

TESIS

***SCOPING REVIEW: EFEK HEPATOTOKSIK DAN GAGAL
GINJAL AKUT DARI REMDESIVIR PADA COVID-19***



Oleh:

NURSELA HIJRIANI

051815153020

PROGRAM PENDIDIKAN MAGISTER FARMASI KLINIK

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

TESIS

***SCOPING REVIEW: EFEK HEPATOTOKSIK DAN GAGAL
GINJAL AKUT DARI REMDESIVIR PADA COVID-19***

Oleh :

NURSELA HIJRIANI

051815153020

PROGRAM PENDIDIKAN MAGISTER FARMASI KLINIK

FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA

SURABAYA

2022

ii

LEMBAR PENGESAHAN

***SCOPING REVIEW*: EFEK HEPATOTOKSIK DAN GAGAL GINJAL
AKUT DARI REMDESIVIR PADA COVID-19**

TESIS

**Dibuat untuk Memenuhi Syarat
Mencapai Gelar Magister Farmasi Klinik pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2022**

Oleh:

NURSELA HIJRIANI

NIM 051815153020

Disetujui Oleh:

Pembimbing Utama,



Bambang S.Z., S. Si., M. Clin. Pharm., Apt

NIP. 197205021999031002

Pembimbing Serta I,



Prof. Dr. apt. Budi Suprapti M.Si

NIP. 196111141987012001

Pembimbing Serta II,



apt. Mareta Rindang A, M.Farm.Klin

NIP.199005242014042001

Tesis ini disetujui
Tanggal 19 Agustus 2022

Pembimbing:

Bambang S.Z.,S.Si.,M.Clin.Pharm.,Apt
Prof. Dr. apt. Budi Suprapti M.Si
apt. Mareta Rindang A, M.Farm.Klin

Penguji:

Dr. apt. Samirah, S.Si, SpFRS
apt. Chrismawan A, S.Farm.,M.Sc.,Ph.d

Mengetahui:

Ketua Program Studi Magister Farmasi Klinik
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga



Prof. Dr. apt. Budi Suprapti M.Si

NIP. 196111141987012001

SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertandatangan di bawah ini, saya:

Nama : Nursela Hijriani

NIM : 0518151513020

Program Studi: Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

Menyatakan bahwa hasil penelitian karya ilmiah (Tesis) saya dengan judul:

***SCOPING REVIEW: EFEK HEPATOTOKSIK DAN GAGAL GINJAL
AKUT DARI REMDESIVIR PADA COVID-19***

Beserta seluruh isinya adalah benar-benar karya saya sendiri dan saya tidak melakukan penjiplakan (plagiat) atau pengutipan dengan cara-cara yang tidak sesuai dengan etika yang berlaku dalam masyarakat keilmuan.

Atas pernyataan ini, saya siap menanggung resiko atau sanksi yang dijatuhkan kepada saya apabila dikemudian hari ditemukan adanya pelanggaran terhadap etika keilmuan dalam karya saya ini atau ada klaim pihak lain terhadap keaslian karya saya ini.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sejujur-jujurnya.

Surabaya, 4 September 2022



Nursela Hijrani

LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH

Dengan perkembangan ilmu pengetahuan, saya menyetujui karya ilmiah akhir (tesis) saya dengan judul:

***SCOPING REVIEW: EFEK HEPATOTOKSIK DAN GAGAL GINJAL
AKUT DARI REMDESIVIR PADA COVID-19***

Untuk dipublikasikan atau ditampilkan di internet atau media lain, yaitu Digital Library Perpustakaan Universitas Airlangga untuk kepentingan akademik sebatas sesuai dengan Undang-Undang Hak Cipta.

