

STUDI FARMAKOVIGILANS PADA PASIEN COVID-19

Sifareina¹, Ilham Alifiar^{2*}, Muharam Priatna¹

¹Program Studi Farmasi, STIKes Bakti Tunas Husada Tasikmalaya

²Program Studi Profesi Apoteker, STIKes Bakti Tunas Husada Tasikmalaya

*Email: ilhamalifiar@stikes-bth.ac.id

Received: 07/07/2021 , Revised: 30/07/2021 , Accepted: 04/08/2021, Published: 18/08/2021

ABSTRAK

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan jenis SARS-CoV baru yang muncul pada bulan Desember tahun 2019 di kota Wuhan, Cina dan menyebar secara luas hampir ke seluruh negara. Jalur penyebaran virus ini sama seperti pada penularan penyakit saluran nafas. Dalam terapi pengobatannya, penyakit COVID-19 ini belum menemukan obat yang spesifik dan baru dalam tahap uji klinis. Terapi yang dilakukan dengan memberikan obat antivirus, dimaksudkan untuk menghambat sel yang terinfeksi dan menghambat virus dalam proses replikasi. Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui farmakovigilans dari obat yang dipakai sebagai obat terapi dari penyakit COVID-19 yang didapat dalam jurnal. Dengan metode penelitian secara sistematis literatur dengan menggunakan protokol PRISMA. Kata kunci untuk mendapatkan artikel adalah *COVID-19 Pharmacovigilance, Side Effects of COVID-19, Drugs COVID-19* serta menggabungkan AND, OR, dan NOT. Data-base dari empat literatur yaitu *PubMed, Europe PMC, Base* dan *Scienccdirect*. Kriteria inklusi dari artikel tahun 2019-2021, berbahasa Indonesia dan Inggris, memiliki isi jurnal yang lengkap, dengan subjek manusia baik perempuan maupun laki-laki dengan golongan semua umur. Dari penelusuran didapatkan hasil sebanyak sebelas jurnal yang masuk kriteria inklusi dengan duabelas obat diantaranya Hydroxychloroquine, Chloroquine, Remdesivir, Azitromisin, Tocilizumab, Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Cobicistat, Ribavirin, Umifenovir, Dan Ceftriaxon, dengan efek samping yang dilaporkan paling banyak yaitu gangguan pada jantung seperti adanya perpanjangan interval QT, gangguan gastrointestinal, peningkatan enzim transaminase, gagal hati, gagal ginjal akut, penurunan pendengaran, dan gangguan hepatobilier. Dari sistematik literatur ini, dapat disimpulkan bahwa obat-obat yang digunakan dalam penggunaan terapi COVID-19 menimbulkan berbagai efek samping yang tidak diinginkan sehingga diperlukan pemantauan sebelum dan sesudah terapi seperti pemantauan EKG, pemantauan kadar IL-6, serta pengecekan hasil laboratorium dalam upaya pemantauannya.

Kata kunci : COVID-19, Efek Samping, Farmakovigilans.

ABSTRACT

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is a new type of SARS-CoV that emerged in December 2019 in the city of Wuhan, China and spread widely in almost all countries. The route of spread of this virus is the same as in the transmission of respiratory diseases. In its treatment therapy, this COVID-19 disease has not yet found a specific drug and is only in the clinical trial stage. Therapy is done by giving antiviral drugs, intended to inhibit infected cells and inhibit the virus in the replication process. The purpose of this study was to determine the pharmacovigilance of

drugs used as therapeutic drugs for COVID-19 disease obtained in the journal. With a systematic research method literature using the PRISMA protocol. Keywords to get articles are COVID-19 Pharmacovigilance, Side Effects of COVID-19, Drugs COVID-19 and combine AND, OR, and NOT. The databases of four literatures are PubMed, Europe PMC, Base and Sciencedirect. The inclusion criteria for articles for 2019-2021, in Indonesian and English, have complete journal content, with human subjects, both female and male, with all age groups. From the search, it was found that eleven journals entered the inclusion criteria with twelve drugs including Hydroxychloroquine, Chloroquine, Remdesivir, Azithromycin, Tocilizumab, Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Cobicistat, Ribavirin, Umifenovir, and Ceftriaxon, with the most reported side effects being disturbances in Cardiac symptoms such as QT prolongation, gastrointestinal disturbances, elevated transaminase enzymes, liver failure, acute renal failure, hearing loss, and hepatobiliary disorders. From this systematic literature, it can be concluded that the drugs used in the use of COVID-19 therapy cause various unwanted side effects so that monitoring is needed before and after therapy such as ECG monitoring, monitoring IL-6 levels, and checking laboratory results in an effort to monitor them

