

Studi Literatur: Agen Antivirus pada Pasien COVID-19 dengan Penyakit Ginjal Kronis

Made Laksmi Meiliana^{(1)*}, Didik Hasmono⁽²⁾

¹Master Program of Clinical Pharmacy, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia, 60115

²Faculty of Pharmacy, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia, 60115

Pada akhir tahun 2019, kasus virus yang mirip dengan Pneumonia pertama kali dilaporkan di Wuhan, Provinsi Hubei. World Health Organization (WHO) melaporkan wabah ini sebagai virus Corona (COVID-19). Infeksi COVID-19 dapat meningkat pada pasien dengan penyakit gagal ginjal kronis (GGK). Sistem kekebalan tubuh yang menurun dan keadaan immunosupresi dapat membuat pasien gagal ginjal kronis mengalami komplikasi infeksi. Demikian juga, mereka memiliki keadaan peradangan sistemik kronis yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Oleh karena itu, kajian ini bertujuan untuk memberikan ulasan terkait dengan agen antivirus pada pasien COVID-19 dengan penyakit ginjal kronis dan untuk merangkum regimen antivirus yang dianjurkan. Penelusuran artikel ini menggunakan Mendeley, Google Scholar, ScienceDirect, dan PubMed dari database NCBI selama Oktober 2020. Pemberian obat pada pasien GGK yang terpapar COVID-19 harus dipertimbangkan dengan serius. Beberapa antivirus perlu disesuaikan agar tidak memperburuk kondisi ginjal pasien. Agen antivirus adalah obat yang diberikan untuk tujuan pencegahan dan kuratif COVID-19. Beberapa agen antivirus yang akan diberikan kepada pasien GGK yang terpapar COVID-19, seperti ramdesivir, ribavirin, hydroxychloroquine atau chloroquine, dan umifenovir, memerlukan perhatian khusus dan penyesuaian dosis seperlunya.

Kata Kunci: COVID-19, penyakit ginjal kronis, antivirus

A Literature Study: Antiviral Agents in COVID-19 Patients with Chronic Kidney Disease

At the end of 2019, Wuhan, Hubei Province, reported the first case of a virus similar to pneumonia. The World Health Organization (WHO) reports this outbreak as the Corona virus (COVID-19). Infection with COVID-19 may be more common in people who have chronic kidney disease (CKD). Patients with chronic kidney failure may experience infectious complications due to a weakened immune system and immunosuppressive state. Similarly, they suffer from a chronic systemic inflammatory state, which can contribute to increased morbidity and mortality. Thus, the purpose of this study is to conduct a review of antiviral agents and to summarize recommended antiviral regimens in COVID-19 patients with chronic kidney disease. This article search used Mendeley, Google Scholar, ScienceDirect, and PubMed from the NCBI database in October 2020. The administration of drugs to patients with chronic kidney disease who have been exposed to COVID-19 must be seriously considered. Certain antivirals must be adjusted to avoid deteriorating the patient's kidney condition. Antiviral agents are medications used to treat and prevent COVID-19 infection. Numerous antiviral agents, including ramdesivir, ribavirin, hydroxychloroquine or chloroquine, and umifenovir, must be administered with caution and dose adjustments as necessary in CKD patients exposed to COVID-19.

Keywords: COVID-19, chronic kidney disease, antiviral

*E-mail korespondensi: madelaksmimeiliana93@gmail.com

PENDAHULUAN

Pada akhir tahun 2019, kasus virus yang diduga pneumonia pertama kali dilaporkan di Wuhan, Provinsi Hubei. World Health Organization (WHO) melaporkan wabah ini sebagai penyakit virus Corona atau disebut juga *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) (Lukito, 2020).

Gejala COVID-19 dapat berupa infeksi asimtomatik sampai gejala pneumonia berat dengan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) dan kematian. Menurut *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), regimen pengobatan pasien COVID-19 antara lain antivirus, antibakteri, dan imunomodulator. Namun beberapa regimen yang dianjurkan masih kontroversial, karena uji klinis acak terbatas yang membuktikan kemanjurannya sangat terbatas (Jomah, Asdaq and Al-Yamani, 2020).

Agen antivirus untuk infeksi SARS-CoV-2 yang efektif sulit dibuktikan pada masa awal pandemi COVID-19. Setelah dilakukan beberapa *clinical trials* dan pengalaman klinis, beberapa agen antivirus terbukti memiliki potensi untuk pengobatan infeksi SARS-CoV-2 secara efektif. Salah satu target utama obat antivirus adalah untuk menghambat siklus replikasi virus pada salah satu siklus (Izzedine and Perazella, 2020). Akan tetapi, perlu dilakukan penyesuaian pada pemberian antivirus terhadap populasi tertentu, antara lain yaitu pasien gagal ginjal.

