

Jurnal Kesehatan Primer

Vol 6, No 2 Month Nov, pp. 63-70

P-ISSN 2549-4880, E-ISSN 2614-1310

Journal DOI: <https://doi.org/10.31965/jkp>Website: <http://jurnal.poltekkeskupang.ac.id/index.php/jkp>

The Safety of Using Lopinavir and Ritonavir in the Treatment of Covid-19 for Children: a literature review

Agus Baratha Suyasa* dan Emanuel Ileatan Lewar

Program Studi D-IV Keperawatan Anestesiologi, Institut Teknologi dan Kesehatan Bali, Indonesia

Email: anabe4338@yahoo.co.id**ARTICLE INFO****Artikel Histori:**

Received date: Sept/14/2021

Revised date: Oct/25/2021

Accepted date: Nov/03/2021

Keywords: Children; COVID-19; Lopinavir; Ritonavir**ABSTRACT/ABSTRAK**

Introduction: Ritonavir to treat COVID-19 in children are minimal, so a literature review can provide an overview of the dose and therapeutic safety of using Lopinavir dan Ritonavir in pediatric patients with COVID-19. **Methods:** This article was compiled by reviewing research results that have been published in various national and international journals, accessed from the ResearchGate, PubMed, Google Scholar, and Mendeley databases. **Result:** Digestive disorders such as nausea, vomiting and diarrhoea are the most common side effects of Lopinavir dan Ritonavir administration. **Conclusion:** The administration of Lopinavir dan Ritonavir in pediatric patients with COVID-19 needs to reconsider the ratio of risk, effectiveness, and safety in children.

Kata Kunci: Anak; COVID-19;
Lopinavir; Ritonavir

Latar Belakang: Kombinasi Lopinavir dan Ritonavir merupakan salah satu obat yang golongan antiviral yang digunakan sebagai terapi potensial untuk pengobatan pada pasien COVID-19. Efektivitas penggunaan Lopinavir dan Ritonavir pada pasien COVID-19 masih dalam uji klinis. Data tentang dosis dan efek samping penggunaan Lopinavir dan Ritonavir untuk pengobatan COVID-19 pada anak sangat terbatas, sehingga dengan adanya suatu tinjauan studi pustaka dapat memberikan gambaran mengenai dosis dan keamanan terapi penggunaan Lopinavir dan Ritonavir pada pasien anak dengan COVID-19. **Metode:** Artikel ini disusun dengan mengkaji hasil-hasil penelitian yang telah dipublikasikan di berbagai jurnal nasional serta internasional, yang diakses dari basis data ResearchGate, PubMed, Google Scholar, dan Mendeley. **Hasil:** Gangguan pencernaan seperti mual, muntah dan diare merupakan efek samping yang paling banyak terjadi dari pemberian Lopinavir/ritonavir. **Kesimpulan:** Pemberian Lopinavir dan Ritonavir pada pasien anak dengan COVID-19 perlu dipertimbangkan lagi rasio resiko dan efektivitas serta kemanannya pada anak.

*Copyright© 2021 Jurnal Kesehatan Primer
All rights reserved*

***Corresponding Author:**

Agus Baratha Suyasa

Program Studi D-IV Keperawatan Anestesiologi, Institut Teknologi dan Kesehatan Bali, Indonesia

Email: anabe4338@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Pada Desember tahun 2019, dunia digemparkan dengan penemuan kasus pneumonia misterius yang pertama kali dilaporkan terjadi di Wuhan, Hubei, RRC. Laporan mengenai kasus ini terus meningkat, tidak sampai satu bulan penyebaran penyakit ini telah sampai ke berbagai provinsi di Cina, Thailand, Jepang, dan Korea Selatan. Setelah dilakukan penelitian terhadap sampel diketahui penyebab terjadinya penyakit ini adalah Coronavirus jenis baru. Pada tanggal 11 Februari 2020 WHO mengumumkan nama untuk penyakit ini yaitu Coronavrus Desease (COVID-19) yang disebabkan oleh virus Serve Acute Respiratory Syndrom Coronavirus-2 (SARS-COV-2).

Virus ini sangat mudah menular dari manusia ke manusia dan telah menyebar secara luas di China, dan lebih dari 190 negara lainnya. Pada 12 Maret 2020 WHO mengumumkan COVID-19 sebagai pandemik. Hingga bulan Mei 2021 dilaporkan telah terjadi 168 juta kasus positif, dan 3,49 juta jumlah kematian di seluruh dunia. Di Indonesia terdapat 1,79 juta kasus positif

COVID-19, dan lebih dari 49 ribu kasus meninggal dunia.

