



ANALYSIS OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN REMDESIVIR THERAPY USING THE NARANJO ALGORITHM

ANALISIS REAKSI OBAT YANG TIDAK DIINGINKAN PADA TERAPI REMDESIVIR MENGGUNAKAN ALGORITMA NARANJO

Affiah Fauziyyah¹⁾; Rani Sauriasari²⁾; Ratika Rahmasari³⁾; Hindun Wilda Risni⁴⁾; Puji Astuti⁵⁾

¹⁾ afauziyyah@unib.ac.id, Universitas Bengkulu

²⁾ rani@farmasi.ui.ac.id, Universitas Indonesia

³⁾ ratika@farmasi.ui.ac.id, Universitas Indonesia

⁴⁾ hindun.wilda@farmasi.ui.ac.id, Universitas Indonesia

⁵⁾ puji.astuti@gmail.com, Rumah Sakit Umum Daerah Cengkareng

Abstract

Research on the safety of remdesivir in Indonesian subjects for COVID-19 therapy is still limited and has yielded different results. None of these studies have used the Naranjo algorithm to analyze the causality of remdesivir safety. This study aimed to evaluate the safety of remdesivir in patients with severe COVID-19. Data were collected using medical records of patients with severe COVID-19 at Cengkareng Regional Hospital, Indonesia. The study was conducted retrospectively with a cohort study design. Subjects consisted of the remdesivir group (n=80) and the non-remdesivir group (n=80). Adverse drug reactions (ADRs) were observed, and causality analysis of ADRs was performed using the Naranjo algorithm. The study found 10 ADRs experienced by patients during treatment. ADRs were more common in the remdesivir group than in the non-remdesivir group (58.8% vs 53.8%; p=0.633). Significant events with a high proportion in the remdesivir group were increased ALT (p=0.037) and lymphopenia (p=0.01). Hepatotoxic reactions associated with remdesivir use were associated with P-glycoprotein (P-gp) inhibitor interactions. Decreased lymphocyte counts were closely related to the clinical condition of the study subjects, namely patients with severe COVID-19, and this condition was associated with a poor prognosis. Increased blood triglycerides, lymphopenia, and decreased estimated glomerular filtration rate (eGFR) were categorized as probable. Meanwhile, nausea, melena, QT interval prolongation, increased ALT, increased AST, hyperuricemia, and neutrophilia were categorized as quite possible. The results of this study can be concluded that remdesivir causes liver dysfunction manifested by increased ALT values and decreased lymphocyte counts, which worsen the condition of patients with severe COVID-19.

Keywords: Causality Analysis; COVID-19; Drug Safety; Remdesivir

Abstrak

Penelitian mengenai keamanan remdesivir pada subjek di Indonesia pada terapi COVID-19 masih sedikit dan memiliki hasil berbeda-beda. Penelitian tersebut juga tidak ada yang menggunakan algoritma Naranjo untuk menganalisis kausalitas keamanan Remdesivir. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi keamanan remdesivir pada pasien COVID-19 derajat berat. Pengambilan data penelitian menggunakan rekam medik pasien COVID-19 derajat berat di RSUD Cengkareng, Indonesia. Penelitian dilakukan secara retrospektif dengan desain kohort studi. Subjek penelitian terdiri dari kelompok remdesivir (n=80) dan non remdesivir (n=80). Pengamatan yang dilakukan adalah reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD) dan analisis kausalitas ROTD dengan algoritma Naranjo. Hasil penelitian menemukan 10 ROTD dialami pasien selama perawatan. ROTD lebih banyak terjadi pada kelompok remdesivir daripada kelompok non remdesivir (58,8%, vs 53,8%; p=0,633). Kejadian yang signifikan dan memiliki proporsi yang tinggi pada kelompok remdesivir adalah peningkatan ALT (p=0,037) dan limfopenia (p=0,01). Reaksi hepatotoksitas terkait penggunaan remdesivir dikaitkan dengan interaksi inhibitor P-glikoprotein (P-gp). Penurunan nilai limfosit berkaitan erat dengan kondisi klinis subjek penelitian yaitu pasien COVID-19 derajat berat, kondisi ini dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Peningkatan trigliserida darah, limfopenia, dan penurunan perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR) dikategorikan mungkin/probable. Sedangkan mual, melena, perpanjangan interval QT, peningkatan ALT, peningkatan AST, hiperurisemia, dan neutrofilia dikategorikan cukup mungkin/ possible. Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa remdesivir menyebabkan terjadinya gangguan fungsi hati yang bermanifestasi pada peningkatan nilai ALT dan penurunan jumlah limfosit yang memperburuk kondisi pasien COVID-19 derajat berat.

