

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh virus jenis baru *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Terdapat dua jenis coronavirus yang diketahui dapat menimbulkan gejala berat seperti *Middle East Respiratory Syndrome (MERS)* dan *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)*. Mayoritas orang yang terinfeksi virus COVID-19 akan mengalami gejala gangguan pernapasan akut seperti demam, batuk, dan sesak napas (Kemenkes RI, 2020), sementara untuk gejala lain termasuk produksi sputum, sakit kepala, batuk berdarah (hemoptisis), diare, sesak napas (dispnea), dan kadar limfosit rendah (limfopenia) (Rothan and Byrareddy, 2020). Gejala klinis yang terjadi akibat COVID-19 mulai dari tanpa gejala (asimtomatik) hingga gejala pneumonia berat. Penularan COVID-19 tanpa gejala (asimtomatik) perlu diwaspadai karena tanpa disadari sendiri (Bai *et al.*, 2020).

Infeksi COVID-19 dapat menyebabkan gejala ringan, sedang atau berat. Manifestasi klinis utama yang muncul adalah demam dengan suhu $>38^{\circ}\text{C}$, batuk, kesulitan bernapas, sesak memberat, *fatigue*, *myalgia*, gejala gastrointestinal seperti diare dan gejala saluran napas lainnya. Pada kasus berat perburukan secara cepat dan progresif, seperti *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), syok septik, asidosis metabolik dan perdarahan atau disfungsi sistem koagulasi. Pada beberapa pasien dengan gejala ringan tidak disertai dengan demam. Kebanyakan pasien memiliki prognosis yang baik, dengan sebagian kecil dalam kondisi kritis hingga meninggal

(POGI,2020), selain itu dilaporkan juga anosmia dan ageusia sebagai salah satu gejalanya (Russell *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020).

Kasus COVID-19 pertama kali dilaporkan pada akhir tahun 2019 di kota Wuhan, Provinsi Hubei, China. Saat itu belum diketahui sumber penularannya, tetapi laporan kasus tersebut dikaitkan dengan pasar *seafood* yang berada di Wuhan (Rothan and Byrareddy, 2020). Pada tanggal 30 Januari *World Health Organization* (WHO) menetapkan kasus COVID-19 sebagai Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia (KKMMD)/*Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) dan pada tanggal 11 Maret 2020, WHO menetapkan COVID-19 sebagai pandemi (Kemenkes RI, 2020). Berdasarkan data WHO sampai tanggal 21 Oktober 2022 COVID-19 ditemukan total 623.893.894 kasus yang dikonfirmasi dan termasuk 6.553.936 kematian dari seluruh dunia (WHO, 2022). Kasus COVID-19 pertama kali di Indonesia ditemukan pada tanggal 2 Maret 2020 berjumlah 2 orang dan terus bertambah hingga sekarang. Sampai dengan tanggal 21 Oktober 2022 dilaporkan kasus COVID-19 di Indonesia mencapai 6.467.189 kasus dengan jumlah pasien sembuh 158.398 (2,4%), jumlah pasien meninggal 6.289.633 (97,3%), dan jumlah aktif 19.158 (0,3%). Sebanyak 47,6% kasus terjadi pada laki-laki dan 50,4% pada perempuan. Kasus paling banyak terjadi pada usia 25-34 tahun dan paling sedikit pada usia dibawah 5 tahun (Kemenkes RI, 2020). Penyebaran virus COVID-19 yang cepat telah melanda kesehatan dan ekonomi global (Nicola *et al.*, 2020).

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia telah merekomendasikan beberapa upaya pencegahan penyebaran virus COVID-19, seperti isolasi mandiri, isolasi wilayah, karantina pasien yang terinfeksi, menjaga kebersihan tangan dan pernapasan, menjaga jarak aman dari orang yang mengalami gejala gangguan pernapasan, dan menerapkan etika batuk atau bersin (Kemenkes RI, 2020). Selain pencegahan, upaya pemberian terapi

pada pasien COVID-19 juga perlu diupayakan semaksimal mungkin dengan tujuan mencegah angka kematian. Hingga saat ini belum ada terapi khusus untuk mengatasi COVID-19, namun ada beberapa jenis antivirus yang diterbitkan secara resmi oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) dalam Izin Pengeluaran Darurat atau *Emergency Use Authorization* (EUA) sebagai salah satu alternatif penatalaksanaan COVID-19 di Indonesia, diantaranya Favipiravir dan Remdesivir, Regdanvimab, dan Molnupiravir (BPOM, 2022). Menurut rekomendasi WHO, Molnupiravir termasuk obat baru yang diindikasikan untuk pengobatan COVID-19 ringan hingga sedang pada pasien dewasa (> 18 tahun) yang berisiko pada rawat inap yang tinggi dengan dosis yang dianjurkan 800 mg setiap 12 jam selama 5 hari. Molnupiravir teruji klinis secara umum dapat ditoleransi dengan baik, namun masih memiliki sedikit data keamanan sehingga dibutuhkan pemantauan aktif untuk keamanan obat dan strategi lain untuk mengurangi potensi bahaya terkait efek samping (WHO, 2022).

