

REVIEW : EFEK SAMPING DAN MANAJEMEN OBAT COVID-19 PADA GANGGUAN FUNGSI GINJAL DAN HATI

Siti Saleha¹, Sri A Sumiwi¹, Julisiana Sanggelorang², Iis Leniawati²

¹Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

²Rumah Sakit Umum Daerah Kota Bandung

siti20007@mail.unpad.ac.id

diserahkan 17/07/2021, diterima 24/11/2021

ABSTRAK

COVID-19 (*coronavirus disease*) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus korona baru yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* atau SARS-CoV-2. Paru-paru menjadi organ utama yang terkait dalam COVID-19, namun beberapa organ lain seperti ginjal dan hati juga penting. Sebagian besar obat yang diterima pasien diekskresikan melalui ginjal dan atau mengalami metabolisme di hati. Oleh karena itu, perubahan fungsi ginjal atau hati secara signifikan dapat mempengaruhi konsentrasi obat karena gangguan ekskresi dan metabolisme, sehingga mengakibatkan toksisitas atau mengurangi efikasi. Tujuan penelitian ini adalah untuk menelaah efek samping dan manajemen obat COVID-19 pada pasien dengan berbagai tingkat gangguan ginjal dan hati sehingga dapat menjadi pertimbangan bagi tenaga kesehatan. Pengobatan COVID-19 dalam penelitian ini mengacu pada Protokol Tata Laksana COVID-19 oleh Kementerian Kesehatan Indonesia. Pencarian literatur dilakukan menggunakan *google*, *google scholar*, *PubMed* dan *NCBI*. Secara menyeluruh, kemampuan metabolisme dan ekskresi obat remdesivir, oseltamivir, favipiravir, azitromisin, levofloxasin, deksametason, dan antikoagulan serta vitamin C dan D yang digunakan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan atau gangguan fungsi hati perlu dipertimbangkan. Rekomendasi dosis obat yang digunakan harus memperhatikan derajat gangguan ginjal dan atau hati sebelum dapat diterapkan. Kata kunci: COVID-19, fungsi ginjal, fungsi hati

ABSTRACT

COVID-19 (*coronavirus disease*) is an infectious disease caused by novel corona virus, which is *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* or SARS-CoV-2. The lungs are the main organ involved in COVID-19, but several other organs such as kidneys and liver are also important. Most of the drugs received by patients are excreted through the kidneys and/or are metabolized in the liver. Therefore, changes in renal or hepatic function can significantly affect drug concentrations due to impaired drug metabolism and excretion, resulting in toxicity or reduced the efficacy. This study was conducted to examine the side effects and management of COVID-19 drugs in patients with various stages of kidney and liver impairment so that it can be taken into consideration by health workers. Treatment of COVID-19 in this study refers to the COVID-19 Management Protocol by the Indonesian Ministry of Health. The literature search was conducted using Google, Google Scholar, PubMed and NCBI. Overall, the metabolic and excretory capabilities of the drugs such as remdesivir, oseltamivir, favipiravir, azithromycin, levofloxacin, dexamethasone, dan anticoagulant, also vitamin C and D used in patients with impaired renal function and/or impaired liver function need to be considered. The recommended dose of drugs used in patients have to consider the stage of renal and/or hepatic impairment before it can be used.

Keywords: COVID-19, kidney function, liver function

PENDAHULUAN

COVID-19 merupakan infeksi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Pada 12 Maret 2020, penyakit ini ditetapkan menjadi pandemi oleh *World Health Organization* (WHO). Transmisi virus ini terjadi melalui droplet yang dapat keluar pada saat batuk atau bersin (Han dan Yang, 2020). Gejala klinis yang dirasakan pasien COVID-19 mulai dari asimtomatik, gejala ringan, pneumonia, pneumonia berat, sindrom gangguan pernapasan akut atau *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), hingga sepsis (WHO, 2020).

Paru-paru menjadi organ utama yang terkait dalam COVID-19, namun beberapa organ lain seperti ginjal dan hati juga terlibat dan penting, karena dapat mempengaruhi metabolisme dan ekskresi obat yang digunakan pada penyakit ini. Menurut Zhang *et al.* (2020) insiden kelainan hati meningkat secara signifikan setelah terinfeksi COVID-19 dan selama perjalanan penyakit, yang mungkin menunjukkan efek SARS-CoV-2 pada hati atau efek samping obat yang digunakan oleh pasien. Selain itu, Cheng *et al.* (2020) telah melaporkan bahwa angka kematian pasien dengan gangguan ginjal akut lebih tinggi dibandingkan dengan pasien lain.