Penyesuaian dosis antivirus perlu dilakukan pada pasien gagal ginjal kronis karena terjadi perubahan parameter farmakokinetik pada populasi ini, yang mengakibatkan kegagalan pengobatan antivirus atau peningkatan reaksi obat yang merugikan (Li *et al.*, 2020).

Infeksi COVID-19 dapat meningkat pada pasien dengan penyakit ginjal kronis. Selama dua bulan pertama wabah di Tiongkok, dilaporkan bahwa 4,3% pasien Tiongkok yang terinfeksi COVID-19 dan menderita GGK gejala parah (National Health Commission, 2020).

Pada pasien GGK, terjadi perubahan sistem kekebalan yang mengarah pada keadaan immunosupresi dan komplikasi infeksi, serta peradangan sistemik kronis yang juga dapat berkontribusi pada peningkatan morbiditas dan mortalitas (D'Marco *et al.*, 2020).

Oleh karena itu, kajian ini bertujuan untuk menyajikan ulasan terkait dengan pemberian agen antivirus pada pasien COVID-19 dengan penyakit ginjal kronis dan merangkum regimen antivirus yang dianjurkan.

METODE

Studi kajian pustaka ini menggunakan Mendeley, Google Scholar, ScienceDirect, dan

PubMed dari database NCBI selama Oktober 2020. Kata-kata kunci yang digunakan dalam pencarian pustaka meliputi COVID-19, antivirus, gangguan ginjal, *Chronic kidney disease* (CKD), sedangkan informasi tentang uji klinis yang sedang berlangsung terkait antivirus COVID-19 diakses dari ClinicalTrials.gov dan NIH.gov.

OVERVIEW

1. Penyakit Ginjal Kronis (GGK) dan COVID-19

Penelitian di Amerika Serikat yang dilakukan pada 7.162 pasien COVID-19, mengkonfirmasi bahwa pasien COVID-19 dengan penyakit ginjal kronis sebanyak 12 kali lipat dari pasien COVID-19 tanpa komplikasi yang dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU). Sejalan dengan hal itu, pasien COVID-19 dengan GGK sebanyak 9 kali lipat dari pasien COVID-19 tanpa komplikasi GGK yang dirawat di non-ICU (Rudiansyah *et al.*, 2020). Penelitian yang dilakukan pada 700 pasien COVID-19 rawat inap COVID-19 di Tiongkok dengan studi kohort *prospective* menunjukkan bahwa sekitar 40% pasien menderita proteinuria dan hematuria pada perawatan pertama (D'Marco *et al.*, 2020).

Mekanisme penyakit ginjal pada pasien COVID-19 belum diketahui secara pasti. Namun pasien CKD yang terinfeksi COVID-19 memiliki resiko keparahan dan mortalitas yang lebih tinggi (D'Marco *et al.*, 2020).

Penyakit ginjal kronis adalah penurunan progresif fungsi ginjal dalam beberapa bulan atau tahun, yang ditandai dengan penurunan *Glomerular Filtration Rate* (GFR) kurang dari 60 mL/min/1,73 m² dalam kurun waktu minimal 3 bulan (Inker *et al.*, 2014)

Beberapa gejala yang muncul pada penderita GGK yaitu penurunan kekebalan tubuh dan juga peradangan sistemik. Penurunan kekebalan tubuh ditandai dengan disfungsi phagocytic sel B dan T, serta terjadi peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi. Apoptosis sel limfosit B akan meningkat pada pasien GGK yang akan mempengaruhi sistem kekebalan tubuh. Selain limfosit B, sel T pada pasien GGK juga menunjukkan aktivasi awal yang menyimpang, yaitu sel T yang diaktifkan mengalami apoptosis secara cepat. Peningkatan apoptosis sel T ini berkontribusi pada limfositopenia, imunodefisiensi progresif, dan peningkatan resiko infeksi (D'Marco *et al.*, 2020). Sebagai akibat dari penurunan sistem imun dan peradangan pada pasien CKD, mereka lebih rentan terhadap resiko infeksi COVID-19 (Cohen and Hörl, 2012).

Studi yang dilakukan oleh Diao (2020) mempelajari kerusakan ginjal pada pasien

COVID-19. Kerusakan ginjal yang dijumpai berupa nekrosis tubular akut yang diinduksi secara langsung oleh SARS-CoV-2 selama infeksi dan replikasi. Salah satu kerusakan secara tidak langsung terjadi melalui mekanisme penurunan sistem imun yang kompleks dengan dipicu oleh kerusakan sel.