Penyebaran SARS-COV-2 dapat terjadi melalui kontak langsung, kontak tidak langsung, atau kontak erat dengan orang yang terinfeksi melalui sekresi seperti air liur atau sekresi saluran pernafasan atau droplet saluran nafas yang keluar saat orang yang terinfeksi batuk, bersin, atau berbicara. Selain itu penyebaran virus ini juga dapat terjadi melalui udara dan juga pada benda atau permukaan yang terkontaminasi (WHO 2020).

Gejala COVID-19 yang paling umum adalah demam, batuk kering, dan kelelahan. Selain itu beberapa pasien juga mengalami gejala seperti hilangnya kemampuan indra perasa dan pembau, hidung tersumbat, mata merah, sakit tenggorokan, sakit kepala, nyeri otot atau sendi, ruam kulit, mual atau muntah, diare, serta menggigil. Jangka waktu ketika seorang terpapar COVID-19 hingga muncul gejala berkisar antara 1- 14 hari.

Tidak ada batasan usia orang-orang dapat terinfeksi COVID-19, namun orang yang berusia lanjut, dan memiliki masalah medis seperti tekanan darah tinggi, masalah pada jantung dan paru-paru, diabetes dan obesitas

atau kanker beresiko lebih rentan terkena penyakit serius. Penelitian menunjukkan bahwa anak-anak dan remaja memiliki resiko terinfeksi dan menularkan virus, sama seperti kelompok usia lainnya (WHO 2021).

Walaupun bukti menunjukkan bahwa anak-anak dan remaja lebih kecil kemungkinannya terkena penyakit yang serius namun beberapa penyakit penyerta dapat memperberat kondisi COVID-19 seperti asma, penyakit jantung bawaan, dan immunosupresi pada pasien anak yang terinfeksi virus. Pada kasus COVID-19 pada anak menunjukkan tanda dan gejala yang tidak spesifik, sehingga diperlukan tatalaksanan COVID-19 yang tepat dan ditentukan secara hati-hati (Hadiyanto, M.L 2021).

Menurut Informatorium Obat COVID-19 di Indonesia ada beberapa jenis obat uji yang memiliki potensi dan digunakan sebagai terapi atau pengobatan COVID-19 salah satunya adalah kombinasi Lopinavir dan Ritonavir. Kombinasi Lopinavir dan Ritonavir (LVP/r) merupakan obat yang disetujui Oleh FDA dan terdaftar sebagai terapi lini kedua untuk HIV/AIDS. Penggunaan obat LVP/r pada

pasien COVID-19 tidak sesuai dengan indikasinya atau bisa dikatakan sebagai obat Off label. Penggunaan obat-obatan Off label perlu dilakukan secara hati-hati.

Pemberian Obat khususnya obat masih dalam tahap penelitian, penggunaan Off label selain harus dengan resep dokter (di bawah pengawasan tenaga kesehatan) memberikan resiko lebih besar pada populasi khusus seperti pada anak-anak. Maka dari itu penulis membuat overview kajian literatur terkait penggunaan Antiviral kombinasi Lopinavir dan Ritonavir pada pasien anak covid-19. Tujuan dari overview ini untuk menyediakan informasi terkait keamanan penggunaan antiviral kombinasi Lopinavir dan Ritonavir pada pasien anak covid-19.

METODE

Basis Data yang Digunakan Overview artikel ini disusun dengan mengkaji hasil-hasil penelitian yang telah dipublikasikan di berbagai jurnal internasional bereputasi dan nasional, yang diakses dari basis data ResearchGate, PubMed, Google Scholar, dan basis data UpToDate dengan memasukkan kata kunci COVID-19, Anak, Lopinavir/Ritonavir. Referensi yang digunakan

adalah referensi 5 tahun terakhir dengan periode Januari 2016-Mei 2021. Semua referensi ditelaah lebih lanjut dan hanya disaring yang terkait dengan penatalaksanaan COVID-19 pada anakegan usia 0-12 tahun, efektivitas dari penatalaksanaan tersebut, mekanisme kerja obat, dan keamanannya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari hasil penelusuran diperoleh 25 artikel dan hanya 5 artikel yang digunakan sebagai rujukan untuk regimen dosis serta efek samping penggunaan Kombinasi antiviral Lopinavir dan Ritonavir pada pasien COVID-19 anak, serta rekomendasi dari pemerintah dalam penggunaan kombinasi antiviral Lopinavir dan Ritonavir pada pasien COVID-19 anak.