Saat ini terapi obat untuk pasien COVID-19 belum spesifik, rejimen pengobatan yang diresepkan merupakan *repurposing drug* yang terdiri atas antivirus spektrum luas seperti remdesivir, oseltamivir, favipiravir, serta antibiotik seperti azitromisin atau levofloxasin dan beberapa terapi tambahan seperti deksametason, antikoagulan, dan vitamin (Menkes, 2021). Sebagian besar obat ini dimetabolisme di hati dan diekskresi oleh ginjal. Gangguan pada hati dan ginjal dapat mengganggu metabolisme, ekskresi, dan konsentrasi obat yang diharapkan sehingga dapat meningkatkan risiko toksisitas dan mengurangi efikasi. Oleh karena itu, penting

untuk menelaah efek samping yang dapat ditimbulkan dari obat yang diberikan pada pasien COVID-19 serta manajemen obatnya pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan/atau hati.

METODE

Proses pencarian sumber artikel dilakukan dengan pencarian melalui *google*, *google scholar*, *PubMed* dan *NCBI* menggunakan kata kunci “COVID-19 medications in patients with renal and liver impairment”, “nephrotoxicity and hepatotoxicity of COVID-19 medications” dan “recommendations for dosing COVID-19 medications”. Sumber data primer yang digunakan ialah jurnal internasional yang diterbitkan dalam 1 tahun terakhir untuk *repurposing* terapi COVID-19 dan dalam 10 tahun terakhir untuk obat lain yang juga digunakan sebagai rejimen terapi tambahan pada pasien. Selain itu, data dan informasi obat dari WHO, *The National Institute of Health* (NIH), *Emergency Medicine Australasia* (EMA), *The National Center for Biotechnology Information* (NCBI LiverTox), dan *Drug Information Handbook* (DIH) juga digunakan dalam penelitian ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

EFEK SAMPING OBAT COVID-19 PADA GANGGUAN GINJAL DAN HATI

Standar Terapi Pasien COVID-19 di Indonesia mengacu pada Buku Saku Protokol Tata Laksana COVID-19 Edisi 2 oleh Kementerian Kesehatan (Menkes, 2021). Terapi yang diberikan pada pasien berupa antivirus, antibiotik, anti-inflamasi, antikoagulan, vitamin dan suplemen serta terapi tambahan lain yang disesuaikan dengan kondisi klinis pasien.

Antivirus

a. Remdesivir

Remdesivir dimetabolisme menjadi metabolit trifosfat nukleosida yang aktif secara farmakologis dan bekerja sebagai analog dari *adenosine triphosphate* (ATP). Remdesivir trifosfat bersaing dengan substrat ATP untuk masuk ke rantai RNA sehingga menghambat SARS-Cov-2 *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) yang mengakibatkan penghentian sintesis RNA secara dini dan menghentikan proses replikasi RNA (Rahimi, *et al.*,2020). Remdesivir memiliki kelarutan dalam air yang terbatas (*limited aqueous solubility*), maka dari itu dalam formulasinya ditambahkan *sulfobutylether-beta-cyclodextrin sodium* (SBECD) sebagai agen peningkat kelarutan. SBECD disaring dan diekskresi oleh ginjal, sehingga pada pasien dengan gangguan ginjal berisiko mengalami akumulasi SBECD dan meningkatkan risiko nefrotoksisitas (Rahimi, *et al.*,2020).

Saat ini, bukti mengenai potensi hepatotoksisitas remdesivir sangat rendah. Hasil penelitian Wang *et al.* (2020) yang dilakukan terhadap 61 pasien dengan menggunakan remdesivir (*loading dose* 200 mg IV kemudian 100 mg setiap hari selama 10 hari), menunjukkan peningkatan enzim hati terjadi pada 12 pasien (19.6%). Penelitian Zampino *et al.* (2020) yang mempelajari kerusakan hati pada pasien COVID-19 mengungkapkan bahwa remdesivir dapat menyebabkan toksisitas hepatoseluler. Meskipun jumlah rendah, namun tren peningkatan bilirubin dan *alanine aminotransferase* (ALT)/*aspartate aminotransferase* (AST) ditemukan setelah pemberian remdesivir (Marra, *et al.*,2020).

b. Oseltamivir

Oseltamivir merupakan *prodrug* berupa oseltamivir fosfat yang mengalami metabolisme

oleh esterase hati menjadi bentuk aktifnya yaitu oseltamivir karboksilat. Oseltamivir karboksilat ini berinteraksi dengan neuraminidase dan menghambat aktivitasnya. Hal ini menyebabkan terjadinya agregasi virus pada permukaan sel sehingga mengurangi penyebaran virus dalam saluran pernapasan (NIH,2021). Metabolit oseltamivir karboksilat yang aktif ini dieliminasi oleh ekskresi ginjal (99%). Namun, metabolit tersebut bisa menumpuk di tubuh pasien dengan gangguan fungsi ginjal atau fungsi hati yang tidak normal (Nunes dan Tacio,2020).