2. Interaksi Antara SARS-CoV-2 dengan Gagal Ginjal Kronik

Terdapat beberapa hipotesis tentang mekanisme hipotesis mengenai penyebab pasien CKD bememiliki resiko tinggi terinfeksi COVID-19 ataupun penurunan fungsi ginjal sebagai akibat dari SARS-COV-2. Salah satu mekanisme masuknya SARS-CoV-2 yaitu berkaitan dengan enzim *angiotensin-converting* (ACE). Pertama, SARS-CoV-2 memasuki tubuh melalui ACE2 dan DPP4 sebagai reseptor utama yang diekspresikan oleh sel tubular ginjal, dan terjadi perburukan kondisi ginjal, salah satunya yaitu nekrosis ginjal (Mormando *et al.*, 2020).

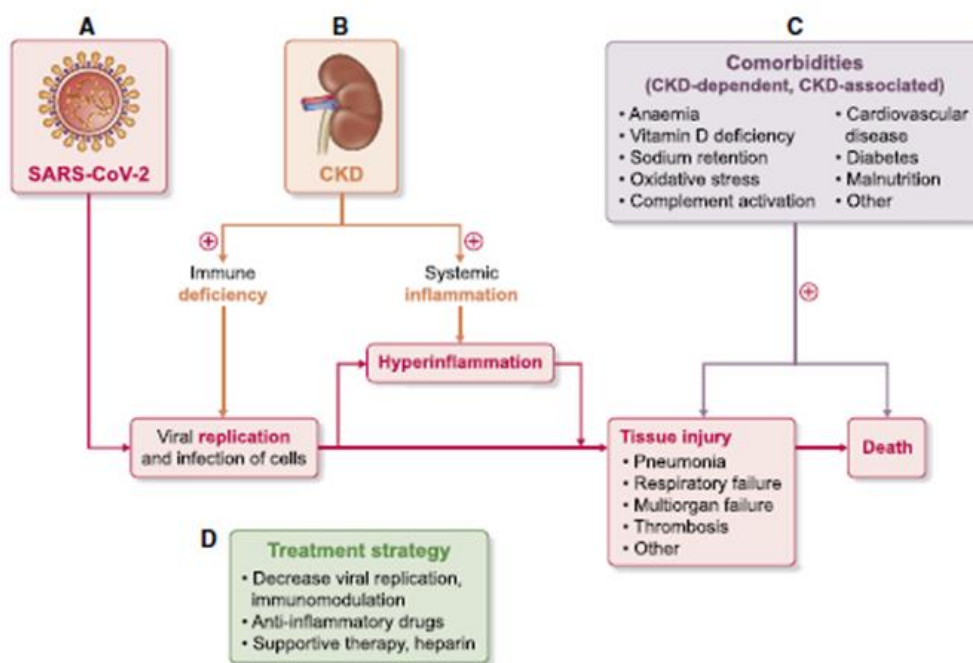
Pada pasein GGK yang mengalami penurunan sistem imun, terjadi peningkatan replikasi virus dan peradangan sistemik secara cepat sehingga terjadi hiperinflamasi pada pasien COVID-19 yang parah. Selain penyakit GGK, penyakit komorbiditas lainnya yang diidap oleh pasien GGK, seperti anemia, diabetes, dan penyakit kardiovaskuler, juga mempengaruhi tingkat keparahan infeksi COVID-19 dan progresivitas GGK bahkan hingga kematian. Mekanisme ini dijelaskan pada gambar 1 (D'Marco *et al.*, 2020).

Kondisi lain yang mempengaruhi kerusakan ginjal yaitu Pneumonia sebagai akibat dari

COVID-19. Pneumonia dapat menimbulkan gejala hipoksia di seluruh tubuh termasuk organ ginjal. Ketika terjadi hipoksia maka kadar oksigen dalam darah relatif rendah, sehingga menyebabkan peningkatan viskositas darah dan perfusi aliran darah ke organ ginjal juga terganggu. Kondisi ini dapat meningkatkan progresivitas penyakit ginjal kronis pasien (Cohen *and* Hörll, 2012). Mekanisme lain yang berpengaruh yaitu produksi sitokin yang diinduksi oleh virus atau mediator mungkin dapat berdampak secara tidak langsung pada jaringan ginjal, seperti hipoksia, syok, dan rhabdomyolysis (Cheng *et al.*, 2020).

Respon inflamasi dalam infeksi COVID-19 berperan penting pada beberapa organ tubuh. Pasien COVID-19 memiliki jumlah mediator inflamasi yang lebih tinggi, termasuk interleukin-1 (IL-1), IL-6, TNF- α , dan interferon- α (IFN- α). Sindrom badai sitokin dihipotesiskan sebagai kemungkinan penyebab kondisi gagal ginjal pada beberapa menangani pasien yang sakit kritis (Raza *et al.*, 2020).

Kontribusi SARS-CoV-2 terhadap pengembangan GGK melibatkan jalur yang mirip dengan mekanisme terjadinya cedera ginjal akut. Kesimpulannya, kerusakan ginjal yang diamati pada pasien COVID-19 adalah hasil dari mekanisme kompleks yang diinduksi secara langsung dan tidak langsung oleh SARS-CoV-2 yang cenderung berkembang menuju pada kondisi disfungsi ginjal. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk lebih memahami mekanisme patofisiologis ginjal, mengembangkan strategi terapeutik baru yang dapat membatasi dan/atau mencegah kerusakan ginjal, serta meningkatkan prognosis pasien COVID-19.