Keywords: COVID-19, Pharmacovigilance, Side Effect

PENDAHULUAN

Menurut WHO, *Coronavirus Disease* 2019 merupakan suatu kelompok virus yang menyebabkan penyakit pada hewan maupun manusia. Coronavirus jenis baru ini dapat menyebabkan suatu wabah/pandemi di berbagai penjuru dunia. Pada tanggal 11 Februari 2020, *Coronavirus Disease* memiliki nama yang sah yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) Karena berasal dari virus bernama *Corona Disease* 2019 (COVID-19) dan virus baru ini bemula ditemukan di Kota Wuhan, Republik Rakyat Cina yang terjadi pada Bulan Desember 2019 (WHO, 2020)(Jiang *et al.*, 2020). Hingga saat ini, belum didapatkan obat yang spesifik untuk mengobati penyakit COVID-19. Pengobatan yang dilakukan baru sebatas dalam mengatasi gejala yang timbul pada pasien. Begitu pula dengan vaksin,

belum adanya vaksin yang mampu mencegah penyakit COVID-19. Penyakit COVID-19 termasuk penyakit baru, oleh karena itu dalam proses penanganan terapi harus memperhatikan keamanan obat dan potensi *Adverse Drug Reaction* (ADR). Kemungkinan dalam terjadinya *adverse event* dengan melibatkan terapi, baik yang bersifat aktual atau potensial dapat mengganggu dalam proses akhir terapi. Salah satunya yaitu ADR yang merupakan suatu respon terhadap obat yang berbahaya dan tidak sengaja serta dapat terjadi pada dosis yang digunakan oleh manusia dalam terapi. Salah satu usaha untuk mengurangi terjadinya hal tersebut, dapat dilakukan dengan dilakukannya studi Farmakovigilans (BPOM, 2020).

Efek Samping Obat merupakan respon suatu obat yang dapat merugikan

yang terjadi pada dosis yang biasa digunakan dalam pencegahan, diagnosis atau terapi penyakit. Akibat dari efek samping tersebut dapat menyebabkan mengancam jiwa atau kematian, perawatan yang lebih lama, menyebabkan kecacatan ataupun kelainan fisik. Sehingga dilakukan mengenai monitoring obat (MESO), yang merupakan bagian dari farmakovigilans. Secara umum farmakovigilans ini bertujuan untuk mencegah terjadinya sebuah kejadian berupa gangguan baik fisik maupun mental yang mungkin ditimbulkan pada manusia akibat penggunaan obat, sehingga didapatkan mengenai profil keamanan obat. Farmakovigilans hampir sama dengan (Nofiarny, 2016; BPOM, 2020).

Dari uraian diatas, diharapkan dapat melakukan monitoring terhadap efek samping ataupun efek yang tidak diinginkan (*Adverse Drugs Reaction*) pada obat-obatan yang digunakan dalam terapi COVID-19 di Indonesia. Sehingga dalam penggunaan obat dalam terapi pasien COVID-19 didapat obat yang aman dan efektif.

METODE PENELITIAN

1. Strategi Penelitian / Search Strategy

Penelitian ini merupakan penelitian *Systematic Literatur Review* (SLR) yaitu suatu metode penelitian dengan melakukan identifikasi, evaluasi, dan telaah terhadap

semua hasil penelitian yang relevan terkait dengan pertanyaan penelitian tertentu, topik tertentu, atau suatu fenomena yang menjadi perhatian dari *evidence based* yang telah dihasilkan sebelumnya. Dengan protokol penelitian yang digunakan yaitu Protokol PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses*) yang bersifat sekunder dengan mengikuti protokol atau tahapan penelitian. Metode penelitian ini memiliki prinsip metode penelitian yang merangkum hasil-hasil penelitian primer untuk menyajikan fakta yang lebih komprehensif dan berimbang. Dengan hasil penyajian dapat menjawab pertanyaan dari peneliti (Kitchenham, 2004).

Pada tahapan yang pertama dilakukan yaitu dengan membuat pertanyaan mengenai jurnal atau artikel yang akan di review dengan cara metode "PICO" (*Population in Question, Intervention of Interest, Comparator dan Outcome*), dengan *intervensi* pada obat yang digunakan dalam terapi penyakit COVID-19 dan *Outcome* yang terjadi adanya reaksi yang membahayakan seperti efek samping obat, kejadian obat yang merugikan, reaksi obat, kesalahan pengobatan dari obat yang digunakan sebagai terapi COVID-19.

Pada tahap ini juga dilakukan dengan strategi dalam pencarian, menggunakan kata OR dalam menggabungkan kata kunci yang

sama atau sinonim, kata AND untuk menggabungkan kata yang berbeda, serta kata NOT untuk memasukan kata yang tidak diinginkan.

Pencarian data mengacu pada data-base jurnal atau artikel pada *PubMed*, *Sciendirect*, *Europe PMC*, dan *Base*. Penetapan ini dilakukan untuk memberikan batasan wilayah dalam mencari hasil penelitian yang relevan.

2. Inclusion and Exclusion

a. Kriteria Inklusi

Jurnal tahun 2019-2021, kata kunci yang digunakan diantaranya COVID-19 Pharmacovigilans, Side Effects of COVID-19, dan Drugs COVID-19, menggunakan Bahasa Inggris maupun bahasa Indonesia dengan isi yang full-text (abstrak, introduction, metode, hasil dan pembahasan, kesimpulan dan daftar pustaka), dengan subjek penelitian yang dilakukan pada manusia, baik wanita maupun laki-laki dengan semua golongan umur yang terinfeksi virus COVID-19.

b. Kriteria Ekslusi

Jurnal atau artikel yang tidak lengkap (tidak memiliki abstrak, metode, hasil dan kesimpulan), tidak dalam bahasa Inggris maupun bahasa Indonesia, jurnal atau artikel dibawah tahun 2019 dan diatas tahun 2020, tidak membahas mengenai terapi COVID-19

serta jurnal atau artikel yang tidak sesuai dengan tema.