Kata Kunci: Analisis Kausalitas; COVID-19; Keamanan Obat; Remdesivir



PENDAHULUAN

Pedoman tatalaksana terapi COVID-19 di Indonesia telah dikembangkan oleh berbagai organisasi profesi kedokteran. Salah satu agen antivirus yang direkomendasikan untuk pasien dengan tingkat keparahan berat/kritis adalah remdesivir. Selain itu, ada favipiravir, molnupiravir, serta kombinasi nirmatrelvir/ritonavir juga digunakan sebagai alternatif terapi pada derajat keparahan yang serupa (Burhan et al., 2022). Obat-obatan tersebut telah memperoleh izin penggunaan darurat (*emergency use authorization*) dari Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM).

Remdesivir adalah agen antivirus golongan analog nukleosida yang bekerja dengan cara menghambat aktivitas *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp). Obat ini sebelumnya telah digunakan dalam penanganan infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS), dua virus yang memiliki kemiripan struktur dengan *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) penyebab COVID-19 (Lukito, 2020).

Secara *in vitro*, remdesivir terbukti mampu menghambat replikasi SARS-CoV-2 pada model hewan (Wang et al., 2020). Selain itu, evaluasi secara *in vivo* menunjukkan adanya perbaikan respon klinis yang mengarah pada resolusi gejala serta eliminasi virus, tanpa ditemukannya bukti terjadinya resistensi terhadap obat (Buckland et al., 2020).

Penggunaan remdesivir yang berstatus EUA untuk pasien COVID-19 derajat berat masih harus terus dikaji keamanannya. Beberapa reaksi obat yang tidak diinginkan (ROTD) telah dilaporkan. Secara umum dari beberapa penelitian, ROTD dari remdesivir yang paling banyak ditemukan adalah: ruam, mual, diare, konstipasi, hipoalbuminemia, hipokalemia, anemia, trombositopenia gagal pernapasan akut, gangguan ginjal peningkatan enzim hati, hipotensi, sindrom disfungsi organ multiple, dan syok septik (Grein et al., 2020; Wang et al., 2020). Hasil dari penelitian mengenai keamanan remdesivir untuk pasien COVID-19 derajat berat juga dapat digunakan untuk mendukung tugas BPOM terhadap pengawasan obat.

Untuk memastikan dan menetapkan adanya hubungan sebab-akibat antara ROTD yang muncul dengan penggunaan obat pada pasien, diperlukan suatu penilaian kausalitas. Evaluasi kausalitas ini berguna untuk menilai kondisi pasien secara individual sehingga dapat ditentukan terapi yang paling tepat bagi pasien. Salah satu metode yang dapat digunakan untuk menilai hubungan kausalitas ROTD adalah algoritma Naranjo, yang memadukan pendekatan kualitatif dan kuantitatif (Rusli, 2018).

Algoritma Naranjo merupakan instrumen berbentuk kuesioner yang dikembangkan oleh Naranjo untuk mengevaluasi kemungkinan suatu efek merugikan disebabkan oleh obat tertentu atau oleh factor lain. Instrumen ini terdiri atas 10 butir pertanyaan dan telah digunakan secara resmi di Indonesia dalam pengkajian potensi ROTD. Penilaian dilakukan melalui sistem skoring tertentu yang menggambarkan tingkat kemungkinan terjadinya ROTD pada suatu terapi. Algoritma Naranjo dipilih dalam penelitian ini karena kemampuannya dalam menganalisis ROTD secara kuantitatif (Putra et al., 2017).