Demikian pernyataan persetujuan publikasi karya ilmiah ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 4 September 2022



Nursela Hijrani

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT atas rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan baik. Tesis yang berjudul ***“SCOPING REVIEW: EFEK HEPATOTOKSIK DAN GAGAL GINJAL AKUT DARI REMDESIVIR PADA COVID-19”*** ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan studi pada Program Pendidikan Magister Farmasi Klinik di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya. Bersama ini pula penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Bambang S. Z, S.Si. M.Clin. Pharm., Apt selaku pembimbing utama atas waktu, semangat dan bimbingannya sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
2. Prof. Dr. apt. Budi Suprpti M.Si selaku pembimbing serta I sekaligus Ketua Program Studi Magister Farmasi Klinik Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas waktu, semangat dan bimbingannya sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
3. Ibu apt. Mareta Rindang A, M.Farm.Klin selaku pembimbing serta II atas waktu, semangat dan bimbingannya sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
4. Dr. apt. Samirah, S.Si, SpFRS dan apt. Chrismawan A, S.Farm.,M.Sc.,Ph.d selaku penguji yang telah memberikan ilmu dan masukan selama pengerjaan naskah tesis ini.
5. Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE, M.T, Ak., CMA dan Prof. apt. Junaidi Khotib, S.Si., M.Kes., Ph.D, selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.
6. Prof. Dr. apt. Suharjono, MS selaku Ketua Program Studi Magister Farmasi Klinik Periode Tahun 2015-2020.
7. Seluruh staf pengajar Program Pendidikan Magister Farmasi Klinik yang sudah banyak membekali peneliti dengan ilmu pengetahuan.
8. Seluruh staf administrasi Program Studi Pendidikan Magister Farmasi Klinik yang telah mendukung dan membantu kelancaran pendidikan penulis.

9. Kedua orangtua-ku yang selalu memberikan motivasi, doa, semangat dan dukungan hingga terselesaikannya tesis ini dengan baik dan lancar.
10. Rekan-rekan kelompok 2 PKP (Mba Nurul, Mba Win, Mas Ridwan, Ponda, Novan, Putri, Afni, Claudia, Kak Sandra, Mba Dias), serta arek-arek MFK 2018 semasa pendidikan atas segala bantuan dan dukungan selama menjalani masa pendidikan.
11. Seluruh pihak terkait yang membantu terselesaikannya tesis ini dengan baik.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak kekurangan oleh karena itu penulis mengharapkan saran dan kritik dari semua pihak. Semoga tesis ini bermanfaat bagi ilmu pengetahuan dan ilmu kefarmasian dalam tatanan praktek farmasi klinik.

Surabaya, September 2022



Penulis

RINGKASAN

Coronavirus disease-2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) (WHO, 2021). Terapi antivirus yang telah digunakan pada wabah SARS dan MERS memiliki potensi sebagai terapi pada COVID-19, karena COVID-19 memiliki 79% kemiripan sekuens genom dengan SARS-CoV dan 50% dengan MERS-CoV. Antivirus tersebut yaitu : lopinavir/ritonavir, remdesivir, ribavirin, uminofovir. Di Indonesia, antivirus yang digunakan adalah lopinavir/ritonavir, faviravir, remdesivir dan oseltamivir (BPOM, 2020). Remdesivir merupakan suatu prodrug monofosforamidate dengan mekanisme kerja yaitu menghambat *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) sehingga dapat menghentikan proses sintesis RNA virus.

Penelitian *scoping review* ini bertujuan untuk mengidentifikasi, menilai dan menginterpretasi seluruh bukti ilmiah klinis terkait efek hepatotoksik dan gagal ginjal akut dari remdesivir pada COVID-19 sehingga dapat dijadikan sebagai landasan teori dalam mengevaluasi efek samping pemberian remdesivir pada pasien COVID-19.

Metode penelitian ini yaitu *scoping review*. Kriteria inklusi penelitian ini adalah artikel penelitian dalam bahasa Inggris; artikel yang terbit pada Januari 2020 sampai Mei 2022; desain penelitian yang dilakukan berupa penelitian kuantitatif (RCT, *cohort*, *case control*, *cross sectional*), studi kasus (*case report*, *case series*); subyek berusia ≥ 18 tahun, menggunakan terapi remdesivir. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah artikel dalam bahasa selain bahasa Inggris; desain penelitian *literature review*; pasien COVID-19 pada anak; penelitian pada hewan; penelitian dengan studi komputasi; artikel berupa *proceeding* dan *abstract conference*. Pencarian melalui database *PubMed*, *Science Direct*, dan *Cochrane Central Register of Controlled Trials* dengan rentang publikasi Januari 2020 sampai Mei 2022. Penelitian ini menggunakan kata kunci “COVID-19, remdesivir, *hepatotoxicity* dan *acute renal failure*”. Ekstraksi data dilakukan dengan mengumpulkan data-data dari penelitian terpilih dalam bentuk table dan dilakukan analisis oleh minimal dua orang peneliti. Data yang telah diekstraksi kemudian dianalisis dan disajikan dalam bentuk tabel.