3. Ekstraksi Data

Tahapan ini dilakukan dalam mengumpulkan informasi data yang terdapat dalam jurnal/artikel dengan mensinkronkan dengan pertanyaan yang telah ditentukan sebelumnya.

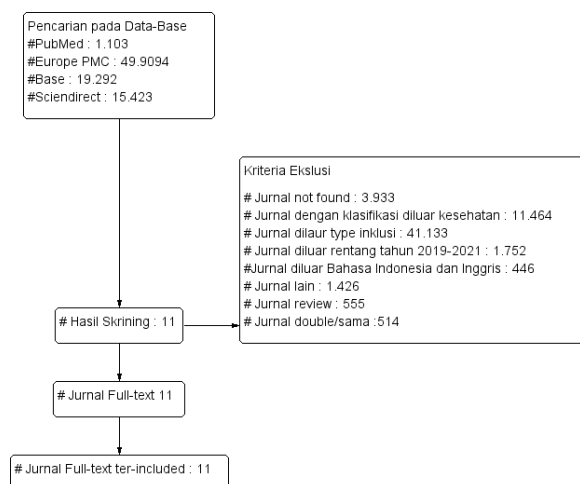
4. Penyajian Data

Hasil disajikan dalam bentuk dokumen laporan hasil *systematic review* dengan menyajikan kajian penting dalam jurnal yang didapat seperti obat yang digunakan, efek samping yang terjadi, dan jumlah subjek yang terlibat.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan *Systematic Literature Review (SLR)*, yang memiliki tujuan untuk mengetahui farmakovigilans dari obat-obat yang dipakai sebagai terapi yang digunakan pada COVID-19 dengan mencari literatur-literatur yang sebelumnya telah ditentukan terlebih dahulu mengenai kriteria-kriterianya, dengan hasil data yang termasuk ke dalam analisis *meta-syntesis* atau naratif. Pengambilan sumber literatur dari yang didapat adalah *Sciendirect*, *PubMed*, *Europe PMC*, dan *Base* dengan desain penelitian yang didapatkan mengenai *cohort*. Pengambilan atau penulurusan data

dilakukan dalam kurun waktu dari bulan Maret sampai bulan April 2021, dengan jumlah artikel/jurnal yang didapatkan sebanyak sebelas.



Gambar 1. Hasil PRISMA

Hasil dari kata kunci yang telah ditentukan, didapat sebanyak 91.078 artikel/jurnal dari ke empat data-base dengan proses yang dilakukan yaitu identifikasi, sehingga diperoleh kata kunci untuk pencarian literatur pada *data-base*. Setelah dilakukan identifikasi, proses selanjutnya dilakukan proses skrining terhadap jurnal-jurnal yang telah didapat. Skrining dapat dilakukan dengan proses penyaringan atau pemilihan data dengan tujuan untuk memilah milih sesuai dengan masalah penelitian yang

telah ditentukan. Skrining dapat dilakukan dengan berbagai cara, diantaranya dengan membaca judul/*title* terlebih dahulu dan memasukan kriteria inklusi dan eksklusi terhadap jurnal/artikel. Dengan jumlah yang termasuk ke dalam kriteria eksklusi sebanyak 61.223 jurnal. Hasil dari skrining didapatkan sebanyak empat belas jurnal/artikel dengan perolehan masing-masing *data-base* yaitu *PubMed* satu, *Base* enam, *Europe PMC* enam, dan *Scindirect* satu. Selanjutnya, setelah proses skrining maka dilanjutkan dengan proses *eligibility*/kelayakan yaitu dengan cara menjawab pertanyaan yang telah ditentukan sebelumnya. Proses ini dilakukan dengan memasukan data artikel/jurnal yang layak untuk masuk tahap/proses selanjutnya, pada tahap ini didapat sebanyak sebelas jurnal yang masuk dalam proses *eligibility* dari ke empat data-base yang ada. Proses terakhir dilakukan dengan cara *include*/termasuk ke dalam artikel/jurnal yang layak untuk masuk tahap ekstraksi data dan artikel/jurnal hasil tahap *eligibility* masuk semua ke dalam proses include dapat dilihat pada Gambar 1.

Tabel 1. An overview of the 11 Studies for the systematic review

Title	Location	Study Objective	Type of Study	Data Collection and Analytical Type
<i>A Prospective, Observational Study To Evaluate Adverse Drug Reactions In Patients With COVID-19 Treated With Remdesivir Or Hydroxychloroquine : A Preliminary Report</i>	Italy	menevaluasi reaksi obat yang merugikan (ADR) yang dikaitkan	Kohort Retrospektif	kuantitatif