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain kohort studi, pengambilan data rekam medis dilakukan secara retrospektif, yaitu data rekam medis yang terdapat di bulan April 2020 – September 2021. Hasil yang akan dinilai adalah reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD) dirangkum berdasarkan rekam medis, kemudian dinilai apakah termasuk ROTD menggunakan analisis kausalitas Algoritma Naranjo. Keamanan remdesivir dinilai berdasarkan risiko ROTD yang dialami subjek.



Populasi dan Sampel

Populasi pada penelitian ini adalah seluruh subjek COVID-19 di RSUD Cengkareng Jakarta dalam periode April 2020 – September 2021. Sampel dalam penelitian ini adalah seluruh subjek COVID-19 yang mendapatkan terapi remdesivir dan non remdesivir di RSUD Cengkareng Jakarta.

Kriteria Inklusi:

1. Subjek positif COVID-19 yang menggunakan terapi antivirus
2. Subjek COVID-19 yang menjalani rawat inap di RSUD Cengkareng
3. Subjek berusia ≥ 18 tahun

Kriteria Eksklusi:

1. Subjek hamil atau menyusui (Kalligeros et al., 2020)
2. Subjek dengan data rekam medis tidak lengkap

Besar Sampel

Pengambilan sampel dalam penelitian ini dilakukan menggunakan teknik *purposive sampling*, yaitu setiap subjek yang datang dan memenuhi kriteria penelitian, akan diikutkan sebagai responden hingga jumlah sampel yang dibutuhkan tercapai. Jumlah sampel yang diperlukan dalam penelitian ini dihitung menggunakan metode sampel acak sederhana (Sastroasmoro, 2011), dengan menerapkan rumus berikut:

$$N = \frac{(Z_{1-\alpha} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Gambar 1. Rumus Jumlah Sampel (Sastroasmoro, 2011)

Keterangan:

- N = kelompok sampel
 $Z_{1-\alpha}$ = tingkat kemaknaan (5% untuk kesalahan tipe 1 ($p < 0,05$) adalah 1,96)
 $Z_{1-\beta}$ = Kekuatan uji (80% adalah Z_{β} 0.84)
P = proporsi pada populasi yang akan dicari ($P = 1/2(P_1 + P_2) = 0,832$)
 P_1 = proporsi kelompok remdesivir (0,875)
 P_2 = proporsi kelompok non remdesivir (0,789)

Berdasarkan penelitian Joo et al., (2021) didapatkan proporsi yang menggunakan remdesivir sebesar 87,5% dan kelompok pembanding sebesar 78,9%. Dari perhitungan rumus diatas, jumlah subjek yang dibutuhkan sebanyak 71 per kelompok. Untuk menghindari adanya *drop out* subjek, maka jumlahnya ditambah 12%, sehingga menjadi 80 subjek per kelompok atau total 160 sampel.

Teknik Pengumpulan Data

Pada data sekunder berupa rekam medis subjek yang diperoleh di RSUD Cengkareng, data yang didapatkan seperti nomor rekam medis, identitas subjek, tanggal dan waktu, hasil pemeriksaan fisik dan penunjang medik, diagnosis, rencana penatalaksanaan, pengobatan dan/atau tindakan, persetujuan tindakan bila diperlukan, dan catatan observasi klinis dan hasil pengobatan.

Data yang diperoleh kemudian dipisahkan antara kelompok subjek yang menggunakan remdesivir dan kelompok yang menggunakan non remdesivir. Masing-masing kelompok kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan. Data yang terseleksi kemudian dianalisis variabel-variabelnya.

Instrumen Penelitian

Reaksi obat yang tidak dikehendaki (ROTD) yang terjadi pada kelompok remdesivir dicatat, dan dilakukan analisa kausalitas Algoritma Naranjo. Algoritma Naranjo memiliki 10 pertanyaan seperti pada Tabel 1. Analisis kausalitas adalah suatu proses evaluasi yang



dilakukan untuk menentukan atau menegakkan hubungan kausal antara ROTD yang terjadi atau teramati dengan penggunaan obat. BPOM akan melakukan analisis kausalitas laporan ROTD. Pendekatan untuk menilai kausalitas terkait ROTD salah satunya dengan Algoritma Naranjo yang merupakan gabungan analisis kualitatif dan kuantitatif (Rusli, 2018).