Oseltamivir yang dimetabolisme menjadi oseltamivir karboksilat aktif memiliki sedikit metabolisme hati lebih lanjut dan sebagian besar diekskresikan dalam urin. Dalam uji klinis oseltamivir, peningkatan serum aminotransferase terjadi pada 2% subjek yang diobati, tetapi asimtomatik dan sementara, serta tidak ada laporan cedera hati yang jelas secara klinis. Peningkatan ALT pada penggunaan oseltamivir umumnya sama pada pasien yang mendapatkan plasebo atau dengan agen pembanding (NCBI,2021).

c. Favipiravir

Favipiravir juga merupakan *prodrug* yang harus mengalami ribosilasi dan fosforilasi intraseluler untuk menjadi *favipiravir-ribofuranosil-5-trifosfat* (favipiravir-RTP) yang aktif. Favipiravir-RTP bekerja dengan menghambat RdRp sehingga proses transkripsi dan replikasi virus dapat dicegah (Du dan Chen,2020). Favipiravir terutama diekskresikan dalam urin sebagai bentuk terhidroksilasi, sedikit yang diekskresikan sebagai bentuk obat yang tidak berubah (Li, *et al.*,2020).

Ada satu penelitian tentang favipiravir pada manusia yang secara khusus mengamati kerusakan hati (*Clinical Trial* US109) dimana dosis diturunkan pada gangguan hati berat

dengan skor *Child Pugh Turcotte C* (CPT C) (Preston,2021). Favipiravir terutama dimetabolisme menjadi bentuk terhidroksilasi oleh aldehida oksidase dan sebagian oleh xantin oksidase. Pasien dengan disfungsi hati yang parah (*Child-Pugh C*) menunjukkan peningkatan AUC sebesar 6.3 kali lipat dan Cmaks sebesar 2.1 kali lipat (Li, *et al.*,2020)..

Antibiotik

a. Azitromisin

Azitromisin bekerja dengan berikatan pada unit 50S ribosom dan memblok disosiasi *peptidyl* tRNA ribosom, menyebabkan sintesis protein RdRp tidak terjadi. Azitromisin mengalami eliminasi ginjal yang minimal. Dosis standar dapat digunakan pada gangguan ginjal. Namun pada gangguan ginjal berat (GFR <10 mL / menit) disarankan untuk berhati-hati karena terdapat peningkatan paparan dari obat sebesar 33-35% (Marra, *et al.*,2020).

Hati adalah organ utama metabolisme azitromisin. 50% dari azitromisin diekskresikan dalam bentuk tidak berubah di dalam empedu. Penggunaan azitromisin tidak dianjurkan pada penyakit hati yang parah karena metabolisme hati yang signifikan dan hati menjadi jalur utama eliminasi (Marra, *et al.*,2020)..

b. Levofloxasin

Levofloxasin adalah antibiotik fluoroquinolon yang banyak digunakan dalam pengobatan infeksi saluran pernafasan dan saluran kemih ringan sampai sedang. Levofloxasin efektif melawan berbagai bakteri gram positif dan negatif. Fluoroquinolon bekerja dengan cara menghambat topoisomerase DNA tipe II (*gyrase*) yang diperlukan untuk sintesis mRNA bakteri dan replikasi DNA. Levofloxasin adalah obat lipofilik sedang yang sebagian besar dibersihkan melalui

ginjal sebagai bagian yang tidak berubah. Oleh karena toksisitas levofloxasin bergantung pada dosis, maka perlu dilakukan penyesuaian pada dosis pasien geriatri dengan berbagai tingkat gangguan ginjal untuk menghindari toksisitas terkait obat (Cojutti, *et al.*,2017).

Dalam studi jangka pendek, levofloxasin dikaitkan dengan peningkatan kecil level serum ALT dan AST 2% sampai 5% pasien. Kelainan biasanya asimtomatik dan sementara dan jarang memerlukan modifikasi dosis. Pemulihan total setelah menghentikan obat dan gejala serta tanda klinis sembuh dengan cepat antara 4 sampai 8 minggu (NCBI,2021).