Gambar 1. Hubungan SARS-CoV-2 dan penyakit ginjal kronik (D'Marco *et al.*, 2020)

3. Antivirus Potensial pada Penanganan COVID-19

Saat terjadi pandemi COVID-19, telah dilakukan penelitian tentang obat yang efektif untuk menangani COVID-19. Beberapa uji klinis telah dilakukan untuk agen yang mungkin berkhasiat untuk mengobati COVID-19 dan antivirus menunjukkan hasil yang menjanjikan (World Health Organisation [WHO], 2020). Perkembangan terkini, FDA (*Food and Drug Administration*) sudah menyetujui ramdesivir untuk penggunaan darurat pada pasien dewasa dan anak dengan gejala COVID-19 yang parah (FDA, 2020).

Target utama obat antivirus adalah untuk menghambat siklus replikasi virus pada salah satu tahap perkembangannya (Welliver *et al.*, 2001). Pemberian antivirus secara dini yaitu pada saat gejala baru saja timbul, akan menurunkan terjadinya tingkat keparahan dan mortalitas dengan cara menurunkan *viral load* virus pada sekitar 5–6 hari setelah timbul gejala dan hal ini berlangsung hingga 14 hari (Mitjà *and* Clotet, 2020). Beberapa antivirus potensial yang digunakan dalam terapi COVID-19 dipaparkan pada tabel 1.

4. Antivirus pada Pasien COVID-19 dengan Penyakit Ginjal Kronis

Terapi antivirus saat ini ditujukan untuk mengurangi replikasi virus dan meningkatkan pertahanan antivirus, membatasi kondisi hiperinflamasi dan langkah-langkah pendukung, serta pencegahan trombotik.

Pasien gangguan ginjal atau GJK yang terpapar COVID-19 membutuhkan perhatian khusus pada persepsian obatnya karena beberapa antivirus membutuhkan penyesuaian dosis sehingga tidak terjadi pemburukan pada kondisi ginjal pasien.

Ramdesivir

Pada individu dengan ginjal normal, sebagian besar (74%) metabolit aktif ramdesivir dieliminasi melalui ginjal. Ramdesivir terdistribusi secara luas ke sebagian besar jaringan dan beresiko menimbulkan toksisitas pada pasien dengan gangguan ginjal (Adamsick *et al.*, 2020).

Sebuah studi *cohort* meneliti tentang keamanan ramdesivir pada pasien COVID-19 dengan kondisi parah dan melaporkan kejadian buruk selama observasi, salah satunya adalah gangguan ginjal (Adamsick *et al.*, 2020). Pengobatan ramdesivir dihentikan pada 4 pasien (8%) dari 53 pasien karena pemburukan kondisi gagal ginjal yang sudah dialami sebelumnya oleh pasien tersebut. Satu orang pasien COVID-19 yang dirawat di Wuhan, ditemukan menderita gagal ginjal akut setelah memperoleh pengobatan

dengan ramdesivir. Oleh karena itu, penting dilakukan monitoring fungsi ginjal selama pemberian ramdesivir. Rekomendasi pemberian ramdesivir pada pasien CKD terdapat pada Tabel 2 (Grein *et al.*, 2020).

Chloroquine (CQ) & Hydroxychloroquine (HCQ)

Chloroquine diabsorpsi dengan baik setelah pemberian oral dan didistribusikan secara luas ke dalam jaringan, termasuk hati, limpa, ginjal, paru-paru, dan tulang belakang. Ikatan protein CQ yaitu 60% dan dimetabolisme yang menghasilkan metabolit aktif, yaitu desethylchloroquine dan bis-desethylchloroquine oleh sitokrom P450 2C8 (CYP2C8), CYP2D6, dan enzim CYP3A4. Sebanyak 50% dari CQ dan metabolitnya diekskresi melalui urine. HCQ dimetabolisme oleh enzim CYP2C8, CYP2D6, dan CYP3A4 menjadi desethylhydroxychloroquine dan bis-desethylchloroquine, serta terekskresi secara perlahan-lahan melalui ginjal, dengan waktu paruh terminal 40–50 hari. Penggunaan HCQ dan CQ pada dosis rendah lebih disarankan untuk menghindari toksisitas pada ginjal (Vinetz, 2017).