1. Kategori kausalitas WHO

a. *Certain* (Pasti)

- 1) Efek samping atau hasil pemeriksaan laboratorium yang tidak normal muncul dalam rentang waktu yang logis setelah penggunaan obat.
- 2) Kejadian tersebut tidak dapat dijelaskan sebagai bagian dari perjalanan penyakit maupun akibat penggunaan obat lain.
- 3) Terdapat perbaikan kondisi yang jelas setelah obat dihentikan, baik secara farmakologis maupun patologis.
- 4) Efek samping tersebut dapat diterangkan secara pasti berdasarkan mekanisme farmakologi atau karakteristik klinisnya.
- 5) Pemberian ulang obat menimbulkan kembali efek yang sama.

b. *Probable* (Kemungkinan Besar)

- 1) Efek samping atau hasil pemeriksaan laboratorium yang abnormal terjadi dalam waktu yang masih sesuai setelah obat digunakan.
- 2) Kejadian tersebut tidak menunjukkan hubungan yang kuat dengan perjalanan penyakit atau penggunaan obat lain.
- 3) Secara klinis, terlihat respon yang dapat diterima setelah obat dihentikan.
- 4) Pemberian ulang obat tidak diperlukan untuk menetapkan hubungan kausalitas.

c. *Possible* (Mungkin)

- 1) Efek samping atau hasil pemeriksaan laboratorium yang tidak normal muncul dalam waktu yang masih dapat diterima setelah penggunaan obat.
- 2) Kejadian tersebut masih mungkin dijelaskan sebagai akibat perkembangan penyakit atau karena penggunaan obat lain.
- 3) Informasi mengenai penghentian obat tidak lengkap atau tidak dapat dipastikan dengan jelas.

d. *Unlikely* (Tidak Mungkin)

- 1) Hubungan waktu antara munculnya efek samping atau hasil laboratorium abnormal dengan penggunaan obat tidak menunjukkan keterkaitan yang masuk akal.
- 2) Kondisi tersebut lebih dapat dijelaskan sebagai akibat perjalanan penyakit atau karena pengaruh obat lain.

e. *Conditional/ unclassified* (Bersyarat/ belum dapat diklasifikasikan)

- 1) Dilaporkan adanya efek samping atau hasil pemeriksaan laboratorium yang tidak normal.
- 2) Diperlukan data tambahan untuk dapat dilakukan penilaian yang memadai.
- 3) Data yang ada masih dalam tahap pengumpulan atau verifikasi.

f. *Unassessable/ unclassifiable* (Tidak dapat dinilai/ tidak dapat diklasifikasikan)

- 1) Terdapat laporan yang mencurigai adanya efek samping obat.
- 2) Penilaian tidak dapat dilakukan karena informasi yang tersedia tidak lengkap, tidak memadai, atau saling bertentangan.
- 3) Laporan tersebut tidak memungkinkan untuk dilengkapi kembali atau diverifikasi lebih lanjut.

2. Algoritma Naranjo

Algoritma Naranjo adalah kuisisioner yang dirancang oleh Naranjo untuk menentukan apakah efek yang merugikan disebabkan oleh suatu obat atau faktor lainnya. Algoritma Naranjo merupakan skala yang resmi dipakai di Indonesia untuk pengkajian potensi ROTD. Algoritma ini mengukur potensi ROTD melalui kuisisioner dengan skala tertentu yang menunjukkan besar



potensi ROTD pada suatu terapi. Algoritma Naranjo dipilih karena dapat menganalisis ROTD secara kuantitatif (Putra *et al.*, 2017).

Algoritma Naranjo digunakan untuk menilai apakah ROTD tersebut memang disebabkan oleh penggunaan obat. Pada Tabel 1 merupakan daftar pertanyaan dan skor pada Algoritma Naranjo.

