

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Coronavirus (CoV) adalah keluarga besar virus, beberapa diantaranya menyebabkan penyakit pernapasan pada manusia, dari flu biasa hingga penyakit yang lebih jarang dan serius seperti *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS), keduanya memiliki angka kematian yang tinggi dan terdeteksi untuk pertama kalinya masing-masing pada tahun 2003 dan 2012. CoV dibagi menjadi empat genera : *alpha-*, *beta-*, *gamma-* dan *delta-CoV*. Semua CoV yang saat ini diketahui menyebabkan penyakit pada manusia termasuk dalam *alpha-* atau *beta-CoV* (WHO, 2020).

Desember 2019, kasus pneumonia misterius pertama kali dilaporkan di Wuhan, Provinsi Hubei. Sumber penularan virus ini masih belum diketahui pasti, tetapi kasus pertama dikaitkan dengan pasar ikan di Wuhan. Tanggal 18 Desember hingga 29 Desember 2019, terdapat lima pasien yang dirawat dengan *Acute Respiratory Distress syndrome* (ARDS). Sejak 31 Desember 2019 hingga Januari 2020 kasus ini meningkat pesat, ditandai dengan dilaporkannya sebanyak 44 kasus. Tidak sampai satu bulan penyakit ini telah menyebar di berbagai provinsi lain di China, Thailand, Jepang, dan Korea Selatan. Sampel yang diteliti menunjukkan etiologi *coronavirus* baru. Awalnya penyakit ini dinamakan sementara sebagai *2019 novel coronavirus* (2019-nCoV). WHO mengumumkan nama baru pada 11 Februari 2020 yaitu *Coronavirus Disease-19* (COVID-19) yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Crononavirus-2* (SARS-CoV2) (Susilo dkk, 2020).

Indonesia melaporkan kasus pertama pada tanggal 2 Maret 2020. Kasus meningkat dan menyebar dengan cepat di seluruh wilayah Indonesia. Sampai tanggal 23 Juli 2020 ada sebanyak 93,657 kasus yang terkonfirmasi COVID-19 dengan jumlah kematian 4,576 orang (*Case Fatality Rate/CFR* 4,9%) yang tersebar di 34 provinsi dan menjadi negara dengan peringkat 10 besar negara kasus tertinggi positif terkonfirmasi COVID-19. Sebanyak 51,5% kasus terjadi pada laki-laki. Kasus paling banyak terjadi pada rentang usia 45-54 tahun dan paling sedikit pada usia 0-5 tahun. Angka kematian tertinggi ditemukan pada pasien usia 55-64 tahun (POGI, 2020).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) China, diketahui bahwa kasus paling banyak terjadi pada pria (51,4%) dan terjadi pada usia 30-79 tahun dan paling sedikit terjadi pada usia <10 tahun (1%). Sebanyak 81% kasus merupakan kasus yang ringan, 14% parah, dan 5% kritis. Orang dengan usia lanjut atau yang memiliki penyakit bawaan diketahui lebih berisiko untuk mengalami penyakit yang lebih parah. Usia lanjut juga diduga berhubungan dengan tingkat kematian. CDC China melaporkan bahwa CFR pada pasien dengan usia ≥ 80 tahun adalah 14,8%, sementara CFR keseluruhan hanya 2,3%. Hal yang sama juga ditemukan pada penelitian di Italia, di mana CFR pada usia ≥ 80 tahun adalah 20,2%, sementara CFR keseluruhan adalah 7,2%. Tingkat kematian juga dipengaruhi oleh adanya penyakit bawaan pada pasien. Tingkat 10,5% ditemukan pada pasien dengan penyakit kardiovaskular, 7,3% pada pasien dengan diabetes, 6,3% pada pasien dengan penyakit pernapasan kronis, 6% pada pasien dengan hipertensi, dan 5,6% pada pasien dengan kanker (POGI, 2020).