Studi di beberapa rumah sakit di Indonesia menunjukkan tingginya kejadian efek samping setelah penggunaan CQ dan HCQ pada pasien COVID-19. Salah satu efek samping yang perlu dipantau yaitu perpanjangan interval QT. Toksisitas ginjal pada penggunaan HCQ dan CQ sering dilaporkan setelah penggunaan jangka panjang pada dosis tinggi. Sebaliknya toksisitas ginjal ini tidak ditemukan pada penggunaan jangka pendek HCQ dan CQ dengan dosis rendah. Jalur utama ekskresi HCQ dan CQ terutama melalui ginjal. Oleh sebab itu, penggunaan jangka panjang pada pasien gangguan ginjal membutuhkan penyesuaian dosis obat (Agung Nugrahaningsih *and* Purnomo, 2020).

Ribavirin

Ribavirin merupakan analog nukleosida purin dan memiliki waktu paruh yang panjang, yaitu sekitar 40 jam. Ekskresi ribavirin terutama terjadi di ginjal (61%) sehingga membutuhkan penyesuaian dosis yang ketat pada kondisi ginjal yang tidak sempurna, bervariasi tergantung pada indikasinya (Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., 2013).

Beberapa pustaka tentang penggunaan ribavirin dalam penanganan infeksi SARS-CoV-2, direkomendasikan aksi penurunan dosis hingga 50% untuk nilai klirens kreatinin (Cl_{cr}) antara 30 dan 50 mL/menit, dan pengurangan bahkan hingga 75% apabila nilai Cl_{cr} berada di bawah 30 mL/menit. Pada beberapa penelitian, dilaporkan kejadian efek samping terkait penggunaan ribavirin pada SARS, yaitu anemia hemolitik (61%), hipokalsemia (58%), dan hipomagnesemia

(46%) Anemia hemolitik dapat terjadi 3-5 hari setelah terapi dengan ribavirin pada dosis tinggi hingga mencapai 1-2 gram (Barlow *et al.*, 2020).

Oseltamivir

Oseltamivir merupakan *prodrug* yang dimetabolisme oleh plasma dan esterase hati menjadi bentuk aktif oseltamivir karboksilat. Absorpsi oseltamivir terjadi secara baik dan cepat setelah pemberian oral. Waktu paruh eliminasi oseltamivir yaitu 1-2 jam sedangkan oseltamivir karboksilat 6-10 jam. Secara umum, oseltamivir dieliminasi dalam bentuk oseltamivir karboksilat. Hampir seluruh (99%) oseltamivir karboksilat diekskresi melalui ginjal. Penyesuaian dosis diperlukan pada pasien dengan gangguan ginjal karena seluruh oseltamivir karboksilat diekskresi melalui ginjal (Acosta, 2018).

Studi retrospektif yang dilakukan pada 99 pasien COVID-19 yang menggunakan agen antivirus termasuk oseltamivir, menunjukkan 31% pasien mengalami perbaikan sedangkan 11% pasien meninggal. Pada umumnya oseltamivir

diberikan dalam bentuk kombinasi sehingga efektivitas dan keamanan oseltamivir sukar dikonfirmasi (Chen *et al.*, 2020).

KESIMPULAN

Sebagian besar penderita GGK mengalami penurunan kekebalan tubuh. Penurunan kekebalan tubuh pada GGK ditandai dengan disfungsi phagocytic sel B dan T, serta terjadi peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi yang dapat meningkatkan peradangan sistemik. Selain itu, kondisi apoptosis sel limfosit B akan meningkat pada pasien GGK yang akan menyebabkan imunodefisiensi progresif, dan peningkatan resiko infeksi.

