

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronavirus disease-2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) (WHO, 2021., Lin *et al.*, 2021). Secara genetika, SARS-CoV-2 merupakan virus RNA (*ribonucleic acid*) yang termasuk ke dalam famili *Coronaviridae* dan genus *betacoronavirus* (Harrison *et al.*, 2020). Virus penyebab COVID-19 pertama kali diidentifikasi di pasar Huanan pada Desember 2019 di Wuhan (Cina). Pasar tersebut menjual berbagai hewan liar, salah satunya kelelawar yang diduga merupakan reservoir utama virus corona (Kannan *et al.*, 2020., Harrison *et al.*, 2020). Pada tanggal 31 Desember 2019, penyakit infeksi ini pertama kali dilaporkan ke *World Health Organization* (WHO) dan dideklarasikan sebagai pandemi global pada tanggal 11 Maret 2020 (WHO, 2020)

SARS-CoV-2 merupakan virus yang menyerang sistem pernafasan. Tanda dan gejala umum pada infeksi COVID-19 antara lain gangguan pernafasan akut seperti demam, lelah, batuk, hidung tersumbat, pilek nyeri kepala, konjungtivitis, sakit tenggorokan diare, hilang penciuman dan pembauan, ruam kulit, dan kesulitan bernafas. Gejala-gejala tersebut muncul ketika tubuh bereaksi melawan virus tersebut, umumnya muncul ketika tubuh melawan virus, serta dapat muncul dalam waktu 2 sampai dalam 14 hari setelah penderita terpapar virus SARS-CoV-2 (Kenneth McIntosh *et al.*, 2020., KEMENKES, 2020). Virus ini dapat ditularkan antar manusia melalui droplet pernafasan seperti kontak langsung , kontak tidak

langsung dan aerosol (KEMENKES, 2020., Hussain *et al.*, 2020., (Harrison *et al.*, 2020).

Dalam rentang waktu yang singkat, virus ini terus menyebar ke seluruh dunia termasuk Indonesia (Chen *et al.*, 2020) . Penyebaran COVID-19 sampai dengan tanggal 28 Desember 2021, dilaporkan total kasus terkonfirmasi COVID-19 global sebanyak 280.119.931 kasus dengan 5.403.662 kematian di 226 negara terjangkit. Kasus terkonfirmasi COVID-19 di Indonesia sejumlah 4.262.157 kasus, dengan 144.071 kasus meninggal pada 34 Provinsi. Kasus terkonfirmasi COVID-19 di Jawa Timur sebanyak 400.012 kasus dengan 29.739 kematian (CFR/ *Case Fatality Rate* 7,43%) dan sebanyak 370.180 sembuh. Berdasarkan jenis kelamin, sebanyak 50,4% kasus terjadi pada perempuan, 47,6% pada laki-laki dan 2,0% belum diketahui. Kasus paling banyak terjadi pada rentang usia 25-34 tahun dan paling sedikit terjadi pada usia kurang dari 5 tahun (WHO, 2021., KEMENKES, 2021., JATIMPROV, 2021). Di Indonesia, puncak kasus COVID-19 yang pertama terjadi pada bulan Januari 2021 dengan jumlah kasus harian mencapai 14.000 kasus baru. Kemudian, puncak kasus kedua terjadi pada bulan Juli 2021 dengan jumlah kasus harian mencapai 51.000 kasus baru dengan kasus kematian mencapai 2.000 kasus per hari (PDPI *et al.*, 2022). Tingginya angka kematian akibat COVID-19 di Indonesia pernah menempatkan negara ini pada urutan pertama dunia dengan kasus kematian sebanyak 12.444 sejak 26 Juli-1 Agustus 2020 (Databoks, 2020).

Penyebaran COVID-19 yang cepat disertai dengan meningkatnya angka kematian, maka dilakukan berbagai pengobatan yang efektif, namun saat ini belum ada data uji klinis yang direkomendasikan untuk terapi spesifik COVID-19 (Lin *et al.*, 2021., WHO, 2020). 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 (Lin *et al.*, 2020) (Xu *et al.*, 2020). Antivirus tersebut yaitu : lopinavir/ritonavir, remdesivir, ribavirin, uminofovir (P. Lin *et al.*, 2020., Frediansyah *et al.*, 2021., Sanders *et al.*, 2020). Di Indonesia, antivirus yang digunakan adalah lopinavir/ritonavir, faviravir, remdesivir dan oseltamivir (BPOM, 2020., Prayitno *et al.*, 2020).