Infeksi COVID-19 dapat menimbulkan gejala ringan, sedang atau berat. Gejala klinis utama yang muncul yaitu demam (suhu >38 °C), batuk

dan kesulitan bernapas. Selain itu dapat disertai dengan sesak memberat, *fatigue*, mialgia, gejala gastrointestinal seperti diare dan gejala saluran napas lain. Setengah dari pasien timbul sesak dalam satu minggu. Kasus berat perburukan secara cepat dan progresif, seperti ARDS, syok septik, asidosis metabolik yang sulit dikoreksi dan perdarahan atau disfungsi sistem koagulasi dalam beberapa hari. Pasien dengan gejala yang muncul ringan bahkan tidak disertai dengan demam. Kebanyakan pasien memiliki prognosis baik, dengan sebagian kecil dalam kondisi kritis bahkan meninggal (POGI, 2020).

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) telah merekomendasikan beberapa strategi pencegahan yang dapat dilakukan untuk mencegah penyebaran virus ini, seperti pengujian laboratorium terhadap individu yang diduga terinfeksi virus ini, karantina pasien yang terinfeksi, jarak fisik dan kebersihan tangan. Meski strategi preventif sudah dilakukan, namun belum ada rekomendasi vaksin atau obat yang telah disetujui sebagai profilaksis atau pengobatan COVID-19. Saat ini, terdapat beberapa golongan obat yang sedang dalam tahap uji klinis terkait dengan potensinya dalam memerangi SARSCoV-2 seperti RNA polymerase inhibitor (Remdesivir Dan Favipiravir), protease inhibitor (Lopinavir/Ritonavir), aminoquinolines (Chloroquine dan turunan hidroksilnya), agen anti-inflamasi (Kortikosteroid), penghambat enzim pengubah angiotenzin tipe 2, plasma konvalesen, teknologi antisense Viral RNA, antibodi monoklonal dan pengobatan tradisional Cina (Neldi, Vina and Suharjono, 2020). Indonesia terapi yang diberikan pada pasien COVID-19 berupa pemberian vitamin, simptomatis, antivirus, Azitromicin/Levofloksasin, Deksametason/Hidrokortison, dan Antikoagunal (PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI, 2020). Antivirus yang digunakan di Indonesia adalah

Favipiravir dan Remdesivir pada pengobatan pasien dengan gejala sedang, berat atau kritis. Favipiravir memiliki bukti kemanjuran dan keamanannya yang terbatas dan tidak tersedia di banyak negara dibandingkan dengan Remdesivir (Instiaty *et al.*, 2020), oleh karena itu pada penelitian ini akan membahas terkait antivirus Remdesivir untuk melihat efektivitas dan efek samping.

Remdesivir adalah antivirus yang merupakan salah satu obat unggulan dalam pengujian klinis. Obat ini menunjukkan keefektifan sebagai antivirus karena memiliki spektrum luas dari virus corona yang menginfeksi manusia dan hewan dalam kultur sel dan percobaan menggunakan tikus, termasuk SARS-CoV, MERS-CoV, dan SARS-CoV-2 (Neldi,Vina and Suharjono, 2020). Remdesivir (GS-5734) sejauh ini merupakan obat paling menjanjikan yang menunjukkan aktivitas antivirus spektrum luas melawan virus RNA.

Remdesivir adalah sebuah antivirus yang dibuat oleh *Gilead Sciences*, memiliki aktivitas terhadap berbagai jenis virus termasuk MERS-CoV dan SARS-CoV-1. Remdesivir merupakan suatu *phosphoramidate prodrug*, yang di dalam tubuh akan termetabolisme menjadi *C-adenosine nucleoside analogue* GS-441524 sebagai metabolit aktifnya. Mekanisme kerja Remdesivir terutama terkait dengan replikasi virus. Remdesivir merupakan analog nukleosida adenosine yang akan mengganggu kerja RNA *polymerase* dari virus dan selanjutnya menurunkan kemampuan replikasi virus. Kemiripan Remdesivir dengan adenosine, salah satu nukleotida untuk pembentukan RNA, maka dapat memungkinkan RNA *polymerase* salah mengenali remdesivir sebagai adenosine. Penempatan analog adenosine ini lalu akan mengakhiri proses transkripsi, yang akhirnya menyebabkan virus tidak dapat bereplikasi atau menginfeksi sel yang lain (Setiadi dkk, 2020).

Remdesivir ini digunakan untuk pasien COVID-19 dengan gejala sedang, berat atau kritis (PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI, 2020).

