

Perbandingan Angka Kematian Terapi Antiviral Favipiravir dan Remdesivir pada Pasien COVID-19 Di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta

Comparison of Favipiravir and Remdesivir Antiviral Therapy on Mortality Rates in COVID-19 Patients at RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Nova Satriyani¹, Fita Rahmawati^{2*}, Tri Murti Andayani²

¹ Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

² Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Submitted: 25-08-2022

Revised: 11-10-2022

Accepted: 27-12-2022

Corresponding : Fita Rahmawati; Email : malihahanun@yahoo.com

ABSTRAK

Tatalaksana antivirus pada SARS-CoV2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) hingga saat ini masih diteliti efektivitasnya. Antivirus pada pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 3 bulan Juli 2021 yaitu favipiravir dan remdesivir digunakan untuk derajat sedang, berat, dan kritis. Penelitian bertujuan membandingkan angka kematian pasien COVID-19 yang menggunakan antiviral favipiravir dan remdesivir. Penelitian ini merupakan penelitian *cohort retrospective* yang dilakukan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Data penelitian dari rekam medik pasien yang terdiagnosis COVID-19 derajat sedang, berat, dan kritis yang dirawat selama periode Januari-Desember 2021. Sejumlah 99 pasien (50,8%) menggunakan favipiravir, sedangkan remdesivir sebanyak 97 pasien (49,5%). Analisis *Chi-square* dan *multiple logistic regression* digunakan untuk mengetahui hubungan variabel penelitian. Subjek penelitian dengan persentase terbanyak usia 46-65 tahun (65%), jenis kelamin laki-laki (54,6%), komorbid diabetes melitus dan hipertensi (13,3%), derajat keparahan berat (60,7%), dan *viral load* nilai CT ≤ 29 (80,1%), pasien pulang hidup (61,2%), dan meninggal (38,8%). Jenis antiviral tidak berpengaruh terhadap angka kematian ($p > 0,05$). Penelitian lebih lanjut diperlukan dengan karakteristik kedua kelompok yang sama melibatkan faktor derajat keparahan, jenis komorbid dan jenis terapi.

Kata Kunci: COVID-19; Favipiravir; Kematian; Remdesivir.

ABSTRACT

Antiviral treatment for SARS-CoV2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) is still being studied for its effectivity. The antivirals in the July 3, 2021 edition of the COVID-19 management guidelines, namely favipiravir and remdesivir, are used for moderate, severe and critical degrees. The study compares the mortality rate of COVID-19 patients taking the antivirals favipiravir and remdesivir. This research is a retrospective cohort study conducted at RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. The data was from the medical records of patients diagnosed with moderate, severe, and critical degrees of COVID-19 treated during the January-December 2021 period. Ninety-nine patients (50.8%) used favipiravir, while 97 patients (49.5%) used remdesivir. Chi-square analysis and multiple logistic regression were used to determine the relationship between research variables. Study subjects with the highest percentage of age 46-65 years (65%), male sex (54,6%), comorbid diabetes mellitus and hypertension (13,3%), severe degree of severity (60,7%), and viral load CT value ≤ 29 (80,1%), the patient went home alive (61,2%), and died (38,8%). The antivirals did not affect on mortality ($p > 0,05$). Further research is needed with the same characteristics of the two groups involving factors of degree severity of the disease, co-morbidity, and other medication therapy.

Keywords: COVID-19; Favipiravir; Mortality; Remdesivir.

PENDAHULUAN

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) merupakan infeksi *coronavirus* baru yang ditetapkan oleh *World Health Organization* (WHO) pada tanggal 11 Maret 2020 sebagai pandemi global

dan meninfeksi lebih dari 2,4 juta di dunia.^{1,2} Menurut data pemda Daerah Istimewa Yogyakarta tahun 2021, tingkat penyebaran pasien terinfeksi COVID-19 sebanyak 36.481 pasien positif dan terus berkembang hingga saat ini.³

COVID-19 disebabkan oleh infeksi virus, maka strategi terapi kuratif yang tepat menggunakan antivirus sangat penting untuk mengurangi dampak.⁴ Penatalaksanaan COVID-19 di Indonesia yang disetujui oleh *Emergency Use Authorazation* (EUA) dan Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) pada pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 3 pada tanggal 14 Juli 2021 menyebutkan antivirus favipiravir dan remdesivir digunakan berdasarkan derajat keparahannya dan oseltamivir tidak diberikan untuk pasien dengan derajat keparahan ringan, tetapi hanya digunakan pada pasien dengan COVID-19 dan diduga terinfeksi virus influenza.⁵ Efektivitas pengobatan antiviral dapat dilihat dari lama rawat inap dan angka kematian. Beberapa faktor yang dapat mempengaruhi hasil terapi diantaranya usia, jenis kelamin, komorbid, derajat keparahan, dan *viral load*.^{6,7}

Favipiravir merupakan analog purin yang mengganggu replikasi virus dengan masuk ke dalam RNA virus kemudian menghambat RdRp RNA virus.⁸ Uji coba penggunaan favipiravir dibandingkan dengan kombinasi Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) melaporkan bahwa penggunaan favipiravir menunjukkan perbaikan klinik 91,43% serta rasio kematian 1%-2% dibandingkan penggunaan LPV/RTV.⁹ Penelitian Prasithsirikul dkk., di Thailand menunjukkan bahwa favipiravir tidak efektif pada derajat keparahan kritis dibandingkan dengan LPV/RTV.¹⁰