Tabel 1. Algoritma Naranjo

No	Pertanyaan	Jawaban	Skala		
			Ya	Tidak	Tidak Diketahui
1	Apakah terdapat laporan lengkap tentang reaksi tersebut sebelumnya?	Penurunan eGFR (18%), penurunan CrCl (10-18%), peningkatan kreatinin (5-15%), penurunan hemoglobin (6-15%), peningkatan glukosa (11-12%), penurunan limfosit (11%), peningkatan prothrombin time (9%), peningkatan ALT (3-8%), peningkatan AST (6-7%), mual (3-5%), peningkatan bilirubin (2%), generalized seizure (<2%), reaksi hipersensitivitas (<2%), ruam (<2%) (Lukito, 2020).	1	0	0
2	Apakah ROTD muncul setelah obat yang dicurigai dikonsumsi?	Rekam Medis	2	-1	0
3	Apakah reaksi membaik setelah obat dihentikan atau setelah obat antagonis diberikan?	Rekam Medis	1	0	0
4	Apakah reaksi terjadi kembali setelah obat digunakan?	Rekam medis	2	-1	0
5	Apakah terdapat penyebab lain yang dapat menyebabkan reaksi ini?	Rekam medis dan berdasarkan studi literature mengenai obat-obat yang digunakan subjek	-1	2	0
6	Apakah terjadi terjadi kembali ketika diberikan plasebo?	Tidak dapat dijawab, karena pada penelitian ini tidak menggunakan plasebo	-1	1	0
7	Apakah obat yang dicurigai di dalam	Tidak dapat dijawab, karena pada penelitian ini tidak menilai kadar obat dalam darah	1	0	0



8	darah berada pada konsentrasi toksik? Apakah reaksi bertambah parah ketika dosis dinaikkan atau lebih ringan jika dosis diturunkan?	Rekam medis	1	0	0
9	Apakah sebelumnya subjek pernah mengalami reaksi yang sama atau dengan obat yang mirip?	Rekam medis	1	0	0
10	Apakah reaksi dapat dikonfirmasi dengan bukti yang objektif?	Rekam medis	1	0	0

Hasil akhir penjumlahan dinilai berdasarkan skor akhir kategori berikut:

> 9 : Sangat mungkin/ Highly probable

5 – 8 : Mungkin/ Probable

1 – 4 : Cukup mungkin/ Possible

< 0 : Ragu-ragu/ Doubtfull

Skor yang diperoleh kemudian dijumlahkan dan dikategorikan ke dalam skala probabilitas.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Evaluasi Keamanan Penggunaan Terapi Remdesivir pada Subjek COVID-19 Derajat Berat

Berdasarkan pemantauan selama perawatan di RSUD Cengkareng, ditemukan 10 ROTD yang dialami oleh pasien di sampaikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki Setelah Penggunaan Antivirus

Prediktor	Remdesivir (n = 80) n (%)	Non Remdesivir (n = 80) n (%)	Nilai p	RR	95% CI (bawah- atas)
Reaksi obat yang tidak dikehendaki					
a. Tidak Ada	33 (41,2)	37 (46,2)	0,633	ref	0,831-1,437
b. Ada	47 (58,8)	43 (53,8)		1,093	
Mual					
a. Ya	0 (0)	2 (2,5)	0,497	ref	0,990 –
b. Tidak ada	80 (100)	78 (97,5)		1,026	1,062
Melena					
a. Ya	1 (1,2)	2 (2,5)	1,000	0,500	0,046 -
b. Tidak ada	79 (98,8)	78 (97,5)		ref	5,404
Perpanjangan interval QT					