<i>Adverse Drug Reactions In SARS-Cov-2 Hospitalised Patients : A Case-Series With A Focus On Drug-Drug Interactions</i>	Italy	dengan REM atau hydroxychloroquine (HCQ) pada pasien yang dirawat di rumah sakit karena COVID-19 mendeskripsikan karakteristik klinis dan farmakologis pasien SARS-CoV-2 yang dirawat di rumah sakit, dengan fokus pada ADR	Observasi	kualitatif
<i>Assessing QT Interval In COVID-19 Patients : Safety Of Hydroxychloroquine – Azithromycin Combination Regimen</i>	Italy	menilai efek obat Hydroxychloroquine dan azithromycin terhadap interval QT pada COVID-19	Kohort Resrospektif	Kuantitatif
<i>Assessment Of COVID-19 Treatment Containing Both Hydroxychloroquine And Azithromycin: A Natural Clinical Trial</i>	Irak	Menilai efektivitas klinis dan profil keamanan pengobatan COVID-19 menggunakan hydroxychloroquin dan azitromisin	Kohort Resrospektif	kuantitatif
<i>Hydroxychloroquine And Azithromycin As A Treatment Of COVID-19 : Electrocardiogram Variability</i>	Maroko	mendeskripsikan efek kardiovaskular pada obat hydroxychloroquin dan azitromisin dengan menganalisis EKG pasien COVID-19	Observasi Kohort	kuantitatif
<i>Hydroxychloroquine/Azithromycin Therapy And QT Prolongation In Hospitalized Patients With COVID-19</i>	Michigan	mengkarakterisasi perpanjangan QT pada pasien rawat inap dengan penyakit COVID-19 dengsn terapi hydroxychloroquine dan azithromycin	Kohort Resrospektif	kuantitatif
<i>Incidence Of Suspected Serious Adverse Drug Reactions In Corona Virus Disease-19 Patients Detected By A Pharmacovigilance Program By Laboratory Signals In A Tertiary Hospital In Spain: Cautionary Data</i>	Spanyol	melaporkan dugaan reaksi obat yang merugikan serius (SADR) pada pasien COVID-19 vs pasien non-COVID-19	Kohort	kuantitatif
<i>Pharmacotherapy Management For COVID-19 And Cardiac Safety: A Data Mining Approach For Pharmacovigilance Evidence From The FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)</i>	Cina	menyelidiki risiko efek samping jantung pada pasien COVID-19 dengan terapi obat antimalaria, antivirus, dan antibiotik tertentu	Kohort Prospektif	kuantitatif
<i>Plasma Concentrations And Safety Of lopinavir/Ritonavir In COVID-19 Patients</i>	Paris	Mengetahui keamanan obat lopinavir/ritonavir pada pasien COVID-19	Kohort Resrospektif	Kuantitatif
<i>Spontaneous Reported Cardiotoxicity Induced By lopinavir/Ritonavir In COVID-19. An Alleged Past-Resolved Problem</i>	Prancis	Mengkarakterisasi secara kualitatif kardi toksisitas yang	Kohort Resrospektif	Kualitatif

<i>Tocilizumab Combined With Favipiravir In The Treatment Of COVID-19: A Multicenter Trial In A Small Sample Size</i>	Cina	berkaitan dengan obat lopinavir/ritonavir pada pasien COVID-19	menilai kemanjuran dan keamanan tocilizumab yang dikombinasikan dengan favipiravir pada pasien dengan COVID-19	Kohort	kuantitatif
---	------	--	--	--------	-------------

Tabel 2. Ekstraksi Data Secara Spesifik terkait metode penelitian

Jumlah sampel yang digunakan	Sampel yang digunakan	Metode penelitian	Obat
149	Manusia	Kohort Retrospektif	Chloroquine /Hydroxychloroquin Remdesivir Azitromisin lopinavir/Ritonavir
23	Manusia	Observasi	Chloroquine /Hydroxychloroquin Darunavir/ Cobicistat lopinavir/Ritonavir Azitromisin Tocilizumab
112	Manusia	Kohort Resrospektif	Chloroquine /Hydroxychloroquin Azitromisin
161	Manusia	Kohort Resrospektif	Chloroquine /Hydroxychloroquin Azitromisin
118	Manusia	Observasi Kohort	Chloroquine /Hydroxychloroquin Azitromisin
415	Manusia	Kohort Resrospektif	Hydroxychloroquin Azitromisin
575	Manusia	Kohort	Hydroxychloroquin Azitromisin. lopinavir/Ritonavir Ceftriaxone Tocilizumab.
311	Manusia	Kohort Prospektif	Chloroquine/ Hydroxychloroquine Azitromisin Lopinavir / Ritonavir Ribavirin Umifenovir

31	Manusia	Kohort Resrospektif	Azitromisin Ceftriaxone Lopinavir / Ritonavir
176	Manusia	Kohort Resrospektif	Lopinavir / Ritonavir
26	Manusia	Kohort	Faviravir Tocilizumab