Mekanisme kerja Molnupiravir yaitu dengan meningkatkan tingkat mutasi genom SARS-CoV-2 yang mematikan dan menyebabkan kematian virus. Obat ini merupakan *pro-drug* yang akan diubah menjadi nukleosida aktif b-DN4-hidroksisitidin (NHC) oleh esterase yang ada di plasma. Senyawa ini diubah menjadi trifosfatnya (NHC Trifosfat). *RNA-directed RNA polymerase* (RdRp) menggunakan NHC trifosfat sebagai substratnya yang menggantikan sitidin dan uridin membentuk kompleks stabil dan membentuk RNA yang bermutasi sehingga meningkatkan tingkat mutasi pada genom virus yang melebihi ambang batas yang dapat ditoleransi secara biologis. Mutasi ini mematikan bagi virus dan akhirnya mengarah pada disfungsi hingga kematian virus (Mali *et al.*, 2022).

Molnupiravir (EIDD 2801) merupakan agen antivirus oral yang dikembangkan oleh *Drug Innovation Ventures* di Emory University, Atlanta,

Georgia dan diakuisisi oleh *Ridgeback Therapeutics* dalam kemitraan dengan *Merck and Co*, USA, yang telah terbukti mengurangi risiko perkembangan penyakit parah pada pasien COVID-19. Pada bulan April 2020, *Food and Drug Administration* (FDA) dan *Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) mengizinkan fase percobaan pertama Molnupiravir pada manusia yang ditampilkan bahwa kombinasi obat ini aman (Najjar-Debbiny *et al.*, 2023), karena menunjukkan keefektifan sebagai antivirus yang konsisten di semua subgroup termasuk varian *omicron*, COVID-19 *Delta*, *Gamma*, *Mu*. Sejauh ini, Molnupiravir merupakan obat yang aman dan efektif yang menunjukkan aktivitas antivirus melawan virus RNA (Angelina dan Raharjo, 2022).

Menurut data beberapa penelitian terdahulu, efektifitas Molnupiravir ditemukan konsisten di semua subgroup termasuk varian COVID-19 *Delta*, *Gamma*, *Mu*. Aktivitas antivirus, keamanan, dan tolerabilitas Molnupiravir dinilai selama 28 hari. Efektivitas diukur dengan menilai durasi RNA SARS-CoV-2 pertama yang tidak terdeteksi untuk waktu pembersihan virus (*viral clearance*). Dibandingkan kelompok plasebo, waktu untuk RNA *viral clearance* lebih pendek di kelompok Molnupiravir 800 mg ($p= 0,013$). Pada akhir penelitian (hari ke-28), perbandingan pasien yang mencapai RNA *viral clearance* lebih besar pada kelompok 800 mg Molnupiravir (92,5%) dibandingkan dengan 200 mg Molnupiravir, 400 mg Molnupiravir, dan kelompok plasebo (91,3%, 78,7%, dan 80,3%, masing-masing). Perbedaan waktu rata-rata *viral clearance* antara kelompok 800 mg Molnupiravir dan plasebo adalah 14 hari vs 27 hari ($p = 0,001$). Hasil ini menunjukkan bahwa terapi dengan 800 mg Molnupiravir berkaitan dengan kecepatan RNA *viral clearance*. Efek samping yang dilaporkan adalah sakit kepala, insomnia, dan peningkatan *alaniaspartane aminotransferase* (ALT)

termasuk efek samping serius serebrovaskular (3,2%) dan penurunan saturasi oksigen (1,8%) (Fischer *et al.*, 2022)