Agen antivirus merupakan salah satu obat yang dapat diberikan untuk pencegahan dan pengobatan COVID-19. Terapi pasien CKD yang terinfeksi COVID-19 dengan agen antivirus, seperti ramdesivir, ribavirin, HCQ/CQ, dan umifenovir, membutuhkan perhatian khusus, berupa penyesuaian dosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Acosta, P.E. 2018. Antiviral Agents (Nonretroviral) in: Brunton, L.L., Hilal-Dandan, R, & Knollmann, B.J. (Editors). *Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13th edition. New York: *McGraw-Hill Education*, pp. 1105-1116.
- Adamsick, M. L. Gandhi RG., Bidell MR., Elshaboury RH., Bhattacharyya RP., Kim AY., Nigwekar S., Rhee EP., and Sise ME. 2020. Remdesivir in Patients with Acute or Chronic Kidney Disease and COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*. doi: 10.1681/ASN.2020050589.
- Agung Nugrahaningsih, D. A. and Purnomo, E. 2020. Chloroquine and Hydroxychloroquine for COVID-19 Treatment. *Journal of the Medical Sciences (Berkala Ilmu Kedokteran)*, 52(03). doi: 10.19106/jmedscisio5203202002.
- Barlow, A. Kaitlin M Landolf, Brooke Barlow, Siu Yan Amy Yeung, Jason J Heavner, Cassidy W Claassen, and Mojdeh S Heavner. 2020. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. *Pharmacotherapy*. doi: 10.1002/phar.2398.
- Binois, Y. Hachad H., Salem JE., Charpentier J., Lebrun-Vignes B., Pène F., Cariou A., Chiche JD. Mira JP. and Lee S. Nguyen. 2020. Acute Kidney Injury Associated With Lopinavir/Ritonavir Combined Therapy in Patients With COVID-19. *Kidney International Reports*, 5(10). doi: 10.1016/j.ekir.2020.07.035.
- Chen, N. *et al.* 2020. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases Of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *The Lancet*, 395(10223). doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Cheng, Y. *et al.* 2020. Kidney Disease is Associated with in-Hospital Death of Patients with COVID-19. *Kidney International*. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.
- Cohen, G. and Hörl, W. H. 2012. Immune Dysfunction in Uremia-An Update. *Toxins*, 4(11):962–990. doi: 10.3390/toxins4110962.
- D'Marco, L. *et al.* 2020. Coronavirus Disease 2019 in Chronic Kidney Disease. *Clinical Kidney Journal*, 13(3):297–306. doi: 10.1093/ckj/sfaa104.
- Diao, B. *et al.* 2020. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Cov-2) Infection. *medRxiv*. doi: 10.1101/2020.03.04.20031120.
- Grein, J. *et al.* 2020. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(24). doi: 10.1056/nejmoa2007016.
- Inker, L. A. *et al.* 2014. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, 63(5). doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.416.
- Instiaty, Sri Darmayani, I. G. A. A. P., *et al.* 2020. Antiviral Treatment of Covid-19: A clinical Pharmacology Narrative Review. *Medical Journal of Indonesia*. doi: 10.13181/mji.rev.204652.
- Izzedine, H., Jhaveri, K. D. and Perazella, M. A. 2020. COVID-19 Therapeutic Options for Patients with Kidney Disease', *Kidney International*. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.015.
- Jomah, S., Asdaq, S. M. B. and Al-Yamani, M. J. 2020. Clinical Efficacy of Antivirals Against Novel Coronavirus (COVID-19): A Review. *Journal of Infection and Public Health*. doi: 10.1016/j.jiph.2020.07.013.
- Khalili, J. S. *et al.* 2020. Novel Coronavirus Treatment with Ribavirin: Groundwork for an Evaluation Concerning COVID-19. *Journal of Medical Virology*. doi: 10.1002/jmv.25798.
- Li, L. *et al.* 2020. Antiviral Agent Therapy Optimization in Special Populations of COVID-19 Patients. *Drug Design, Development and Therapy*. doi: 10.2147/DDDT.S259058.
- Lukito, J. I. 2020. Tinjauan Antivirus untuk Terapi COVID-19. *340 Cdk-286*, 47(5):342.
- Mitjà, O. and Clotet, B. 2020. Use of Antiviral Drugs to Reduce COVID-19 Transmission. *The Lancet Global Health*. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30114-5.
- Mormando, G. *et al.* 2020. Investigation of the Effectiveness of a Structured Squat-based Program in Knee Osteoarthritis Rehabilitation. *Trials*, 7(1).

National Health Commission & State Administration of Traditional Chinese. 2020. Diagnosis And Treatment Protocol For Novel Coronavirus Pneumonia (Trial version 7). *Chinese Medical Journal*. doi: 10.1097/CM9.0000000000000819.

Ozyilmaz, E. 2020. Antiviral Agents. *Journal of Critical and Intensive Care*, 11. doi: 10.37678/dcybd.2020.2380.

Raza, A. *et al.* 2020. Acute Renal Failure in Critically Ill COVID-19 Patients With a Focus on the Role of Renal Replacement Therapy: A Review of What We Know So Far. *Cureus*. doi: 10.7759/cureus.8429.

Rock, B. M. *et al.* 2014. Characterization of Ritonavir-Mediated Inactivation of Cytochrome P450 3A4. *Molecular Pharmacology*, 86(6). doi: 10.1124/mol.114.094862.

Rudiansyah, M. *et al.* 2020. COVID-19 and Kidney Diseases in Indonesia. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(7):435–442. doi: 10.31838/srp.2020.7.63.

US Food and Drug Administration. 2018. Aralen (Chloroquine Phosphate). pp. 1–8. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/006002s0451bl.pdf.

006002s0451bl.pdf.

US Food and Drug Administration. 2020. Fact Sheet For Healthcare Providers G Medical VSMS ECG Patch', pp. 1–36. Available at: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/medwatch/index.cfm?action=reporting.home>.

Welliver, R. *et al.* 2001. Effectiveness of Oseltamivir in Preventing Influenza in Household Contacts: A Randomized Controlled Trial', *Journal of the American Medical Association*, 285(6). doi: 10.1001/jama.285.6.748.