Tabel 3. Rangkuman Isi Jurnal

Judul	Isi
<i>A Prospective, Observational Study To Evaluate Adverse Drug Reactions In Patients With COVID-19 Treated With Remdesivir Or Hydroxychloroquine : A Preliminary Report</i>	Jurnal berisi evaluasi mengenai reaksi obat yang merugikan pada pasien COVID-19 dengan terapi pengobatan yang diterima yaitu remdesivir atau hydroxychloroquine. Penelitian ini dilakukan pada tanggal 15 Maret sampai 15 Agustus 2020 dengan sampel yang didapat sebanyak 149 peserta, yang dikelompokkan menjadi dua kelompok. Kelompok pertama sebanyak 101 menggunakan obat hydroxychloroquine (HCQ) dengan dosis pada hari ke-1 sebesar 400 mg dan 200 mg selama 5-10 hari, sedangkan pada kelompok kedua sebanyak 48 peserta menggunakan obat remdesivir (REM) dengan dosis 200 mg pada hari ke-1 dan dilanjutkan dengan dosis 100 mg selama 5-10 hari. Dari 149 peserta, sebanyak 54 peserta mengalami seperti gangguan hepatobilier, gangguan gastrointestinal, gangguan ginjal, dan jantung. Dengan perbandingan lebih banyak ADR pada kelompok HCG dibanding dengan pengobatan REM.
<i>Adverse Drug Reactions In SARS-Cov-2 Hospitalised Patients : A Case-Series With A Focus On Drug-Drug Interactions</i>	Penelitian ini dilakukan pada tanggal 1 januari sampai 31 mei 2020 di Italia dengan melibatkan 23 pasien yang mengalami ADR, dengan pengobatan yang diberikan yaitu obat HCQ dengan dosis 800 mg pada hari pertama dan diikuti 400mg/hari selama 5-7 hari, atau dikombinasikan dengan lopinavir/ritonavir 400/100 mg dua kali sehari, serta dengan kombinasi antibiotik azitromisin 500 mg pada hari pertama dan 250 mg/hari selama 3-4 hari, dan dengan kombinasi darunavir / cobicistat 800/150 mg / hari. ADR yang timbul diantaranya satu pasien mengalami peningkatan transaminase, tiga pasien menunjukkan gangguan gastrointetinal, delapan belas pasien mengalami kardiovaskular, satu pasien menunjukkan adanya perpanjangan interval QT dan satu mengalami psikotik.
<i>Assessing QT Interval In COVID-19 Patients : Safety Of Hydroxychloroquine – Azithromycin Combination Regimen</i>	Penelitian yang melibatkan sebanyak 112 pasien ini dibagi menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok tanpa pengobatan, kelompok dengan pengobatan HCQ, dan kelompok kombinasi HCQ dengan AZT. Dengan hasil pada kelompok dua dan tiga memiliki perpanjangan interval QT tetapi tidak dalam kurun waktu yang lama dan tidak menimbulkan kematian.
<i>Assessment Of COVID-19 Treatment Containing Both Hydroxychloroquine And Azithromycin: A Natural Clinical Trial</i>	Penelitian dengan melibatkan 161 peserta, dengan penggunaan obat HCQ dan AZT, dengan efek samping yang sering dilaporkan yaitu terjadinya sakit perut/kram, hipoglikemia, sakit kepala, perubahan mood, pusing, datal, diare, nyeri otot, kelemahan, mual, ruam kulit, muntah, perpanjangan QT, aritmia, dan konjungtiva. Dengan hasil EKQ dari enam pasien mencatat adanya perpanjangan QTc dan tiga pasien megalami aritmia.
<i>Hydroxychloroquine And Azithromycin As A Treatment Of COVID-19 : Electrocardiogram Variability</i>	Penelitian ini melibatkan 118 pasien dengan obat yang digunakan yaitu HCQ dan AZT, dengan beberapa pasien mengalami penyakit kormodibitas atau penyakit penyerta. Dengan hasil ekg menunjukkan 23 pasien adanya perpanjangan interval QT pada kombinasi, peningkatan QTc lebih dari 40 ms pada 18 pasien dengan kormodibitas kardiovaskular dengan waktu muncul setelah dua hari pengobatan. Pada empat pasien mengalami gangguan irama jantung.

Hydroxychloroquine/Azithromycin Therapy And QT Prolongation In Hospitalized Patients With COVID-19

Sembilan belas persen pasien mengalami gangguan repolarisasi dan terjadinya kelainan morfologis.

Pengobatan yang dilakukan menggunakan HCQ dan AZT dengan melibatkan sebanyak 415 pasien memiliki data lengkap. Dengan hasil nilai pada interval QTc meningkat karena adanya pemberian obat tersebut.

Incidence Of Suspected Serious Adverse Drug Reactions In Corona Virus Disease-19 Patients Detected By A Pharmacovigilance Program By Laboratory Signals In A Tertiary Hospital In Spain: Cautionary Data

Sebanyak 575 pasien dengan positif COVID-19, dengan rentang waktu penelitian 1 Maret hingga April 2020, penelitian ini membandingkan dengan pasien non COVID-19. Pasien dengan COVID-19 memiliki efek ADRS 3x lebih tinggi dibanding pasien non COVID-19.

Pharmacotherapy Management For COVID-19 And Cardiac Safety: A Data Mining Approach For Pharmacovigilance Evidence From The FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)

Penelitian dengan melibatkan 311 pasien ini melaporkan sebanyak 26 pasien melaporkan terjadinya gangguan jantung. Gangguan kardial AE terjadi pada obat Hydroxychloroquine/ chloroquine, Lopinavir / Ritonavir, Ribavirin, Umifenovir, Azitromisin, Ceftriaxone sebanyak 26 pasien. Dengan AE yang dilaporkan paling banyak yaitu serangan jantung, takikardi, perpanjanganinterval QT. Kombinasi antara Hydroxychloroquine/ chloroquine dengan azitromisin mengakibatkan serangan jantung dan perpanjangan interval QT dilaporkan.