Hasil pencarian artikel dari tiga database menemukan 1.245 artikel. Dari 1.245 artikel, ditemukan 27 artikel duplikasi. Berdasarkan hasil skrining tersebut didapatkan 1.194 artikel memenuhi kriteria eksklusi dan sebanyak 24 artikel yang memenuhi kriteria inklusi. Dari 24 artikel tersebut 3 artikel tidak memenuhi kriteria inklusi, sehingga hasil akhir dari proses seleksi artikel diperoleh 21 artikel untuk di analisis lebih lanjut. Penelitian terpilih paling banyak dilakukan pada tahun 2021 dengan 11 penelitian (52,3%). Berdasarkan desain penelitian sebanyak 13 artikel (61,9%) yang dilakukan berupa *retrospective cohort*, artikel yang berupa *prospective cohort* sebanyak 5 artikel (23,8%), *case report* yaitu 1 artikel (4,7%), dan *case series* sebanyak 2 artikel (9,5%). Berdasarkan lokasi negaranya, penelitian terkait efek hepatotoksik dan gagal ginjal akut pada remdesivir pada pasien COVID-19 paling banyak dilakukan di Amerika Serikat sebanyak 9 artikel (42,8%), diikuti India 6 artikel (28,5%) dan negara-negara lain seperti Romania, Spanyol, Prancis, Belanda dan Italia juga melakukan penelitian terkait. Berdasarkan artikel terpilih dalam *scoping review* ini, dalam meneliti efek hepatotoksik dan gagal ginjal akut dari remdesivir pada pasien COVID-19 kemudian dipetakan

berdasarkan *outcome* penelitian, dimana 6 artikel (28,5%) meneliti efek hepatotoksik dan gagal ginjal akut dari remdesivir pada pasien COVID-19.

Terdapat efek samping berupa hepatotoksik dan gagal ginjal akut dari remdesivir pada pasien COVID-19, meskipun ada beberapa penelitian yang menyatakan aman. Diperlukan adanya studi lebih lanjut seperti *systematic review* dan *meta-analysis* terkait efek hepatotoksik dan gagal ginjal akut dari remdesivir pada pasien COVID-19 sehingga dapat dijadikan literatur klinis yang lebih adekuat.

ABSTRACT

BACKGROUND – Remdesivir is one of repurposed drugs under investigation to treat patients with COVID-19. The use of remdesivir in COVID-19 patients has been reported to have side effects on the hepatotoxicity and acute kidney injury.

OBJECTIVE This scoping review study aims to identify, assess and interpret all clinical scientific evidence related to the hepatotoxic effect and acute renal injury of remdesivir on COVID-19.

METHOD - This scoping review searched on PubMed, ScienceDirect, and Cochrane Central Register of Controlled Trials, with publication range of January 2020 to May 2022. This study used the keywords "COVID-19, remdesivir, hepatotoxicity and acute renal failure".

RESULTS - Article results from three databases found 1,245 articles. From 1,245 articles, 27 duplicate articles were found. Based on the screening results, 1,194 articles met the exclusion criteria and 24 articles met the inclusion criteria. Of the 24 articles, 3 articles did not meet the inclusion criteria, so that the final result of the article selection process obtained 21 articles for further analysis. The most selected research was carried out in 2021 with 11 studies (52.3%). Based on the research design, there were 13 articles (61.9%) conducted in the form of a retrospective cohort, 5 articles in the form of a prospective cohort (23.8%), case reports with 1 article (4.7%), and case series as many as 2 articles (9.5%).

CONCLUSION - There are side effects in hepatotoxicity and acute kidney injury of remdesivir in COVID-19 patients, although there are several studies that state it is safe. Further studies are needed such as systematic reviews and meta-analyses regarding the hepatotoxic effect and acute renal failure of remdesivir in COVID-19 patients so that it can be used as a more adequate clinical literature.