Remdesivir merupakan suatu prodrug monofosforamidate dengan rumus molekul $C_{27}H_{35}N_6O_8P$ dengan berat molekul 602,6 g/mol. Di dalam tubuh, remdesivir diubah ke dalam bentuk aktifnya yaitu adenosine trifosfat (GS-441524) dengan rumus molekul $C_{12}H_{13}N_5O_4$. Mekanisme kerja remdesivir yaitu menghambat *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) sehingga dapat menghentikan proses sintesis RNA virus (Frediansyah *et al.*, 2021; Ansems *et al.*, 2021; Neldi & Suharjono, 2020).

Penelitian dengan metode *double-blind, ramdomied*, dan *placebo-controlled* pada pasien dewasa yang menderita COVID-19 menyebutkan bahwa pasien yang mendapatkan remdesivir mengalami perbaikan kondisi klinis yang lebih baik pada hari ke-15 dibandingkan pasien yang hanya menerima plasebo. Penelitian ini dilakukan pada 1.062 pasien, dengan dosis remdesivir yang diberikan secara intravena (IV) pada 532 pasien yaitu 200 mg sekali sehari pada hari pertama, kemudian diikuti dosis 100 mg sekali sehari pada hari ke-2 hingga hari ke-10, sedangkan pada 516 pasien lainnya menerima placebo (Beigel *et al.*, 2020). Penelitian yang dilakukan di Cina oleh Wang *et al.*, 2020 menyebutkan bahwa meskipun secara statistik tidak signifikan, pasien yang mendapat terapi remdesivir

memberikan perbaikan kondisi klinis yang lebih cepat daripada pasien yang mendapatkan plasebo selama 10 hari terapi atau kurang (Wang *et al.*, 2020). Suatu studi penggunaan remdesivir selama 5 atau 10 hari pada pasien COVID-19 berat/kritis yang dilakukan oleh Goldman *et al* (2020), didapatkan hasil bahwa pemberian remdesivir tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antara terapi selama 5 hari dan 10 hari. Penelitian ini dilakukan pada 397 pasien, dengan dosis remdesivir 1x200 mg IV pada hari pertama dan 1x100mg IV pada hari berikutnya. Sebanyak 200 pasien di terapi selama 5 hari dan 197 pasien di terapi selama 10 hari. Selain itu, dilaporkan juga kejadian efek samping yang paling umum yaitu mual (9%), perburukan gagal nafas (8%), peningkatan level amino transferase (7%) dan konstipasi (7%) (Goldman *et al.*, 2020).

Penggunaan remdesivir pada pasien COVID-19 dilaporkan menimbulkan efek samping pada organ hati dan ginjal. Menurut penelitian mengenai penggunaan remdesivir yang digunakan pada pasien COVID-19 derajat kritis, sebanyak 12 pasien (23 %) dari 53 pasien dilaporkan mengalami peningkatan enzim hati yang meliputi peningkatan alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), dan transaminase. Peningkatan enzim hati mengakibatkan penghentian terapi remdesivir pada 2 pasien. Selain itu pula dilaporkan adanya gangguan ginjal, cedera ginjal akut dan cedera ginjal akut yang lebih serius dengan masing-masing 4 pasien (8%), 3 pasien (6%) dan 2 pasien (4%) pada pasien yang mendapatkan remdesivir (Grein *et al.*, 2020). Remdesivir dapat mengarah pada disfungsi hati dan ginjal selama penggunaannya sebagai terapi COVID-19, sehingga penggunaannya memerlukan perhatian yang lebih (Rahimi *et al.*, 2021).