Plasma Concentrations And Safety Of lopinavir/Ritonavir In COVID-19 Patients

Sebanyak 31 pasien positif COVID-19, dengan rentang waktu 18 Maret sampai 1 April 2020 penelitian ini dilakukan dengan terapi yang digunakan yaitu obat Lopinavir/Ritonavir, dosis yang digunakan 400/100 mg diberikan dua kali sehari dengan lama pemberian 8 hari. ADR yang dilaporkan yaitu 4 kasus gangguan hati, 2 kasus gangguan cerna, dan satu kasus gangguan jiwa (agitasi/kecemasan)

Spontaneous Reported Cardiotoxicity Induced By lopinavir/Ritonavir In COVID-19. An Alleged Past-Resolved Problem

176 kasus kardiositas yang dilakukan selama 8 minggu sejak 1 Maret 2020, dengan 22 kasus dikaitkan dengan terapi menggunakan obat Lopinavir/Ritonavir. Pada 17 kasus mengakibatkan perpanjangan interval QT dan 5 kasus menyebabkan aritmia ventrikel, dengan mekanisme yang diduga bahwa obat tersebut dapat memblokir saluran ionik hingga terjadinya penghambatan hERG.

Tocilizumab Combined With Favipiravir In The Treatment Of COVID-19: A Multicenter Trial In A Small Sample Size

Penelitian yang dilakukan pada 2 Februari sampai 15 Maret 2020, dengan jumlah pasien sebanyak 26 dan dikelompokkan menjadi 7 pasien dalam kelompok faviravir, 5 pasien kelompok tocilizumab dan 14 pasien dengan kombinasi kedua obat tersebut. Dua kasus reaksi yang merugikan terjadi pada masing masing kelompok faviravir dan kelompok kombinasi tocilizumab melaporkan terjadinya peningkatan transaminase, diare dan hiperurisemia.

Pada Tabel 1, di dapat bahwa hasil dari ekstraksi secara general sebelas jurnal, di dapat jurnal dengan penelitian dari berbagai negara. Dari beberapa negara tersebut didapat bahwa penelitian yang dilakukan dengan metode kohort/cohort yaitu penelitian yang mempelajari hubungan antara papara dan penyakit dengan membandingkan kelompok yang terpapar dengan yang tidak (Irmawartini & Nurhaedah, 2017). Pada negara Italy, didapat

tiga jurnal dengan dua jurnal yang membahas mengenai reaksi obat yang merugikan pada pasien COVID-19 dengan pengobatan, pada satu jurnal yang membahas mengenai rejimen keamanan obat hydroxychloroquine yang kombinasi dengan azitomicin. Pada jurnal yang didapat pada negara Irak, membahas mengenai penilain pengobatan hydroxychloroquine dan azitromicin pada penyakit COVID-19. Selanjutnya pada negara Maroko dan

Michigan didapat jurnal dengan obat yang efek pengobatan COVID-19 mengenai jantung, dengan pengobatan yang diberikan yaitu hydroxychloroquine serta azitromicin. Negara Cina didapat sebanyak dua jurnal membahas mengenai manajemen farmakoterapi pada COVID-19 dan keamanan jantung dan pengobatan yang diberikan obat Tocilizumab yang dikombinasikan dengan faviravir. Pada negara Spanyol didapat jurnal yang membahas mengenai insiden reaksi yang merugikan pada pasien positif COVID-19 dengan data yang ada. Sedangkan pada kedua jurnal yang diambil dari negara Paris dan Prancis membahas mengenai pengobatan pasien COVID-19 dengan Lopinavir/Ritonavir.

Pada Tabel 2, dari sebelas jurnal yang didapat bahwa delapan jurnal menggunakan obat hydroxychloroquine dan azitomicin, enam jurnal menggunakan obat lopinavir/ritonavir, tiga jurnal menggunakan tocilizumab, satu jurnal menggunakan obat darunavir/cobicistat, ceftriaxone, dan umifenovir. Dengan sampel yang digunakan pada seluruh jurnal pada manusia yang dirawat di Rumah Sakit dan positif terkena virus COVID-19 dan jumlah peserta dengan reantang 23 sampai 575 pasien yang terlibat.

Pada kesebelas jurnal ini, di dapat outcome atau informasi mengenai efek samping atau reaksi efek yang tidak diinginkan (*Adverse Drug Reaction*) yaitu adanya gangguan pada jantung dengan menimbulkan perpanjangan interval QT, diantaranya yang paling banyak ditimbulkan pada jurnal yang ditulis oleh Crescioli *et al* (2020), Bernardini *et al* (2020), Abbas *et al* (2020), El Ouarradi *et al* (2020), Yuan *et al* (2021), Zhao *et al* (2020). Dengan obat yang dilaporkan memiliki efek tersebut yaitu pada obat hydroxychloroquin / chloroquine, azitromicin, lopinavir/ritonavir. Interval QT merupakan urutan dari hasil pemeriksaan elektrokardiogram (EKG) dari awal kompleks QRS ke akhir gelombang T serta mewakili yang setara dengan temporal depolarisasi ventrikel dan repolarisasi. Dengan nilai koreksi untuk denyut jantung disebut sebagai interval QTc. Pada perpanjangan interval QTc ini dianggap sebuah penanda dari potensi dari obat khusus yang terkait dalam peningkatan risiko takikardia ventrikel Torsade "*Torsade de Pointes*" (TdP) yang mengarah kepada kematian mendadak. Dengan nilai interval QT normal pada laki-laki memiliki interval QT normal adalah kurang dari 450 ms, sedangkan pada wanita 460 ms dan batas minimalnya yaitu 390 ms (Yofrido *et al.*,

2018). Selain adanya perpanjangan interval QT pada gangguan jantung, terjadi juga adanya takikardi atau peningkatan denyut jantung lebih dari 100 kali permenit, fibrilasi atrium yang merupakan gangguan irama dengan karakteristik aktivasi elektrik atrium tidak teratur dan kontraksi atrium tidak terkoordinasi.