Anti-inflamasi

a. Deksametason

Deksametason adalah kortikosteroid yang digunakan dalam berbagai kondisi untuk efek anti-inflamasi dan immunosupresannya. Menurut temuan yang dibagikan oleh WHO, pada pasien COVID-19 yang menggunakan ventilator dan membutuhkan oksigen, deksametason terbukti mengurangi kematian sekitar sepertiga dan seperlima kali. Deksametason dimetabolisme di hati dan 65% obat yang tidak berubah dieliminasi melalui ginjal dalam waktu 24 jam. Farmakokinetik deksametason serupa pada pasien dengan fungsi ginjal normal dan gagal ginjal kronis. Adanya peningkatan klirens dan perpendekan waktu paruh eliminasi dianggap sebagai akibat dari penurunan ikatan protein deksametason pada uremia (Marra, *et al.*,2020).

Deksametason dimetabolisme di hati melalui CYP3A4. Meskipun dinyatakan bahwa waktu paruh eliminasi diperpanjang pada penyakit hati yang parah, namun tidak ada rekomendasi khusus untuk pemberian dosis pada gangguan hati (Marra, *et al.*,2020).

Antikoagulan

Pada pasien COVID-19 yang dirawat perlu dilakukan penilaian apakah pasien perlu menggunakan tromboprofilaksis dan kontra indikasi pada pemberiannya. Pemberian antikoagulan sebagai profilaksis pada derajat ringan harus dilakukan berdasarkan penilaian dari dokter dan mempertimbangkan faktor risiko terjadinya trombotosis. Evaluasi terhadap kelainan sistem dan organ serta komorbiditas harus dilakukan untuk menilai risiko terjadinya perdarahan maupun yang lainnya (Menkes,2021).

a. Heparin (UFH)

Ekskresi UFH melalui hati atau ginjal bergantung pada enzim heparin endotel hepatik dan vaskular, dan ada juga ikatan nonspesifik pada endotelium dan protein plasma. UFH adalah molekul bermuatan tinggi, sehingga ia juga dapat berikatan pada protein plasma yang bersirkulasi dan terikat pada permukaan, serta membran dialisis, sehingga waktu paruhnya tidak dapat diprediksi (Ribic dan Crowther,2016). Penggunaan heparin telah dikaitkan dengan peningkatan sementara aminotransferase serum pada 10% sampai 60% pasien, tetapi nilainya biasanya <5 kali ULN (Upper Limit of Normal). Peningkatan aminotransferase biasanya asimtomatik, ringan, dan sembuh sendiri yang timbul dalam 4 hingga 8 hari pertama terapi dan menurun setelahnya (NCBI,2021).

b. Enoxaparin (LMWH)

Ekskresi LMWH melalui ginjal, klirens ginjal berbanding lurus dengan berat molekul, maka dari itu diperlukan penyesuaian dosis pada gagal ginjal kronis stadium 4 dan 5 (Aursulesei *et al.*, 2019). Terdapat potensi bioakumulasi LMWH pada pasien dengan gagal ginjal stadium akhir (Ribic dan Crowther,2016). LMWH (heparin

dengan berat molekul rendah), seperti heparin standar, cenderung memiliki efek toksik langsung pada hepatosit yang mempengaruhi frekuensi peningkatan enzim serum selama terapi, terutama dengan dosis yang lebih tinggi (NCBI,2021)..

c. Fondaparinux

Fondaparinux diekskresikan melalui ginjal dalam bentuk tidak berubah, sehingga dosis fondaparinux perlu disesuaikan pada pasien dengan gangguan ginjal. Klirens total fondaparinux berkurang 25% (pada CrCl 50 - 80 mL/min), berkurang 40% (pada CrCl 30 - 50 mL/min) dan berkurang 55% (pada CrCl < 30 mL) (Rahimi, *et al.*,2020). Fondaparinux dapat menyebabkan hepatotoksisitas langsung dan terbatas yang serupa seperti yang terjadi dengan penggunaan LMWH. Terapi Fondaparinux dikaitkan dengan tingkat rendah dari peningkatan serum aminotransferase selama terapi, dengan tingkat di atas 3 kali dari batas atas normal terjadi pada 1% hingga 3% pasien. Fondaparinux memiliki sedikit metabolisme hati dan tidak mempengaruhi aktivitas enzim CYP 450 di hati (NCBI,2021)..

Vitamin C

Vitamin C dapat memberikan perlindungan terhadap berbagai keadaan yang melibatkan stres oksidatif. Manusia memerlukan lebih banyak vitamin C dalam keadaan stres oksidatif, suplementasi vitamin C ini telah dievaluasi pada banyak keadaan penyakit, termasuk infeksi serius dan sepsis. COVID-19 yang serius dapat mengakibatkan ARDS hingga sepsis, vitamin C dosis tinggi memiliki peran potensial disini untuk memperbaiki peradangan dan cedera vaskular pada pasien dengan COVID-19 (NIH,2021).