Whitehouse Station, NJ: Merck & Co. 2013. Merck & Co., Inc. Rebetol (ribavirin) package insert. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co. <https://www.google.com/search?q=Merck+%26+Co.%2C+Inc.+Rebetol+%28ribavirin%29+package+insert.+Whitehouse+Station%2C+NJ%3A+Merck+%26+Co.%2C+Inc%3B+2013>.

Vinetz, J. M. 2017. Chemotherapy of Malaria. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13e Eds. Laurence L. Brunton, et al. McGraw Hill, <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2189§ionid=172484142>.

Tabel 1. Informasi Obat Antivirus Potensial untuk Pasien COVID-19

| Obat | Potensial Aksi | Dosis | Keterangan | Pustaka |
|----------------------------|--|---|---|--|
| Chloroquine phosphate (CQ) | Sebagai antivirus pada SARS-CoV-2 melalui ikatan dengan reseptor ACE2 dan meningkatkan pH endosome, sehingga menghambat replikasi virus. | Dosis yang disarankan (<i>Emergency Use Authorization</i>) sesuai dengan berat badan pasien: - 1 g CQ per oral, sekali pada hari ke-1, dilanjutkan dengan 500 mg CQ per oral sekali sehari selama 4-7 total hari perawatan (>50 kg). - 500 mg CQ setiap 12 jam pada hari ke-1 dan 2, kemudian 500 mg CQ sekali sehari pada hari ke-3 hingga hari ke-7 (orang dewasa dengan berat <50 kg). | <i>NIH guidelines</i> merekomendasikan pemberian CQ pada pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit. Beberapa negara seperti Indonesia telah mencabut <i>Emergency Use Authorization</i> obat ini dengan mempertimbangkan keamanan pemakaian obat ini. | (Cohen and Hörl, 2012; Instiaty, Sri Darmayani, <i>et al.</i> , 2020; Izzedine, Jhaveri and Perazella, 2020) |
| Hydroxychloroquine (HCQ) | Sama dengan chloroquine phosphate. | 400 mg per oral setiap 12 jam selama 1 hari, dilanjutkan dengan pemakaian pada dosis 200 mg setiap 12 jam selama 4 hari berikutnya. | Beberapa negara seperti Indonesia telah mencabut <i>Emergency Use Authorization</i> obat ini terkait dengan keamanan penggunaan obat ini. | (Cohen and Hörl, 2012; Instiaty, Sri Darmayani, <i>et al.</i> , 2020; Izzedine, Jhaveri and Perazella, 2020) |
| Oseltamivir | Mengurangi penyebaran virus pada saluran nafas dengan menghambat neuroamidase virus. | Dosis dari hasil uji coba terdaftar: bervariasi, 75 mg per oral sekali atau dua kali sehari, dan 4-6 mg/kg berat badan secara oral (frekuensi tidak ditentukan). | Tidak ada data untuk aktivitas <i>in vitro</i> dari oseltamivir terhadap <i>coronavirus</i> . | (Mitjà and Clotet, 2020; Whitehouse Station, NJ: Merck & Co., 2013) |
| Favipiravir (Avigan®) | Penghambat selektif RNA-dependent RNA polymerase (<i>RdRp</i>) dan penghambat replikasi RNA virus. | Dosis: dewasa (usia >16 tahun): 1600 mg dua kali sehari pada hari ke-1, kemudian 600 mg dua kali sehari selama 7-10 atau 14 hari berikutnya. | Uji klinis di Tiongkok melaporkan pemberian favipiravir berkorelasi dengan <i>viral clearance</i> yang lebih singkat dibandingkan dengan pasien yang tidak diobati. | (Cohen and Hörl, 2012; Izzedine, Jhaveri and Perazella, 2020) |

Tabel 1. Informasi Obat Antivirus Potensial untuk Pasien COVID-19 (lanjutan)