Efek samping yang dilaporkan lainnya yaitu gangguan hepatobillier, dari sebelas jurnal yang melaporkan adanya efek samping ini hanya satu jurnal yang ditulis oleh Falcão *et al* (2021) dengan obat yang dilaporkan yaitu hydroxychloroquin /chloroquine, remdesivir, lopinavir/ritonavir, dan azitromicin. Pada jurnal, gangguan hepatobillier diidentifikasi dengan adanya peningkatan enzim transmirase, bilirubin, dan GGT. Enzim transaminase meliputi enzim alanine transaminase (ALT) atau serum glutamate piruvat transferase (SGPT) dan aspartate transaminase (AST) atau serum glutamate oxaloacetate transferase (SGOT). Pengukuran aktivitas SGPT dan SGOT serum dapat menunjukkan adanya kelainan sel hati tertentu, meskipun bukan merupakan uji fungsi hati sebenarnya pengukuran aktivitas enzim ini tetap diakui sebagai uji fungsi hati. Enzim ALT/SGPT terdapat pada sel hati, jantung, otot dan ginjal. Tingginya kadar AST/SGOT berhubungan langsung dengan jumlah kerusakan sel. Pada

peningkatan kadar bilirubin lebih dari 3 mg/dL biasanya baru dapat menyebabkan ikterus. Ikterus mengindikasikan gangguan metabolisme bilirubin, gangguan fungsi hati, penyakit bilier, atau gabungan ketiganya. Sedangkan enzim Gamma GT terdapat di sel hati, ginjal, dan pankreas. Pada sel hati gamma GT terdapat di retikulum endoplasmik sedangkan di empedu terdapat di sel epitel.

Pada efek samping yang dilaporkan lainnya yaitu adanya gangguan gastrointestinal atau gangguan pencernaan yang timbul seperti mual, muntah, dan diare. Efek samping ini paling umum muncul dari berbagai obat lainnya, dengan obat yang dilaporkan yaitu pada obat-obat hydroxychloroquin/chloroquine, azitromicin, lopinavir/ritonavir yang ditulis oleh Falcão *et al* (2021), Crescioli *et al* (2020), dan Abbas *et al* (2020).

Gagal ginjal, merupakan salah satu dari sekian efek samping yang dilaporkan pada jurnal yang ditulis oleh Falcão *et al* (2021), pada obat obat hydroxychloroquin/chloroquine, azitromicin. Selain itu, efek samping dengan gangguan kejiwaan dilaporkan pada jurnal yang ditulis Chouchana *et al* (2021) dan Crescioli *et al* (2020) menyebutkan gangguan kejiwaan yang ditimbulkan yaitu agitasi atau kecemasan dengan tingkat ringan dengan

obat yang dicurigai yaitu hydroxychloroquin, darunavir/cobicistat, tocilizumab dan lopinavir/ritonavir. Tidak hanya dari efek samping obat, gangguan kecemasan juga dapat timbul dari penyakit COVID-19 dapat menyebabkan depresi, dan kecemasan. Selain itu, efek samping pada penurunan pendengaran yang ditimbulkan oleh obat umifenovir yang dilaporkan oleh Yuan *et al* (2021) pada jurnalnya tetapi tidak dijelaskan bagaimana itu bisa terjadi.

KESIMPULAN

Dapat disimpulkan bahwa dalam penelitian sistematik review ini, merupakan hasil akhir dengan cara analisis metasintesis atau naratif. Obat-obat yang banyak digunakan dalam terapi pengobatan penyakit COVID-19 diantaranya mampu menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan seperti gangguan pada jantung diantaranya perpanjangan interval QT, takikardi, fibrilasi atrium, serangan jantung dilaporkan ditimbulkan oleh obat hydroxychloroquin/chloroquine, azitromicin, lopinavir/ritonavir. Pada gangguan gastrointestinal dilaporkan pada obat hydroxychloroquin / chloroquine, azitromicin, lopinavir/ritonavir. Efek samping gangguan hepatobiliary dilaporkan oleh obat hydroxychloroquin /chloroquine,

remdesivir, lopinavir/ritonavir, dan azitromicin. Pada gagal ginjal akut dilaporkan oleh obat hydroxychloroquin/chloroquine, azitromicin., gangguan kejiwaan oleh obat hydroxychloroquin, darunavir/cobicistat, tocilizumab dan lopinavir/ritonavir serta penurunan pendengaran dilaporkan oleh obat umifenovir. Sehingga perlu dilakukan pemantauan terapi sebelum dan sesudah pemberian obat, seperti pemantauan EKG pada pasien pada pasien yang mengalami efek samping gangguan jantung, pemantuan hati, ginjal pada pasien dengan efek samping peningkatan enzim transaminase, serta pengecekan hasil laboratorium dalam upaya pemantuannya. Laporan mengenai farmakovigilans ini memberikan manfaat bagi informasi obat dalam pemantauan efek samping yang mungkin terjadi diantar negara agar berantisipasi dalam pengobatannya.