a. Ya	2 (2,5)	3 (3,75)	1,000	0,667 ref	0,114 – 3,883
b. Tidak ada	78 (97,5)	77 (96,25)			
Peningkatan ALT					
a. Ya	30 (37,5)	17 (21,2)	0,037*	1,765 ref	1,062 – 2,933
b. Tidak ada	50 (62,5)	63 (78,8)			
Peningkatan AST					
a. Ya	26 (32,5)	16 (20)	0,105	1,625 ref	0,947 – 2,789
b. Tidak ada	54 (67,5)	64 (80)			
Hiperurisemia					
a. Ya	0 (0)	4 (5)	0,120	ref	1,001 – 1,107
b. Tidak ada	80 (100)	76 (95)		1,053	
Peningkatan trigliserida darah					
a. Ya	6 (7,5)	5 (6,2)	1,000	1,200 ref	0,382 – 3,773
b. Tidak ada	74 (92,5)	75 (93,8)			
Limfopenia					
a. Ya	5 (6,2)	17 (21,2)	0,010*	0,294 ref	0,114 – 0,759
b. Tidak ada	75 (93,8)	63 (78,8)			
Neutrofilia					
a. Ya	10 (12,5)	17 (21,2)	0,205	0,588 ref	0,287 – 1,205
b. Tidak ada	70 (87,5)	63 (78,8)			
Penurunan eGFR					
a. Ya	6 (7,5)	13 (16,2)	0,141	0,462	0,185-1,154
b. Tidak ada	74 (92,5)	67 (83,8)		ref	

Keterangan: *: Signifikan, nilai $p < 0,05$; ref: Referensi; RR: *Relative risk*; CI: *Confidence interval*

Penilaian Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki (ROTD) dengan Algoritma Naranjo
Pada Tabel 3 dibawah ini di tampilkan penilaian ROTD dengan Algoritma Naranjo.

Tabel 3. Hasil Analisis Algoritma Naranjo

No	KTD	Rerata Skor	
		Remdesivir	Non remdesivir
1	Mual	-	3,5
2	Melena	3	1,5
3	Perpanjangan interval QT	2,5	3,75
4	Peningkatan ALT	3,7	3,7
5	Peningkatan AST	3,5	3,4
6	Hiperurisemia	-	4
7	Peningkatan trigliserida darah	4,8	4,9
8	Limfopenia	5	4,9
9	Neutrofilia	3,3	3,25



Pembahasan

ROTD hanya dinilai pada pasien yang tidak memiliki komorbid yang sama dengan kejadian yang terdata, dan/atau yang telah mengalami kejadian yang sama sebelum penggunaan antivirus. Sehingga ROTD tersebut hanya disebabkan karena penggunaan obat antivirus dalam terapi COVID-19.

Selama pengamatan, mual tidak terjadi pada kelompok yang memperoleh terapi remdesivir, namun ada 2 pasien yang mengalami mual pada kelompok non remdesivir. Tidak adanya keluhan mual setelah penggunaan remdesivir dimungkinkan karena rute pemberian remdesivir secara intravena. Kejadian hiperurisemia dan kelainan fungsi hati adalah ROTD yang paling umum ditemukan pada penggunaan favipiravir (Doi et al., 2020). Pada Tabel 2 dapat diketahui bahwa kejadian hiperurisemia dialami oleh 4 subjek pada kelompok non remdesivir, dan tidak ada pada kelompok remdesivir.

ROTD peningkatan nilai ALT ($p=0,037$) menunjukkan perbedaan yang signifikan pada dua kelompok, namun tidak signifikan pada peningkatan AST ($p=0,105$). Peningkatan aminotransferase ini biasanya 1-2 kali batas atas normal, signifikansi prognostik biokimia hati yang abnormal masih belum pasti (Moon & Barritt, 2021). Oleh sebab itu pada penentuan keputusan pasien yang mengalami peningkatan ALT atau AST adalah pasien yang telah memperoleh antivirus dan mengalami peningkatan 1 -2 kali dari nilai pengecekan awal saat datang ke rumah sakit. Sehingga diperoleh angka reaksi peningkatan nilai ALT yang diperkirakan karena penggunaan terapi antivirus pada kelompok remdesivir vs kelompok non remdesivir adalah 37,5% vs 21,2%, dan angka kejadian peningkatan nilai AST adalah 32,5% vs 20%.

RR menunjukkan bahwa kelompok remdesivir meningkatkan risiko peningkatan nilai ALT 1,765 kali lebih tinggi dibandingkan kelompok non remdesivir. Penelitian yang membahas kasus hepatotoksitas terkait penggunaan remdesivir, menyatakan hal ini mungkin terjadi karena interaksi inhibitor P-glikoprotein (P-gp). Rincian lebih lanjut mengenai interaksi ini belum tersedia, dianjurkan penggunaan inhibitor P-gp pada pasien yang menerima terapi remdesivir agar berhati-hati (Vitiello et al., 2021).