Lopinavir dan Ritonavir merupakan antivirus yang bekerja dengan cara menghambat enzim protease (protease inhibitor) dan digunakan pada pasien yang terinfeksi human immunodeficiency virus (HIV) dan merupakan oabat yang telah disetujui FDA sebagai anti-HIV (sanders et al, 2020). Lopinavir terbukti memiliki mekanisme menghambat kerja enzim 3CL-protease (atau

disebut juga dengan 3Clpro atau Mpro) dan papain-like protease Plpro yang berperan penting pada proses replikasi coronavirus. Ritonavir merupakan penghambat sitokrom P-450 yang jika digunakan bersama lopinavir akan menyebabkan peningkatan bioavailabilitas Lopinavir.

Hasil penelitian in-vitro oleh Chu et al. (2004) menunjukkan bahwa penggunaan Lopinavir dan Ritonavir bersama dengan Rbavirin menunjukkan efek sinergistik terhadap SARS-CoV-1. Penelitian tersebut juga menyatakan, penambahan Ribavirin akan meningkatkan potensi lopinavir sebanyak empat kali lipat. Chu et al. (2004) meneliti efek dari Lopinavir dan Ritonavir secara klinis pada 41 pasien yang terinfeksi SARS-CoV-1.

Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa penggunaan Lopinavir dan Ritonavir yang dikombinasi dengan ribavirin efektif menurunkan kematian dan kejadian ARDS dibandingkan dengan periode ketika pengobatan dilakukan tanpa menggunakan obat tersebut, yakni 2,4% dibandingkan dengan 28,8%. Pada kasus infeksi coronavirus yang lain, yakni MERS-

CoV, ditemukan bahwa kombinasi Lopinavir dan Ritonavir dengan ribavirin sebagai intervensi post-exposure prophylaxis pada tenaga kerja yang merawat pasien terpapar MERS-CoV terbukti efektif menurunkan risiko terjadinya infeksi.

Berdasarkan data pada informatorium obat Covid-19 terdapat beberapa penelitian yang meneliti efektivitas Lopinavir dan Ritonavir pada virus corona, seperti data dari Internasional Pulmunologist's Consensus on COVID-19 menyatakan bahwa penggunaan Lopinavir dan Ritonavir pada uji in vitro menunjukkan pengurangan replikasi MERS corona virus hingga 50%. Menurut Cao B dkk (2020) yang meneliti perbandingan pemberian Lopinavir dan Ritonavir dengan terapi standar didapatkan hasil yaitu angka kematian kelompok pemberian Lopinavir dan Ritonavir setelah 28 hari lebih rendah dibandingkan dengan kelompok perawatan standar.

Hasil penelitian Cao et al yang membandingkan pemberian Lopinavir dan Ritonavir + perawatan standar dengan perawatan standar saja menunjukkan waktu tercapainya perbaikan klinis yang sebanding

yaitu sekitar 16 hari pada kedua kelompok, kemudian perbandingan mortalitas dalam 28 hari secara numerik kelompok pemberian Lopinavir dan Ritonavir lebih rendah dibandingkan dengan kelompok terapi standar.

Walaupun pada uji klinis penggunaan Lopinavir dan Ritonavir menunjukkan efektivitas pada virus corona namun terdapat beberapa efek samping yang sering terjadi pada pasien yang diberikan Lopinavir dan Ritonavir seperti efek samping pada saluran cerna seperti mual dan muntah, serta diare.

Meskipun pada uji secara in vitro lopinavir/ ritonavir memiliki aktivitas terhadap SARS-CoV-2, namun memiliki indeks selektivitas yang rendah, artinya membutuhkan dosis yang lebih tinggi daripada level toleransi obat untuk mendapatkan hasil yang signifikan (Chen et al., 2020). Maka dari itu, menurut (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020) tidak merekomendasikan penggunaan lopinavir/ ritonavir pada terapi Covid-19, kecuali pada uji klinis .