| Obat | Potensial Aksi | Dosis | Keterangan | Pustaka |
|---|---|--|---|---|
| <i>Membrane fusion inhibitor:</i> umifenovir | Menghambat terjadinya ikatan virus dengan membran sel dan menghambat replikasi virus. | Dosis yang digunakan pada penelitian uji klinis COVID-19: 200 mg per oral 3 kali sehari untuk durasi 7-10 hari atau lebih. | Keamanan penggunaan umifenovir untuk COVID-19: belum ditetapkan. | (Izzedine, Jhaveri and Perazella, 2020) |
| Ramdesivir | Penghambat RNA-dependent RNA Polymerase (RdRp) sehingga dapat menekan replikasi RNA virus. | EUA (<i>Emergency Use Authorization</i>): ramdesivir untuk dewasa dan anak-anak yang dirawat di rumah sakit dengan berat badan 40 kg atau lebih: Dosis muatan 200 mg infus IV pada hari ke-1, diikuti dengan dosis pemeliharaan 100 mg infus IV sekali sehari pada hari ke-2. Pasien tanpa ventilasi mekanis invasif dan ECMO: durasi perawatan total 5 hari, pasien tidak menunjukkan peningkatan klinis maka perawatan dapat diperpanjang hingga total 10 hari. Pasien dengan ventilasi mekanis invasif dan atau ECMO, durasi perawatan total yang direkomendasikan 10 hari. | FDA memperluas EUA untuk ramdesivir, untuk digunakan pada pasien dewasa dan anak yang dirawat di rumah sakit dengan status dugaan atau positif COVID-19, terlepas dari tingkat keparahan penyakit. | (Cohen and Hörl, 201; Instiaty, Sri Darmayani, et al., 2020; Izzedine, Jhaveri and Perazella, 2020) |
| Ribavirin | Mempengaruhi proses RNA capping yang diperlukan untuk proses translasi dan menghambat polymerase RNA virus. | Belum ditetapkan pada uji klinis. Dosis: 400 mg per oral setiap 12 jam selama 14 hari. | Data <i>in vitro</i> menunjukkan kejadian resistensi cepat bila digunakan sebagai monoterapi, sebaliknya potensi aktivitasnya meningkat apabila dikombinasikan dengan antivirus lainnya, seperti LPV/r atau analog klorokuin. | (Khalili et al., 2020) |

Tabel 1. Informasi Obat Antivirus Potensial untuk Pasien COVID-19 (lanjutan)

| Obat | Potensial Aksi | Dosis | Keterangan | Pustaka |
|--|--|--|---|--|
| HIV <i>protease inhibitor</i> : lopinavir (LPV)/ ritonavir (RTV) | Menghambat kerja enzim 3CL protease dan PLpro yang berperan pada proses replikasi virus. Ritonavir dapat meningkatkan bioavailabilitas dari lopinavir. | LPV/RTV (COVID-19): LPV 400 mg/RTV 100 mg per oral dua kali sehari selama 10-14 hari. LPV/RTV (COVID-19): LPV 400 mg/RTV 100 mg per oral dua kali sehari dengan atau tanpa umifenovir setiap 8 jam. | Keamanan penggunaan LPV/RTV untuk COVID-19, dengan atau tanpa anti virus lainnya: tidak ditetapkan. | (Instiaty, Darmayani, <i>et al.</i> , 2020; Izzedine, Jhaveri and Perazella, 2020) |

Tabel 2. Agen Antivirus Potensial Pilihan pada Penanganan COVID-19

| Obat | Kondisi Disfungsi Ginjal | Efek Samping pada Ginjal | Pustaka |
|----------------------------|---|---|--|
| Chloroquine phosphate (CQ) | Sesuaikan dosis menurut nilai GFR pasien. Pemantauan pada pasien dengan nilai GFR <15 mL/menit: dosis yang sama tetapi dipantau setiap 48 jam. | Renal lipidosis yang menyerupai penyakit <i>Fabry</i> . | (Li <i>et al.</i> , 2020;Ozyilmaz, 2020) |
| Hydroxychloroquine | Sesuaikan dosis menurut nilai GFR pasien. Pemantauan pada pasien dengan nilai GFR <15 mL/menit: dosis yang sama tetapi dipantau setiap 48 jam. | Renal lipidosis yang menyerupai penyakit <i>Fabry</i> . | (Izzedine, Jhaveri and Perazella, 2020;Ozyilmaz, 2020) |
| Favipiravir (Avigan®) | Tidak relevan | Tidak ada laporan | (Instiaty, Sri Darmayani, <i>et al.</i> , 2020) |
| Remdesivir | GFR >30 mL/min/1,73 m ² : dapat diberikan sesuai dosis normal. GFR<30 mL/min/1,73m ² : tidak direkomendasikan untuk pemberian ramdesivir. | Berpotensi menimbulkan toksisitas mitokondria. | (Rock <i>et al.</i> , 2014) |
| Ribavirin | GFR 30–50 mL/min: 400 mg sehari. GFR <30 mL/min: 200 mg sehari, atau 75% dari dosis normal. | Hiperurisemia yang disebabkan oleh anemia hemolitik. | (Rudiansyah <i>et al.</i> , 2020;Vinetz, 2017) |
| Oseltamivir | GFR <10 mL/min/1,73 m ² : tidak direkomendasikan untuk pemberian oseltamivir. | Tidak ada laporan | (Rock <i>et al.</i> , 2014) |
| Lopinavir/Ritonavir | Tidak dibutuhkan penyesuaian dosis | AKI reversibel | (Binois <i>et al.</i> , 2020;(FDA, 2018) |
| Umifenovir | Digunakan dengan hati-hati pada pasien dengan kondisi disfungsi ginjal yang parah. | Tidak ada laporan | (Instiaty, Sri Darmayani, <i>et al.</i> , 2020;(Izzedine, Jhaveri and Perazella, 2020) |