ROTD limfopenia pada analisis diatas juga menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p=0,01$). Peningkatan nilai neutrofil dan penurunan nilai limfosit secara bersamaan, dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Kasus COVID-19 yang parah dengan nilai Ct yang lebih rendah memiliki jumlah limfosit rendah, sedangkan jumlah neutrofil berbanding terbalik dengan nilai Ct (Rabaan et al., 2021).

Angka kejadian neutrofilia juga lebih tinggi pada kelompok non remdesivir dari pada kelompok remdesivir, walaupun tidak terdapat perbedaan yang signifikan ($p=0,205$). Penurunan nilai limfosit dan peningkatan nilai neutrofil dikaitkan dengan prognosis subjek yang buruk (Prozan et al., 2021). Hal ini diperkirakan berkaitan dengan tingkat mortalitas karena disregulasi imun yang menjadi ciri COVID-19. Kelompok non remdesivir pun menunjukkan proporsi mortalitas yang lebih tinggi daripada kelompok remdesivir saat keluar dari rumah sakit, walaupun perbedaan yang ditunjukkan tidak signifikan ($p=0,361$).

Penilaian Reaksi Obat yang Tidak Dikehendaki (ROTD) dengan Algoritma Naranjo

Hasil akhir penjumlahan skor rata-rata Algoritma Naranjo berada pada nilai 1 – 4 yang berarti kejadian yang tidak dikehendaki adalah cukup mungkin/*possible* untuk terjadi. Peningkatan trigliserida darah, limfopenia, dan penurunan perkiraan laju filtrasi glomerulus (eGFR) pada dua kelompok dikategorikan mungkin/*probable* untuk terjadi. Kategori mungkin/*probable* membuktikan bahwa terdapat hubungan antara penggunaan remdesivir dan



ROTD. Namun penelitian ini tidak mendata obat lain yang digunakan pasien selama perawatan, yang mungkin saja memiliki risiko menyebabkan kejadian yang sama dengan remdesivir.

PENUTUP

Gangguan fungsi ginjal, dan gangguan gastrointestinal lebih tinggi dialami oleh subjek pada kelompok non remdesivir. Sedangkan gangguan fungsi hati angka kejadian pada kelompok remdesivir lebih tinggi. ROTD yang terangkum pada penelitian ini telah terdokumentasi sebelumnya dari beberapa penelitian, sehingga penelitian ini dapat menambah bukti tentang ROTD tersebut. Hal ini diharapkan dapat meningkatkan kewaspadaan dalam penggunaan terapi COVID-19 dan memberikan terapi pendukung untuk mencegah ROTD tersebut.