Menurut Bernal *et al.* (2022) penelitian yang dilakukan pada 1433 pasien COVID-19 derajat ringan-sedang (rawat jalan), belum divaksin, dan berisiko berkembang menjadi gejala berat yang dievaluasi berdasarkan efektivitas dan keamanan Molnupiravir. Hasilnya kelompok yang menerima Molnupiravir 800 mg 2 kali sehari (7,3%) yang dirawat di rumah sakit dibandingkan plasebo (14,1%) atau Molnupiravir mengurangi risiko rawat inap atau meninggal. Pada hasil analisis akhir penelitian menyatakan bahwa pasien yang dirawat inap atau meninggal pada kelompok Molnupiravir yaitu 6,8% dan plasebo 9,7%, risiko rawat inap atau meninggal pada kelompok Molnupiravir mengalami penurunan sebesar 30% lebih rendah dibandingkan plasebo. Hasil analisis akhir menurun dibandingkan analisis sementara, karena sebelumnya terjadi penurunan risiko rawat inap atau meninggal sebesar 50%. Efek samping pada kelompok Molnupiravir lebih rendah dibandingkan plasebo yaitu sakit kepala, myalgia, diare, dan mual. Oleh karena itu, Molnupiravir tetap menjadi pertimbangan dalam terapi COVID-19 yang aman dan dapat ditoleransi dengan baik.

Penelitian yang dilakukan Pontolillo *et al.* (2022) yang melakukan studi *cohort retrospective* terhadap 100 pasien COVID-19 derajat ringan hingga sedang yang menerima 800 mg Molnupiravir tiap 12 jam dan plasebo. Hasilnya menunjukkan bahwa pasien yang menerima Molnupiravir mengalami penurunan konsentrasi CRP lebih awal dan lebih besar dibandingkan kelompok plasebo, dengan nilai *C-reactive protein* (CRP) yang sebagai biomarker inflamasi, sebelum penggunaan Molnupiravir 800 mg (T0) adalah 14,1 mg/L dan setelah penggunaan Molnupiravir 800 mg (T1) menurun menjadi 3,0 mg/L ($p < 0,0001$). Efek samping yang terjadi pada

kelompok Molnupiravir seperti gastrointestinal dan fungsi hati abnormal (ALT dan AST).

Adanya peningkatan signifikan jumlah kasus COVID-19 sehingga diperlukan pertimbangan terapi yang efektif dan aman bagi pasien COVID-19. Pada penelitian ini, dipaparkan beberapa penelitian Molnupiravir dengan berbagai dosis sebagai terapi antivirus untuk pasien COVID-19. Berdasarkan uraian dari latar belakang di atas, dipertimbangkan pentingnya peran Molnupiravir sebagai terapi untuk pasien COVID-19 sehingga dilakukan penelitian kajian pustaka untuk mengetahui efektivitas yaitu *viral clearance*, *C-reactive Protein (CRP)*, dan lama rawat inap serta efek samping terapi Molnupiravir seperti frekuensi kejadian gastrointestinal, peningkatan *alanine aminotransferase (ALT)* dan *aspartate aminotransferase (AST)*, serta efek samping potensial lainnya pada pasien COVID-19 selama penggunaan Molnupiravir.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana efektivitas (*viral clearance*, *C-reactive Protein (CRP)*, dan lama rawat inap) penggunaan Molnupiravir pada pasien COVID-19?
2. Bagaimana efek samping (gastrointestinal, peningkatan *alanine aminotransferase (ALT)* dan *aspartate aminotransferase (AST)*, serta efek samping potensial lainnya) penggunaan Molnupiravir pada pasien COVID-19?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui efektivitas penggunaan dari Molnupiravir pada pasien COVID-19 dengan parameter *viral clearance*, *C-reactive Protein* (CRP), dan lama rawat inap.
2. Untuk mengetahui efek samping penggunaan Molnupiravir pada pasien COVID-19 seperti gastrointestinal, peningkatan *alanine aminotransferase* (ALT) dan *aspartate aminotransferase* (AST), serta efek samping potensial lainnya selama penggunaan Molnupiravir.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya
Dapat menambah pengetahuan dan menjadi referensi bagi dosen maupun mahasiswa untuk dikembangkan di penelitian selanjutnya terkait terapi COVID-19.
2. Bagi Tenaga Kesehatan
Dapat menjadi bahan pertimbangan dan sarana pengawasan penggunaan serta pemilihan antivirus dalam rangka meningkatkan kualitas hidup pasien COVID-19.
3. Bagi Peneliti
Dapat menambah pengetahuan dan pengalaman peneliti dalam dunia kefarmasian dengan melaksanakan kajian pustaka terkait efektivitas dan efek samping Molnupiravir pada pasien COVID-19.