Vitamin C disaring di glomerulus dan sebagian diserap kembali di tubulus proksimal

dan lengkung Henle. Jika dosis lebih tinggi maka konsentrasi juga lebih tinggi (de Grooth, *et al.*,2018). Hampir setengah dari pasien kritis mengembangkan keadaan gagal ginjal akut (AKI), konsentrasi plasma setelah pemberian intravena (IV) secara signifikan lebih tinggi, terutama pada pasien anuria (Peters, *et al.*,2018). Nefropati oksalat akut dan kronis dilaporkan karena pemberian asam askorbat dosis tinggi dalam waktu lama. Peningkatan risiko nefropati oksalat pada pasien penyakit ginjal, gangguan ginjal, riwayat batu ginjal oksalat, dan pasien geriatri (Aberg, *et al.*2009).

Asupan vitamin C normal atau cukup tinggi tidak dikaitkan dengan cedera hati atau kelainan pada tes fungsi hati, karena vitamin C melindungi terhadap zat hepatotoksik dan memberikan aktivitas antioksidan dan sitoprotektif pada hepatosit. Namun, vitamin C dosis besar tunggal, dapat menyebabkan gejala mual, sakit perut dan diare serta dosis yang lebih tinggi telah dilaporkan menyebabkan peningkatan serum ALT, tetapi tidak menyebabkan kerusakan hati yang terlihat secara klinis dengan *jaundice* (NCBI,2021).

Vitamin D

Vitamin D memiliki peran penting dalam meningkatkan respon imun bawaan dan menekan respon imun adaptif. Peran vitamin D dalam respons terhadap infeksi COVID-19 adalah produksi *antimicrobial peptides* (AMP) di epitel saluran pernapasan, sehingga menurunkan kemungkinan perkembangan infeksi virus dan tanda-tanda COVID-19. Selain itu, vitamin D dapat membantu mengurangi respons peradangan terhadap infeksi SARS-CoV-2. Beberapa studi cross-sectional telah menunjukkan bahwa defisiensi vitamin D dikaitkan dengan peningkatan kerentanan terhadap infeksi virus pada saluran pernapasan (Askari, *et al.*,2021).

Pasien dengan penyakit ginjal sering memiliki kadar vitamin D yang rendah dalam darahnya (Wu, *et al.*,2019). Selain itu, orang dengan penurunan fungsi ginjal mengalami perubahan kadar fosfor dan kalsium dalam darah. Hilangnya fungsi ginjal secara bertahap menyebabkan ketidakmampuan untuk membuang fosfor ke dalam tubulus dan inaktivasi vitamin D, untuk mempertahankan kadar kalsium yang normal (Askari, *et al.*,2021). Rekomendasi dosis suplemen vitamin D adalah 800-1000 IU/hari, untuk membantu mengoptimalkan kekebalan tubuh dan menjaga kesehatan tulang dan otot. Pada pasien yang defisiensi, pertimbangkan pemberian dosis tinggi, 4000 IU/hari selama empat minggu pertama sebelum kembali ke dosis normal menjadi 800-1000 IU/hari (Griffin, *et al.*,2020). Meskipun demikian, asupan vitamin D yang normal maupun terlalu tinggi tidak berhubungan dengan cedera hati atau kelainan pada tes fungsi hati (NCBI,2021)..

MANAJEMEN OBAT PADA GANGGUAN GINJAL DAN HATI

Pasien dengan kondisi khusus seperti gangguan fungsi ginjal dan hati perlu melakukan penyesuaian dosis yang diberikan dengan pertimbangan derajat gangguan ginjal dan/atau hati yang dialami. Standar terapi dan dosis normal yang digunakan dapat dilihat pada **Tabel 1**. Hasil telaah dari berbagai sumber data didapatkan manajemen obat COVID-19 terhadap pasien dengan gangguan ginjal dan hati seperti pada **Tabel 2**.

SIMPULAN

Terdapat beberapa pertimbangan pada manajemen terapi obat pasien COVID-19 yaitu remdesivir, oseltamivir, favipiravir, azitromisin, levofloxacin, enoxaparin dan fondaparinux dengan