Remdesivir merupakan obat yang pada mulanya dikembangkan untuk terapi virus ebola, yang lalu dicobakan juga terhadap coronavirus seperti MERS-CoV dan SARS-CoV-1. Penelitian hewan coba dengan SARS-CoV-1, pemberian Remdesivir di saat awal terjadinya infeksi dapat menurunkan jumlah virus pada sel paru tikus, serta dapat memperbaiki tanda-tanda klinis dan fungsi paru (Setiadi dkk, 2020).

Wang *et al.*, (2020) melakukan uji coba multicenter secara *randomised, double-blind, placebo-controlled*, pada pasien dewasa dengan COVID-19 di sepuluh rumah sakit di Cina. Uji coba dilakukan pada 237 pasien dan dibagi 2 kelompok yaitu kelompok Remdesivir (158 kasus) dan kelompok plasebo (79 kasus). Pasien secara acak diberi rasio 2:1 terhadap remdesivir intravena 200 mg pada hari pertama diikuti oleh 100 mg pada hari ke 2-10 dalam infus tunggal harian atau volume infus plasebo yang sama selama 10 hari. Hasil menunjukkan bahwa pemberian Remdesivir tidak terkait dengan perubahan yang signifikan dalam waktu perbaikan klinis. Namun, pasien yang menerima Remdesivir memiliki waktu pemulihan yang lebih singkat secara numerik dibandingkan dengan mereka yang menerima plasebo. Efek samping yang paling umum pada kelompok Remdesivir adalah konstipasi, hipoalbuminemia, hipokalemia, anemia, trombositopenia, dan peningkatan bilirubin total, sedangkan pada kelompok plasebo meliputi hipoalbuminemia, konstipasi, anemia, hipokalemia, peningkatan aspartat aminotransferase, peningkatan lipid darah, dan peningkatan bilirubin total.

Pada Mei 2020 (Beige *et al.*, 2020) juga melakukan uji coba secara *double-blind, randomized, placebo controlled* dari Remdesivir secara intravena pada 1.063 pasien yang menderita covid-19. Pasien secara acak

menerima Remdesivir (dosis awal 200 mg pada hari pertama, diikuti oleh 100 mg setiap hari hingga 9 hari tambahan) atau plasebo hingga 10 hari. Hasil awal dari 1059 pasien (538 Remdesivir dan 521 untuk Plasebo) dengan data yang tersedia setelah pengacakan menunjukkan bahwa Remdesivir mampu mempersingkat waktu pemulihan pada pasien dewasa dengan COVID-19 dan membuktikan adanya infeksi saluran pernapasan bawah. Waktu pemulihan rata-rata pasien COVID-19 yang diberikan Remdesivir adalah 11 hari dibandingkan dengan pasien yang menerima plasebo yaitu 15 hari. Efek samping serius pada kelompok Remdesivir 21,1% dan pada kelompok plasebo 27,0%. Kegagalan pernapasan akut, hipotensi, pneumonia virus, dan cedera ginjal akut sedikit lebih umum di antara pasien dalam kelompok plasebo.

Berdasarkan uraian dari latar belakang diatas, dilaksanakan penelitian *literatur review* untuk mengetahui efektivitas dan efek samping penggunaan Remdesivir pada pasien COVID-19 dan hasil dari *literatur review* ini dapat menjadi bahan pertimbangan bagi para klinisi dalam penggunaan Remdesivir pada pasien COVID-19 karena bukti tentang penggunaan Remdesivir belum banyak di Indonesia.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana kajian pustaka efektivitas Remdesivir pada pengobatan covid-19.
2. Bagaimana kajian pustaka efek samping Remdesivir pada pengobatan covid-19.

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengkaji efektivitas Remdesivir pada pengobatan COVID-19.

2. Untuk mengkaji efek samping Remdesivir pada pengobatan COVID-19.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Rumah Sakit
Dapat menjadi data dan bahan pertimbangan bagi petugas kesehatan dalam mengambil keputusan penanganan lebih lanjut terkait COVID-19
2. Bagi Fakultas
Dapat menambah pengetahuan bagi masyarakat akademik yaitu mahasiswa dan dosen, serta sebagai gambaran dan sumber informasi untuk dikembangkan menjadi penelitian lanjutan.
3. Bagi Peneliti
Dapat menambah pengetahuan pada dunia kefarmasian dengan pelaksanaan *literatur review* terkait efektivitas dan efek samping remdesivir pada pasien COVID-19.