, dan ribavirin. Belum ada penelitian spesifik bagaimana antivirus tersebut digunakan pada ibu hamil dengan COVID-19. Selama ini penggunaannya berdasarkan pada pendekatan aktivitasnya pada infeksi virus lain, misalnya hidroklorokuin untuk malaria, remdesivir untuk ebola, lopinavir dan ritonavir untuk HIV, dan ribavirin untuk hepatitis. Hidroklorokuin memiliki aktivitas menghambat ikatan antara SARS-CoV-2 dengan reseptor ACE2, transport protein virus ke nukleus, serta sintesis protein virus dan replikasi virus. Remdesivir berperan untuk menonaktifkan enzim protease virus, ribavirin berperan sebagai analog guanosisin untuk merusak RNA dan DNA virus.

Berdasarkan uji klinik di Amerika Serikat dan Cina, penggunaan Remdesivir pada wanita hamil dengan COVID-19 (ringan dan sedang) terbukti aman digunakan (Dashraath P., 2020). Lopinavir/ritonavir dan ribavirin lebih aman diberikan pada ibu hamil dengan kombinasi dengan risiko *adverse event* lebih rendah dibandingkan terapi pemberian tunggal (Zhao, X., *et al.* 2020).

Obat yang paling umum sebagai terapi penanganan COVID-19 pada ibu hamil adalah hidroklorokuin, lopinavir/ritonavir, remdesivir, dan tocilizumab (Sanders JM., *et al.* 2020).

Meskipun banyak dari obat-obat tersebut dianggap aman untuk digunakan selama kehamilan (Smith DD., *et al.* 2020; Malhame I., *et al.* 2020), tetapi sebagian besar uji klinis mengecualikan wanita yang sedang hamil karena kekhawatiran dari efek lain yang dihasilkan obat. Sehingga, pemberian obat-obat tersebut perlu kehati-hatian.

Dalam kondisi menunggu hasil penelitian dengan desain penelitian yang baik, penggunaan obat yang memiliki

bukti efektivitas (walaupun belum baik) atau diduga efektif, perlu dioptimalkan untuk menyelamatkan nyawa pasien.

KESIMPULAN DAN SARAN

Sejauh ini, intervensi farmakologis yang umum diberikan terkait COVID-19 pada kehamilan diantaranya terapi antivirus (remdesivir, lopinavir/ritonavir), antibiotik, kortikosteroid (deksametason, betametason), tromboembolik (*low molecular weight heparin/LMWH*), dan imunomodulator (plasma konvalesens, tocilizumab, imunoglobulin G, dll).

DAFTAR PUSTAKA

- ACOG. Practice Advisory: Novel Coronavirus 2019 (COVID-19). American College of Obstetric and Gynaecology. 2020.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19—Final Report. *N Engl J Med* 2020; 383: 1813–1826.
- Blitz MJ, Rochelson B, Minkoff H, *et al.* Maternal mortality among women with coronavirus disease 2019 admitted to the intensive care unit. *Am J ObstetGynecol* 2020:1-4e5.
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala, *et al.* A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 517–525.
- Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, *et al.* COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020;2:100118.
- Briet J, McAuliffe FM, Baalman JH. Is termination of early pregnancy indicated in woman with COVID-19. Correspondence/European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2020; 251:266284.

- Burwick RM, Yawetz S, Stephenson KE, et al. Compassionate use of remdesivir in pregnant women with severe covid-19. *Clin Infect Dis*. 2020;Published online ahead of print.
- Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2041–2052.
- Chen C, Huang J, Cheng Z, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial. 2020.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–13.
- Chu C, Cheng V, Hung I, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252–6.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. 2021.
- D’Souza R, Malhame I, Teshler L, et al. A critical review of the pathophysiology of thrombotic complications and clinical practice recommendations for thromboprophylaxis in pregnant patients with COVID-19. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020; 99: 1110–1120.
- Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020, 222 (6), 521-531.
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2327–36.
- Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A, et al. Maternal death due to COVID-19. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223:109.e1–16.
- Igbinosa I, Miller S, Bianco K, et al. Use of remdesivir for pregnant patients with severe novel coronavirus disease 2019. *Am.J.Obstet. Gynecol.* 2020.
- Dashraath P, Wong JLJ, Lim XK., et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetric and Gynecologic*. 2020. Special Report: 521-529.
- Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 395:1695–1704.
- Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *Br Med J* 2020; 369: m2107.
- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020; 382:1199–207.
- Liang H, Acharya G. Novel corona virus disease (COVID-19) in pregnancy: What clinical recommendations to follow? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99:439–442.
- Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020; 6:16.
- Malhame I, D’Souza R, Cheng MP. The Moral Imperative to Include Pregnant Women in Clinical Trials of Interventions for COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;173:836–837.
- Mitja O, Corbacho-Monne M, Ubals M, et al. Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-

- Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2020.
- Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1995–2002.
- Naqvi M, Zakowski P, Glucksman L, et al. Tocilizumab and remdesivir in a pregnant patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol*. 2020.
- Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, et al. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2: Cd010406.
- Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, et al. Clinical course of severe and critical COVID-19 in hospitalized pregnancies: a US cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2020; 2: 100134.
- POGI. Rekomendasi Penanganan Infeksi Virus Corona (COVID-19) pada Maternal (Hamil, Bersalin, dan Nifas). 2020.
- Rilinger J, Kern WV, Duerschmied D, et al. A prospective, randomised, double blind placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of tocilizumab in patients with severe COVID-19 pneumonia (TOC-COVID): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2020; 21:470.
- Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD004454.
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak J Autoimmun. 2020;109:102433.
- Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy-Version 13 [19 February 2021] London, UK. RCOG 2021.
- Safae Fakhr B, Wiegand SB, Pinciroli R, et al. High concentrations of nitric oxide inhalation therapy in pregnant patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol* 2020; 136:1109–1113.
- Sutton D, Fuchs K, D’Alton M, Goffman D. Universal Screening for SARS-CoV-2 in Women Admitted for Delivery. *N Engl J Med* 2020; 382: 2163–2164.
- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020;323:1824–1836.
- Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2020; 173: 623–631.
- Smith DD, Pippen JL, Adesomo AA, et al. Exclusion of Pregnant Women from Clinical Trials during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Review of International Registries. *Am J Perinatol* 2020; 37:792–799.
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1653–1659.
- Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–71.
- Wang Y, Zhang D, Du G., et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020.

- Whitehead CL, Walker SP. Consider pregnancy in COVID-19 therapeutic drug and vaccine trials. *Lancet*. 2020, 395, e92.
- WHO. Novel Coronavirus (2019-NCoV) Situation report–12. World; 2020.
- Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020;71:732–739.
- Yu N, Li W, Kang Q, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet*. 2020, 20(5): 559-564.
- Zhao, X., Jiang, Y., *et al*. Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Disease*. 2020;1-12.