Tabel 1. Standar Terapi Pasien COVID-19

Pasien / Terapi	Vitamin	Antibiotik	Antivirus	Tambahan Lainnya
Tanpa Gejala	Vitamin C Tablet 500 mg/6-8 jam P.O selama 14 hari atau tablet isap 500 mg/12 jam P.O selama 30 hari atau multivitamin (yang mengandung vitamin C, B, E dan zink) sebanyak 1-2 tablet/24 jam selama 30 hari. Vitamin D Suplemen, 400 IU-1000 IU/hari, Obat, 1000-5000 IU/hari	-	-	Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada Obat suportif atau simptomatis lainnya dapat diberikan sesuai indikasi
Derajat Ringan	Vitamin C Tablet 500 mg/6-8 jam P.O selama 14 hari atau tablet isap 500 mg/12 jam P.O selama 30 hari atau multivitamin (yang mengandung vitamin C, B, E dan zink) sebanyak 1-2 tablet/24 jam selama 30 hari. Vitamin D Suplemen, 400 IU-1000 IU/hari, Obat, 1000-5000 IU/hari	Azitromisin 1x500 mg/hari, selama 5 hari.	Oseltamivir 75 mg/12 jam/oral selama 5 sampai 7 hari, terutama bila diduga ada infeksi influenza Favipiravir dengan dosis awal 1600 mg/12 jam/oral pada hari pertama dan selanjutnya 2x600 mg pada hari ke-2 sampai 5	

Pasien / Terapi	Vitamin	Antibiotik	Antivirus	Tambahan Lainnya
Derajat Sedang	Vitamin C 200-400 mg/8 jam dalam 100cc NaCl 0.9% habis dalam 1 jam diberikan secara IV selama perawatan	Azitromisin 1x500 mg/hari/IV atau P.O selama 5 sampai 7 hari	Favipiravir dosis awal 1600 mg/12 jam/ oral pada hari pertama dan selanjutnya 2x600 mg pada hari ke-2 sampai 5.	Pengobatan komorbid, komplikasi, suportif dan simptomatis sesyai indikasi.
	Vitamin D Suplemen, 400 IU-1000 IU/hari, Obat, 1000-5000 IU/hari	atau alternatif: Levofloxacin dapat diberikan bila curiga ada infeksi bakteri (dosis 750 mg/24 jam IV atau P.O untuk 5-7 hari)	atau Remdesivir 200 mg/IV pada hari pertama dan dilanjutkan 1x100mg IV pada hari ke-2 sampai 5 atau hari ke 2 sampai 10.	Antikoagulan LMWH (Enoxaparin) /UFH berdasarkan evaluasi Dokter Penanggung Jawab Pasien (DPJP)
Derajat Berat	Vitamin C 200-400 mg/8 jam dalam 100cc NaCl 0.9% habis dalam 1 jam diberikan secara IV selama perawatan	Azitromisin 1x500 mg/hari/IV atau P.O untuk 5-7 hari atau	Favipiravir dosis awal 1600 mg/12 jam/ oral pada hari pertama dan selanjutnya 2x600 mg pada hari ke-2 sampai 5.	Deksametason 6 mg /24 jam selama 10 hari, antiinterleukin-6 (jika sangat dipertimbangkan)
	Vitamin D Suplemen, 400 IU-1000 IU/hari, Obat, 1000-5000 IU/hari	Alternatif: Levofloxacin dapat diberikan bila curiga ada infeksi bakteri (dosis 750 mg/24 jam IV atau P.O untuk 5-7 hari)	atau Remdesivir 200 mg/IV pada hari pertama dan dilanjutkan 1x100mg IV pada hari ke-2 sampai 5 atau hari ke 2 sampai 10.	
	Vitamin B1 1ampul/24 jam/IV			