Keywords: COVID-19, remdesivir, hepatotoxicity, acute renal injury

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN SAMPUL DALAM	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
LEMBAR PERSETUJUAN.....	iv
SURAT PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS	v
SURAT PERNYATAAN KESEDIAAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	vi
KATA PENGANTAR	vii
RINGKASAN	ix
ABSTRAK.....	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
DAFTAR SINGKATAN	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.4.1 Manfaat Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan	7
1.4.2 Manfaat Bagi Pelayanan Kesehatan	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	8
2.1 Tinjauan <i>Coronavirus</i>	8

2.1.1 Klasifikasi <i>Coronavirus</i>	8
2.1.2 Struktur <i>Coronavirus</i>	9
2.2 Tinjauan COVID-19	10
2.2.1 Definisi	10
2.2.2 Epidemiologi	11
2.2.3 Etiologi dan Transmisi	12
2.2.4 Patofisiologi	14
2.2.5 Manifestasi Klinis	15
2.2.6. Klasifikasi	16
2.2.7 Faktor Resiko	17
2.2.8 Diagnosis	19
2.2.9 Perubahan Data Laboratorium dan Pemeriksaan Penunjang	20
2.2.10 Kriteria Selesai Isolasi, Sembuh, dan Pemulangan	20
2.3 Tatalaksana pada COVID-19	22
2.4 Terapi Antivirus	30
2.5 Tinjauan Remdesivir	33
2.5.1 Struktur Kimia dan Mekanisme Kerja	33
2.5.2 Farmakokinetik	35
2.5.3 Indikasi penggunaan pada pasien COVID-19	35
2.5.4 Kontraindikasi	37
2.5.5 Interaksi Obat	37
2.5.6 Efek Samping	38
2.5.7 Tinjauan Hepatotoksisitas pada Remdesivir	38
2.5.8 Tinjauan Gagal Ginjal Akut pada Remdesivir	42

2.6 Tinjauan <i>Scoping Review</i>	46
2.6.1 Definisi <i>Scoping Review</i>	46
2.6.2 Tahapan Penelitian <i>Scoping Review</i>	47
2.7 <i>Database Search Engine</i>	49
2.7.1 <i>PubMed/Medline</i>	49
2.7.2 <i>ScienceDirect</i>	49
2.7.3 <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>	49
BAB III KERANGKA PENELITIAN	51
3.1 Kerangka Konseptual	51
3.2 Uraian Kerangka Konseptual	52
3.3 Kerangka Operasional	54
BAB IV METODE PENELITIAN	55
4.1 Rancangan Penelitian	55
4.2 Tahapan <i>Scoping Review</i>	55
4.2.1 Identifikasi Pertanyaan	55
4.2.2 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	55
4.2.3 Strategi Pencarian dan Pemilihan <i>Database</i> Bukti Ilmiah	56
4.2.4 Melakukan Skrining dan Pemilihan (<i>Screening and Selection</i>)	
Artikel	57
4.2.5 Pengambilan Data (<i>Extraction</i>) dari Penelitian Terpilih	58
4.2.6 Analisis Data dan Penyampaian Hasil dari Penelitian yang Terpilih ...	58
BAB V HASIL	59
5.1 Penelitian yang Diikutsertakan dalam <i>Scoping Review</i>	59
5.2 Tahun Terbit Artikel	61
5.3 Desain Penelitian	61

5.4 Lokasi Penelitian	62
5.5 Peta Artikel berdasarkan output penelitian	63
BAB VI PEMBAHASAN	78
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	91
7.1 Kesimpulan	91
7.2 Saran	91
DAFTAR PUSTAKA	92
LAMPIRAN	101
Lampiran 1	101
Lampiran 2	102

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur <i>Coronavirus</i>	9
Gambar 2.2 Struktur Genom SARS-CoV-2	10
Gambar 2.3 Rute Transmisi SARS-CoV-2	13
Gambar 2.4 Algoritma penanganan pasien COVID-19	24
Gambar 2.5 Mekanisme Kerja Antivirus pada COVID-19	30
Gambar 2.6 Struktur kimia remdesivir dan konversi metabolik menjadi nukleosida trifosfat	33
Gambar 2.7 Mekanisme kerja remdesivir	34
Gambar 2.8 Alur Diagram RRISMA untuk <i>Scoping Review</i>	48
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual	51
Gambar 3.2 Kerangka Operasional	54
Gambar 4.1 Alur Diagram PRISMA untuk <i>Scoping Review</i>	57
Gambar 5.1 Diagram PRISMA (Alur Pemilihan Artikel)	60