Saat ini uji klinis penggunaan Lopinavir dan Ritonavir pada pasien COVID-19 telah

dihentikan oleh WHO karena tidak bermanfaat secara signifikan dalam menurunkan resiko kematian pada pasien COVID-19. Lopinavir dan Ritonavir dalam bentuk kombinasi dengan antiretroviral yang lain merupakan obat infeksi HIV/AIDS lini kedua. Penggunaan kedua obat ini untuk COVID-19 dapat memicu resistensi pada penderita HIV/AIDS dan berpotensi mempengaruhi akses pada populasi yang membutuhkan, disamping itu terdapat efek samping yang perlu diperhatikan secara khusus.

Efek samping pada saluran cerna seperti mual, muntah dan diare sering terjadi pada kelompok Lopinavir dan Ritonavir pada pasien uji klinis penggunaannya dihentikan lebih awal (Informatorium Obat Covid-19 Indonesia 2020). Efek samping dari pemberian Lopinavir dan Ritonavir yang dialami pasien dilihat dari beberapa studi observasi dan uji klinis dari penelitian terdahulu.

Studi pustaka ini merupakan kajian ilmiah yang memberikan gambaran tentang dosis, efek samping pemberian Lopinavir dan Ritonavir pada pasien uji klinik COVID-19. Namun, kajian ini merupakan kajian yang

bersifat overview yang tidak memiliki metode yang sistematis sehingga diperlukan kajian lebih lanjut dengan metode yang sistematis terkait penggunaan Lopinavir dan Ritonavir pada pasien anak dengan COVID-19. Kritik dan saran dari pembaca sangat diperlukan demi kesempurnaan overview artikel ilmiah ini.

KESIMPULAN

Pemberian Lopinavir dan Ritonavir pada pasien COVID-19 dianjurkan untuk pasien dewasa dan anak usia ≥ 6 tahun. Gangguan pencernaan seperti mual, muntah dan diare merupakan efek samping dari pemberian Lopinavir/ritonavir, sehingga pemberiannya pada anak dengan COVID-19 perlu dipertimbangkan lagi rasio resiko efektivitas serta kemanannya, dan penggunaannya dikhususkan hanya untuk pasien uji klinik.

DAFTAR PUSTAKA

BPOM RI. 2020. Informatorium Obat Covid-19 di Indonesia. Jakarta. Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia.

- BPOM RI. 2020. Informatorium Obat Covid-19 di Indonesia. Volume 2. Jakarta. Badan Pengawas Obat Dan Makanan Republik Indonesia.
- BPOM. 2021. PENETAPAN PEDOMAN OBAT DALAM PENANGANAN CORONA VIRUS DISEASE (COVID-19). Republik Indonesia
- Fadhilah. F.N, Yedi, Herdiana. Reviw Artikel : Terapi Potensial Untuk Coronavirus Deases 2019 (COVID-19). Jawa Barat.Universitas Padjajaran
- Hadiyanto,M.L. 2021. Gambaran Hingga Tatalaksana COVID-19 Pada Anak. Yogyakarta. Rumah Sakit Pusat TNI AU Dr. Suhardi Hardjokusumo.
- Handayani.D, dkk. 2020. Penyakit Virus Corona 2019. Jakarta. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Joshep.T, et al. 2020. International Pulmunologist's Consensus on COVID-19. Kerala, India. Amrta Institute of Medecine Science.
- Levani, Y. dkk. 2021. Coronavirus Desease 2019 (COVID-19) : Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Pilihan Terapi. Jawa Timur, Universitas Muhammadiyah Surabaya.
- Lukito,I.J. 2020. Tinjauan Antivirus untuk Terapi COVID-19. Jakarta. Medical Departemen PT Kalbe Farma Tbk.
- Rejo, dkk. 2020. Pilihan Terapi Infeksi Covid-19 Pada Anak. Jurnal Terpadu Ilmu Kesehatan
- Rusdi,M.S. 2021. Mini reviewer: Farmakologi pada Corona Virus Disease (Covid-19). Sumatra Barat. Universitas Dharma Andalas.
- Setiadi.A.p, dkk. 2020. Tatalaksana Terapi Pasien dengan COVID-19 : Sebuah Kajian Naratif. Surabaya. Universitas Surabaya.
- Shankar,J. et al. 2020. COVID-19 in Children Approach and Management. New Delhi India. Departement of Pediatric, All India Institute of Medical Science.
- Susilo.A, dkk. 2020. Corona Viru Desease 2019: Tinjauan literatur Terkini. Jakarta. Tim Penanganan Kasus Pasien Dengan Penyakit Infeksi RSUP dr.Cipto Mangunkusumo.
- WHO. 2021. Living Guidline : Therapeutics and COVID-19.