DAFTAR PUSTAKA

- Buckland, M. S., Galloway, J. B., Fhogartaigh, C. N., Meredith, L., Provine, N. M., Bloor, S., Ogbe, A., Zelek, W. M., Smielewska, A., Yakovleva, A., Mann, T., Bergamaschi, L., Turner, L., Mescia, F., Toonen, E. J. M., Hackstein, C. P., Akther, H. D., Vieira, V. A., Ceron-Gutierrez, L., Thaventhiran, J. E. D. (2020). Treatment of COVID-19 with remdesivir in the absence of humoral immunity: a case report. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19761-2>
- Burhan, E., Susanto, A. D., Nasution, S. aman, Ginanjar, E., Pitoyo, C. W., Susilo, A., Firdaus, I., Santoso, A., Juzar, D. A., Arif, S. K., Wulung, N. G. . L., Adityaningsih, D., Syam, A. F., Rasmin, M., Regganis, I., Sukrisman, L., Damayanti, T., Wiyono, W. H., Prasenhadi, ... Dharmawan. (2022). COVID-19 (4th ed.). PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI.
- Doi, Y., Kondo, M., Matsuyama, A., Ando, M., Kuwatauka, Y., & Ishihara, T. (2020). Preliminary Report of the Favipiravir Observational Study in Japan. *The Japanese Association for Infectious Diseases*, 1–6. https://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf
- Grein, J., Ohmagari, N., Shin, D., Diaz, G., Asperges, E., Castagna, A., Feldt, T., Green, G., Green, M. L., Lescure, F.-X., Nicastrì, E., Oda, R., Yo, K., Quiros-Roldan, E., Studemeister, A., Redinski, J., Ahmed, S., Bernett, J., Chelliah, D., ... Flanigan, T. (2020). Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 382(24), 2327–2336. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2007016>
- Joo, E. J., Ko, J. H., Kim, S. E., Kang, S. J., Baek, J. H., Heo, E. Y., Shi, H. J., Eom, J. S., Choe, P. G., Bae, S., Ra, S. H., Kim, D. Y., Kim, B. N., Kang, Y. M., Kim, J. Y., Chung, J. W., Chang, H. H., Bae, S., Cheon, S., ... Peck, K. R. (2021). Clinical and Virologic Effectiveness of Remdesivir Treatment for Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea: a Nationwide Multicenter Retrospective Cohort Study. *Journal of Korean Medical Science*, 36(11), 1–13. <https://doi.org/10.3346/jkms.2021.36.e83>
- Kalligeros, M., Tashima, K. T., Mylona, E. K., Rybak, N., Flanigan, T. P., Farmakiotis, D., Beckwith, C. G., Sanchez, M., Neill, M., Johnson, J. E., Garland, J. M., Aung, S., Byrd, K. M., O'Brien, T., Pandita, A., Aridi, J., Macias Gil, R., Larkin, J., Shehadeh, F., & Mylonakis, E. (2020). Remdesivir Use Compared With Supportive Care in Hospitalized Patients With Severe COVID-19: A Single-Center Experience. *Open Forum Infectious Diseases*, 7(10), 1–8. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa319>
- Lukito, J. I. (2020). Tinjauan Antivirus untuk Terapi COVID-19. 340 Cdk-286, 47(5), PP:342.
- Moon, A. M., & Barritt, A. S. (2021). Elevated Liver Enzymes in Patients with COVID-19: Look, but Not Too Hard. *Digestive Diseases and Sciences*, 66(6), 1767–1769. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06585-9>



- Prozan, L., Shusterman, E., Ablin, J., Mitelpunkt, A., Weiss-Meilik, A., Adler, A., Choshen, G., & Kehat, O. (2021). Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 compared with Influenza and respiratory syncytial virus infection. *Scientific Reports*, 11(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00927-x>
- Putra, R. J. S., Achmad, A., & Pramestutie, H. R. (2017). Kejadian Efek Samping Potensial Terapi Obat Anti Diabetes Pada Pasien Diabetes Melitus Berdasarkan Algoritme Naranjo. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 2(2), 45–50. <https://doi.org/10.21776/ub.pji.2017.002.02.3>
- Rabaan, A. A., Tirupathi, R., Sule, A. A., Aldali, J., Mutair, A. Al, Alhumaid, S., Muzaheed, Gupta, N., Koritala, T., Adhikari, R., Bilal, M., Dhawan, M., Tiwari, R., Mitra, S., Emran, T. Bin, & Dhama, K. (2021). Viral dynamics and real-time rt-pcr ct values correlation with disease severity in covid-19. *Diagnostics*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/diagnostics11061091>
- Rusli. (2018). *Farmasi Klinik* (2018th ed.). Kementerian Kesehatan RI. Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan.
- Sastroasmoro. (2011). *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. In Sagung Seto. Sagung Seto.
- Vitiello, A., La Porta, R., D’Aiuto, V., & Ferrara, F. (2021). The risks of liver injury in COVID-19 patients and pharmacological management to reduce or prevent the damage induced. *Egyptian Liver Journal*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s43066-021-00082-y>
- Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y., Fu, S., Gao, L., Cheng, Z., Lu, Q., Hu, Y., Luo, G., Wang, K., Lu, Y., Li, H., Wang, S., Ruan, S., Yang, C., Mei, C., ... Wang, C. (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*, 395(10236), 1569–1578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)