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Farmakokinetik remdesivir dan metabolit GS-44152	
pada orang dewasa	35
Tabel 2.2 Tingkat keparahan cedera hati yang diinduksi obat	42
Tabel 2.3 Klasifikasi AKI dengan kriteria RIFLE, ADQI revisi 2007	43
Tabel 2.4 Klasifikasi AKI dengan kriteria AKIN	44
Tabel 5.1 Tabel Tahun Terbit Artikel	60
Tabel 5.2 Desain Penelitian Terpilih	61
Tabel 5.3 Lokasi Penelitian Artikel Terpilih	62
Tabel 5.4 Peta Artikel Berdasarkan outcome penelitian	63
Tabel 5.5 Ringkasan studi yang meneliti efek hepatotoksik dan gagal ginjal akut	64
Tabel 5.6 Ringkasan studi yang meneliti keamanan remdesivir pada pasien gangguan ginjal	68
Tabel 5.7 Ringkasan studi meneliti keamanan remdesivir terhadap hati dan ginjal	74
Tabel 5.8 Ringkasan Studi Berdasarkan Kesimpulan	75

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	101
Lampiran 2	102

DAFTAR SINGKATAN

ACE-2	: <i>angiotensin converting enzyme-2</i>
ALT	: alanin aminotransferase
APTT	: <i>activated partial thromboplastin time</i>
AST	: aspartate aminotransferase
BPOM	: Badan Pengawas Obat dan Makanan
CENTRAL	: <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CFR	: <i>Case Fatality Rate</i>
CLpro	: <i>chymotrypsin-like protease</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease-2019</i>
CYP450	: <i>Cytochrome P450</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
DPJP	: dokter penanggungjawab pasien
EBM	: <i>Evidence Based Medicine</i>
ERGIC	: <i>Eendoplasmic Reticulum-Golgi Intermediate Compartment</i>
ECMO	: <i>Extra Corporeal Membrane Oxygenator</i>
EUA	: <i>Emergency Use Authorization</i>
eGFR	: <i>estimated Glomerular Filtration Rate</i>
FDA	: <i>Food and drug Administration</i>
GFR	: <i>Glomerular Filtration Rate</i>
HCoV	: <i>human coronavirus</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IV	: intravena

ITCV	: <i>International Committee on Toxonomy of Viruses</i>
IVIG	: <i>Intravenous Immunoglobulin Therapy</i>
IL-6	: <i>interleukin-6</i>
JATIM PROV	: Jawa Timur Province
JB	: <i>Joanna Briggs Institute</i>
KEMENKES	: Kementerian Kesehatan Indonesia
KKMD	: Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia
LMWH	: <i>Low Molecular Weight Heparin</i>
MERS-CoV	: <i>Middle East Respiratory Syndrome - Coronavirus</i>
Mpro	: <i>Main protein</i>
mRNA	: <i>messenger ribonucleic acid</i>
nsp	: <i>non structural proteins</i>
nsp3	: <i>non structural protein3</i>
nsp5	: <i>non structural protein5</i>
NAAT	: <i>Nucleic Acid Amplification Test</i>
NIH	: <i>National Institutes of Health</i>
NLM	: <i>National Library of Medicine</i>
ORFs	: <i>Open Reading Frames</i>
ORF1a	: <i>Open Reading Frame 1a</i>
ORF1b	: <i>Open Reading Frame 1b</i>
OMAI	: Obat Modern Asli Indonesia
PRISMA	: <i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis</i>

PDPI	: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
PLpro	: <i>Papain-Like protease</i>
PHEIC	: <i>Public Health Emergency of International Concern</i>
pp1A	: <i>polyprotein 1A</i>
PT	: <i>protrombin time</i>
PubMed	: <i>public/publisher medline</i>
RNA	: <i>ribonucleic acid</i>
RdRp	: <i>RNA-dependent RNA polymerase</i>
RT-PCR	: <i>Real Time – Polymerase Chain Reaction</i>
RCT	: <i>Randomized Controlled Trial</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2</i>
SpO2	: <i>Oxygen saturation</i>
SBECD	: <i>solfobutylether-β-cyclodextrin</i>
Thorax AP/PA	: <i>Thorax Antero Posterior / Postero Anterior</i>
UFH	: unfractionated heparin
UTR	: <i>untranslated regions</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>