DAFTAR PUSTAKA

Abbas, H. M., Al-Jumaili, A. A., Nassir, K. F., Al-Obaidy, M. W., Al Jubouri, A. M., Dakhil, B. D., Abdulelah, M. M., & Al Khames, Q. A. (2020). Assessment of COVID-19 Treatment Containing Both Hydroxychloroquine and Azithromycin: A Natural Clinical Trial. *International Journal of Clinical*

- Practice*, 75(4), 1–9. 000000838
<https://doi.org/10.1111/ijcp.13856>
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2020).
Modul Farmakovigilans Dasar.
- Bernardini, A., Ciconte, G., Negro, G., Rondine, R., Mecarocci, V., Viva, T., Santini, F., & Innocenti, C. De. (2020). Assessing QT Interval in COVID-19 Patients: Safety of Hydroxychloroquine- Azithromycin Combination Regimen. *International Journal of Cardiology*, 324, 242–248. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.09.038> 0167-5
- BPOM. (2020). *Informatoikum Obat Covid-19 di Indonesia* (B. P. O. & M. R. Indonesia (ed.); Pertama). Badan Pengawas Obat & Makanan Republik Indonesia.
online.flipbuilder.com/tbog/infi/mobile/index.html
- Chouchana, L., Boujaafar, S., Gana, I., Preta, L. H., Regard, L., Legendre, P., Azoulay, C., Canoui, E., Zerbit, J., Carlier, N., Terrier, B., Kernéis, S., Batista, R., Treluyer, J. M., Zheng, Y., & Benaboud, S. (2021). Plasma Concentrations and Safety of Lopinavir/Ritonavir in COVID-19 Patients. *Therapeutic Drug Monitoring*, 43(1), 131–135. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000838>
- Crescioli, G., Brilli, V., Lanzi, C., Burgalassi, A., Ieri, A., Bonaiuti, R., Romano, E., Innocenti, R., Mannaioni, G., Vannacci, A., & Lombardi, N. (2020). Adverse Drug Reactions In SARS Cov 2 Hospitalised Patients: A Case Series With A Focus On Drug–Drug Interactions. *Internal and Emergency Medicine*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s11739-020-02586-8>
- El Ouarradi, A., Abdeladim, S., Oualim, S., Aniq Filali, R., Elharass, M., Hafid, S., Tazi, H., Naitlhou, A., Bouaiti, E. L. A., Moustaghfir, A., & Sabry, M. (2020). Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment of COVID-19: Electrocardiogram Variability. *Journal of the Saudi Heart Association*, 32(3), 350–357. <https://doi.org/10.37616/2212-5043.1088>
- Falcão, F., Viegas, E., Carmo, I., Soares, J., Falcao, M., Solano, M., Cavaco, P., Mendes, D., Rijo, J., Pova, P., Pais Martins, A., Carmo, E., Mansinho, K., Fonseca, C., Campos, L., Carvalho, A., Mirco, A., Farinha, H., Aldir, I., & Correia, J. (2021). A Prospective, Observational Study to Evaluate Adverse Drug Reactions in Patients

- With COVID-19 Treated with Remdesivir or Hydroxychloroquine: A Preliminary Report. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 1–6. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2020-002613>
- Irmawartini, & Nurhaedah. (2017). *Metodologi Penelitian* (1st ed.). Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Jiang, Y., Yin, W., & Xu, H. E. (2020). RNA-Dependent RNA Polymerase: Structure, Mechanism, and Drug Discovery for COVID-19. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, xxxx. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.08.116>
- Kitchenham, B. (2004). Procedures for Performing Systematic Reviews. In K. U. T. R. TR (Ed.), *Department of Computer Science* (Issue 1). Keele University Technical.
- Nofiarny, D. (2016). Pengenalan Farmakovigilans : Apa dan Mengapa Diperlukan ? *Medicinus*, 29(April), 53–56.
- World Health Organization. (2020). No Title. In *World Health Organization*.
- Yofrido, F. M., Christine, I., & Harjana, L. T. (2018). Pemanjangan Interval Qt Terkoreksi (Qtc) Pada Pasien Hipokalemia Berat Dengan Penyulit Aritmia Ventrikel Fatal. *Jurnal Widya Medika*, 4(2), 106–113.
- Yuan, J., Li, M., Yu, T. L., Lv, B., Han, B., Xiang, X., & Lu, Z. K. (2021). Pharmacotherapy Management for COVID-19 and Cardiac Safety: A Data Mining Approach for Pharmacovigilance Evidence from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Original Research Article Pharmacotherapy*. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s40801-021-00229-8>
- Zhao, H., Zhu, Q., Zhang, C., Li, J., Wei, M., Qin, Y., & Chen, G. (2020). Tocilizumab Combined With Favipiravir In The Treatment of COVID-19: A Multicenter Trial in a Small Sample Size. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 133(110825), 1–7.