Data mengenai potensi hepatotoksitas remdesivir saat ini masih terbatas (Aleem *et al.*, 2021). Pada tingkat sel, remdesivir telah terbukti menjadi *toxic* pada sel hepatosit manusia, FDA telah memperingatkan tentang insiden peningkatan ALT/AST pada pasien dengan remdesivir, yang menunjukkan potensi cedera hati akibat remdesivir (Aleem *et al.*, 2021; Zhai *et al.*, 2021). Peningkatan serum aminotransferase dilaporkan banyak terjadi setelah pemberian remdesivir secara parenteral dan dapat disebabkan oleh toksisitas langsung yang mungkin terjadi karena penghambatan RNA polimerase mitokondria (Bethesda, 2022), sehingga remdesivir harus digunakan dengan pemantauan tes fungsi hati (Zhai *et al.*, 2021).

Bahan pembawa dari remdesivir yaitu solfobutylether- β -siklodekstrin (SBECD) telah dikaitkan dengan toksisitas ginjal, namun mekanismenya belum jelas. Setiap botol 100 mg bubuk remdesivir terlipofilisasi mengandung 3 g SBECD dan setiap botol 100 mg/20 mL larutan remdesivir mengandung 6 g SBECD ((Rahimi *et al.*, 2021; NIH, 2020), jumlah kandungan SBECD ini jauh dari dosis keamanan yang direkomendasikan 250mg/kg/hari (Adamsick *et al.*, 2020; Peyko *et al.*, 2020). Sediaan intravena remdesivir mengandung SBECD sebagai pembawa, karena remdesivir sendiri memiliki kelarutan air yang buruk (Rahimi *et al.*, 2021). SBECD difilter melalui glomerulus, pada pasien dengan fungsi ginjal normal dieliminasi dengan cepat, namun SBECD terakumulasi pada pasien dengan gangguan ginjal sedang atau berat (van Laar *et al.*, 2021; Rahimi *et al.*, 2021). Luke *et al* (2010) menyatakan remdesivir tidak ada efek merusak pada fungsi ginjal (Luke *et al.*, 2010). Penelitian pada hewan memiliki akumulasi SBECD berkaitan dengan nekrosis hati dan obstruksi tubulus ginjal, yang terjadi pada hewan di dosis 50 hingga 100 kali lipat lebih tinggi dari yang diharapkan selama pemberian

remdesivir 5 sampai 10 hari (Adamsick *et al.*, 2020). Oleh karena itu, perlu perhatian yang ketat terkait eGFR (*estimated Glomerular Filtration Rate* / perkiraan laju filtrasi glomerulus) pada pemberian remdesivir, terutama pada pasien dengan gangguan ginjal. Penghentian remdesivir diperlukan jika level eGFR turun menjadi setengah level dari baseline. Remdesivir dikontraindikasi pada pasien dengan gangguan ginjal (eGFR kurang dari 30 mL/menit) (Rahimi *et al.*, 2021)

Saat ini belum ada studi *scoping review* yang meneliti efek hepatotoksik dan gagal ginjal akut pada remdesivir sebagai terapi COVID-19. Oleh karena itu, perlu dilakukan studi dalam bentuk *scoping review* 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.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah profil efek hepatotoksik dan gagal ginjal akut dari remdesivir pada COVID-19?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk mengkaji dan mengeksplorasi efek hepatotoksik dan gagal ginjal akut dari remdesivir pada COVID-19?

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan

1. Diharapkan dapat menambah informasi ilmiah terkait efek hepatotoksik dan gagal ginjal akut dari remdesivir pada COVID-19 sehingga dapat dijadikan sebagai salah satu landasan teori dalam mengevaluasi permasalahan terkait.
2. Studi *scoping review* yang dihasilkan diharapkan dapat memberi sumbangsih penelitian baru kepada institusi perguruan tinggi terkait efek hepatotoksik dan gagal ginjal akut dari remdesivir pada COVID-19.

1.4.2 Manfaat Bagi Pelayanan Kesehatan

1. Para praktisi kesehatan dapat memanfaatkan informasi terkait efek hepatotoksik dan gagal ginjal akut pada penggunaan remdesivir terhadap pasien COVID-19 yang dapat dijadikan sebagai bukti ilmiah atau *evidence-based medicine* (EBM) dalam menjalankan praktik klinis pada pasien COVID-19.