Sumber: Protokol Tata Laksana COVID-19 oleh Kementerian kesehatan

Tabel 2. Manajemen Obat COVID-19 pada Gangguan Fungsi Hati dan Ginjal

Obat	Pada gangguan ginjal	Pada gangguan hati
Remdesivir	eGFR >30 mL/menit, tidak ada penyesuaian dosis. eGFR <30 mL/menit, kontraindikasi. Monitor eGFR saat pemberian remdesivir. Penghentian dilakukan jika tingkat eGFR turun hingga setengah dari awal.	Tidak ada perubahan dosis yang disarankan. Pengobatan harus ditinjau berdasarkan kasus per kasus dengan saran dari spesialis ahli hepatologi perlu dipertimbangkan. Penggunaan Remdesivir dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan hati, ALT $\geq$ 5x batas atas normal atau peningkatan ALT yang berkaitan dengan meningkatnya bilirubin direk, alkaline fosfatase atau INR.
Oseltamivir	eGFR >30-60 mL/menit, 30 mg dua kali sehari. eGFR 10-30 mL/menit, 30 mg setiap hari. eGFR <10 mL/menit, 30 mg dosis tunggal. Hemodilisis, dosis awal 30 mg sebelum dialisis, kemudian 30 mg setiap sesi (selama 5 hari).	Tidak perlu penyesuaian dosis. Laporan kasus kerusakan hati yang terkait dengan terapi oseltamivir ringan dan sembuh sendiri tanpa terapi khusus. Oseltamivir harus dihentikan segera jika kerusakan hati dengan gejala atau jaundice muncul (bilirubin lebih dari 3 mg/dL dan AST/ALT >3x ULN) serta paparan ulang harus dihindari.
Favipiravir	Pasien COVID-19 dengan gangguan fungsi ginjal sebaiknya tidak menyesuaikan regimen dosis	Pasien COVID-19 dengan gangguan fungsi hati yang parah (CPT C) harus mengurangi dosis favipiravir.
Azitromisin	Dosis standar dapat digunakan dan dilanjutkan dengan hati-hati.	Penyesuaian dosis pada pasien CPT C (kerusakan hati yang parah) yang digunakan dalam COVID-19 dapat dipertimbangkan dengan saran hepatologi khusus dan pemantauan perpanjangan interval QT.
Levofloxacin	Pada dosis normal 750 mg/hari, penyesuaian dosis: eGFR 20-49 mL/min, diberikan dosis 750 mg/48 jam. eGFR 10-19 mL/min, dosis awal 750 mg, selanjutnya 500 mg/48 jam.	Tidak memerlukan penyesuaian dosis
Deksametason	Tidak memerlukan penyesuaian dosis	Tidak memerlukan penyesuaian dosis, mengingat dosis pasien dengan COVID-19 yang digunakan rendah (6 mg setiap hari) dan durasi yang singkat.
Heparin	Tidak memerlukan penyesuaian dosis	Tidak memerlukan penyesuaian dosis
Enoxaparin	eGFR $\geq$ 30 mL/min, tidak ada rekomendasi dosis spesifik. eGFR < 30 mL/min, 1mg/kg sekali sehari Monitor tingkat anti-Xa (anti-Xa level) untuk menghindari dosis kurang dan mencapai tingkat terapeutik yang optimal.	Tidak memerlukan penyesuaian dosis

Obat	Pada gangguan ginjal	Pada gangguan hati
Fondaparinux	eGFR 30-50 mL/min, pengurangan dosis 50% eGFR <30 mL/min, kontraindikasi	Tidak memerlukan penyesuaian dosis.
Vitamin C	Pada pasien CKD, hindari asupan >100-200 mg/hari. Monitor fungsi ginjal, hentikan pengobatan jika nefropati oksalat berkembang.	Tidak memerlukan penyesuaian dosis.
Vitamin D	Pada pasien defisiensi, pertimbangkan pemberian suplementasi dosis tinggi seperti 4000 IU/hari selama empat minggu pertama, dilanjutkan dengan dosis harian 800-1000 IU/hari.	Tidak memerlukan penyesuaian dosis.

Sumber: Marra *et al.* 2020; NCBI: Livertox,2021; Nunes, *et al.* 2020; Li, *et al.* 2020; DIH; EMA; Aursulesei *et al.* 2019; CHEST 2012; Askari *et al.* 2021;Griffin *et al.* 2020.

gangguan fungsi ginjal dan atau gangguan fungsi hati. Meskipun demikian, mengingat COVID-19 memiliki tingkat mortalitas yang tinggi dan belum adanya terapi spesifik, maka studi lebih lanjut dan terbarukan tetap diperlukan untuk mengatasi *knowledge gap* dalam penelitian ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada pembimbing yang telah banyak mendukung dan membantu dalam mencapai tujuan penelitian ini.

PENDANAAN

Penulis tidak menerima dukungan finansial dalam penelitian dan publikasi penelitian ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada potensi konflik kepentingan sehubungan dengan penelitian dan publikasi artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

Aberg, J.A., Lacy, C., Amstrong, L., Goldman, M., & Lance, L.L. 2009. Drug Information Handbook 17th Edition, Lexi-Comp for the American Pharmacist Association.

Ashley, C., & Dunleavy, A. 2019. The Renal Drug Handbook: The ultimate Prescribing Guide for Renal Practitioners, 5 ed. New York: CRC Press.

Askari, H., Sanadgol, N., Azarnezhad, A., Tajbakhsh, A., Rafiei, H., Safarpour, A.R. et al. 2021. Kidney Diseases and COVID-19 Infection: Causes and Effect, Supportive Therapeutics-Nutritional Perspectives. *Heliyon*, Vol. 7(1).

Aursulesei, V., & Costache, I. I. 2019. Anticoagulation In Chronic Kidney Disease: From Guidelines to Clinical Practice. *Clinical Cardiology*, Vol. 42 (8):

774–782.

Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., et al. 2020. Kidney Impairment is Associated with in-Hospital Death of COVID-19 patients. *MedRxiv*.

Cojutti, P.G., Ramos-Martin, V., Schiavon, I., Rossi, P., Baraldo, M., Hope, W. et al. 2017. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Levofloxacin in Acutely Hospitalized Older Patients with Various Degrees of Renal Function. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Vol. 61(3).

de Grooth, H.J., Manubulu-Choo, W.P., Zandvliet, A.S., Spoelstra-de Man, A.M.E., Girbes, A.R., Swart, E.L. et al. 2018. Vitamin C Pharmacokinetics in Critically Ill Patients: A Randomized Trial of Four IV Regimens. *Chest*, Vol. 153 (6):1368–77.

Du, Y.X., & Chen, X.P. 2020. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns about Clinical Trials For 2019-nCoV Infection. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*.

EMA Europe. Summary of Product Characteristics. [diunduh 28 Februari 2021]. Tersedia dari: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tamiflu-epar-product-information_en.pdf

Garcia, D.A., Baglin, T.P., Weitz, J.I., & Samama, M.M. 2012. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, Vol. 141(2).

Gilbert, D.N., Chambers, H.F., Eliopoulos, G.M. 2020. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2020. Sperryville: Antimicrobial Therapy, Inc.

Griffin, G., Martin, H., Julian, H., Rose, K., Richard, Q., Jonathan, R. et al. 2020.

- Vitamin D and COVID-19: Evidence and recommendations for supplementation. The Royal Society Journal.
- Han, Y., & Yang, H. 2020. The Transmission and Diagnosis of 2019 Novel Coronavirus Infection Disease (COVID-19): A Chinese perspective. *Journal of Medical Virology*.
- Li, Wang, X., Wang, R., Hu, Y., Jiang, S., & Lu, X. 2020. Antiviral Agent Therapy Optimization in Special Populations of COVID-19 Patients. *Drug Design Development Therapy*, Vol. 14: 3001-3013.
- Marra, F., Smolders, E.J., & El-Sherif, O. et al. 2020. Recommendations for Dosing of Repurposed COVID-19 Medications in Patients with Renal and Hepatic Impairment.
- Menteri Kesehatan. 2021. Protokol Tata Laksana Covid-19 Edisi 2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- NCBI. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Database Updated 2021 [diunduh pada 14 Februari 2021]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852/>
- NIH National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines [diunduh pada 23 Februari 2021]. Tersedia dari: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- Nunes, L., & Tacio, M.L. 2020. Use of medicines for COVID-19 Treatment in Patients with Loss of Kidney Function: a Narrative Review. *Brazilian Journal of Nephrology*.
- Peters, E., Antonelli, M., Wittebole, X., Nanchal, R., François, B., Sakr, Y. et al. 2018. A Worldwide Multicentre Evaluation of The Influence Of Deterioration Or Improvement of Acute Kidney Injury on Clinical Outcome in Critically Ill Patients With and Without Sepsis At ICU Admission: Results From The Intensive Care Over Nations Audit. *Critical Care*, Vol. 22 (1):188.
- Preston R. Clinical Trial US109. Pharmacokinetics of Favipiravir in Volunteers with Hepatic Impairment. [diunduh pada 19 Februari 2021]. Tersedia dari: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01419457> [Diakses pada 19 Februari 2021].
- Rahimi, M.M., Elham, J., Behzad, L., Mehdi, F., Rohollah, V., & Saman, F. 2020. Renal and Liver Injury Following The Treatment Of COVID-19 by Remdesivir. *Journal of Nephropathology*, Vol. 10 (2).
- Ribic, C., & Crowther, M. 2016. Thrombosis and Anticoagulation in The Setting of Renal Or Liver Disease. *Hematology American Society of Hematology*, (1):188-195.
- Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y. et al. 2020. Remdesivir in Adults With Severe COVID-19: a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial. *The Lancet*, 395(10236):1569-78.
- World Health Organization. 2020. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Geneva: WHO.
- Wu, C., Liao, M., Hsiao, P., Lu, C., Hsu, Y., Lu, K. 2019. Antiproteinuria Effect of Calcitriol in Patients With Chronic Kidney Disease And Vitamin D Deficiency: A Randomized Controlled Study. *Journal of Renal Nutrition*, 7(1).
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C. et al. 2020. Pathological findings of COVID-19 Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome. *The*

- Lancet Respiratory Medicine.
- Zampino, R., Mele, F., Florio, L.L., Bertolino, L., Andini, R., Galdo, M., et al. 2020. Liver Injury in Remdesivir-Treated COVID-19 Patients. Hepatology International. 1-3.
- Zhang, C., Shi, L., & Wang, F-S. 2020. Liver injury in COVID-19: Management and Challenges. The Lancet Gastroenterology and Hepatology.