Remdesivir adalah obat antivirus spektrum luas memblokir virus untuk menghentikan replikasi virus SARS-CoV.¹¹ Penggunaan remdesivir dibandingkan dengan kelompok kontrol/perawatan standar menunjukkan peningkatan perbaikan klinik pada pasien dengan derajat berat dan kritis.¹² Hasil dari beberapa penelitian yang dilakukan bahwa penggunaan remdesivir memiliki efektifitas dalam perbaikan klinik (62%), kematian (13%), efek samping fungsi ginjal (5%) dan peningkatan enzim hati (11%).¹³ Penelitian Ara Perveen dkk., di Bangladesh mendapatkan antivirus remdesivir dan

favipiravir efektif digunakan pada pasien COVID-19.¹⁴

Penelitian Damayanti dkk., di Bali menyatakan bahwa penggunaan favipiravir dapat efektif pada kasus berat/ kritis, dan ditemukan efek samping yang minimal dibandingkan dengan kelompok remdesivir/oseltamivir.¹⁵ Penelitian lain yang dilakukan oleh Riptasari dkk., di salah satu RS Kalimantan tengah menyatakan kelompok favipiravir memiliki angka kematian lebih rendah dibandingkan kelompok remdesivir.¹⁶ Namun publikasi mengenai perbandingan kedua antiviral masih terbatas dan terus dilakukan pembaruannya. Penelitian ini bertujuan membandingkan efektivitas antiviral favipiravir dan remdesivir berupa angka kematian pada pasien COVID-19 derajat keparahan sedang, berat, dan kritis di RSUP. Dr. Sardjito Yogyakarta.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cohort retrospective* yang dilakukan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komisi Etik FKMK UGM No. KE/FK/1365/EC/2021.

Subjek Penelitian

Subjek penelitian didapatkan 196 pasien, dengan perhitungan sampel kedua kelompok berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Anderson dkk.,¹⁷ Mengikuti rumus Lameshow dkk.,¹⁸ sebagai berikut:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} \sqrt{2\bar{p}\bar{q}} + Z_{\beta} \sqrt{p_1 q_1 + p_2 q_2})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Keterangan : $n_1 = n_2 = n$: Jumlah sampel (kelompok favipiravir dan remdesivir = 96,9~97); α : Kesalahan yang ditoleransi 5%; $Z_{1-\alpha/2}^2$: tingkat kepercayaan 95% : (1,96); Z_{β} : tingkat kekuatan uji 80% : (0,842); p_1 : proporsi pasien terapi : (0, 61); p_2 : 1- p_1 : (1- 0, 61 = 0, 39); \bar{p} : $1/2(p_1+p_2)$: $1/2(0, 61+ 0, 39 = 0, 51)$; \bar{q} : $1- \bar{p}$: (1- 0, 51 = 0, 49); q_1 : 1- p_1 : (1- 0, 61 = 0, 39); q_2 : (1- p_2) : (1- 0, 39 = 0, 59).

Jumlah sampel minimal pada penelitian ini sebesar 97 pasien tiap kelompok. Sejumlah

196 pasien diikuti sertakan dalam penelitian ini dengan kelompok pasien COVID-19 yang mendapatkan antiviral favipiravir 99 pasien dan remdesivir 97 pasien.

Data diambil secara retrospektif dari catatan rekam medik pasien yang memenuhi kriteria inklusi sebagai berikut: a. pasien rawat inap dengan diagnosis COVID-19 sedang, berat, dan kritis di RSUD Dr. Sardjito Yogyakarta pada periode Januari-Desember 2021 menunjukkan gejala dan dikonfirmasi dengan tes RT-PCR/ Antigen menunjukkan positif COVID-19, b menggunakan terapi antiviral favipiravir atau remdesivir, c. umur pasien 18 tahun- 65 tahun, d. tidak ada riwayat alergi obat antiviral, e. pasien dengan data rekam medik lengkap. Wanita hamil dan Ibu menyusui di eksklusikan pada penelitian ini. Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data sekunder meliputi demografi pasien (usia, jenis kelamin, komorbid, derajat keparahan, *viral load*).

Angka Kematian

Efektivitas antiviral pada penelitian ini dilihat dari angka kematian (mortalitas) pasien COVID-19 yang menggunakan antiviral favipiravir dan remdesivir tersebut. Data diambil dari rekam medik yang menyatakan pasien meninggal selama perawatan di rumah sakit.

Analisis Data

Data demografi ditampilkan berupa persentase, sedangkan analisis data angka kematian diolah menggunakan *Chi-square*, kemudian hasil nilai bivariat ($p > 0,25$) dilanjutkan dengan uji multivariat dengan *multiple logistic regression test* untuk mengetahui pengaruh variabel perancu dengan angka kematian. Variabel perancu penelitian meliputi usia, derajat keparahan, *viral load*, dan jenis antiviral.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik demografi

Terdapat 196 pasien COVID-19 dalam penelitian ini. Tabel I menggambarkan karakteristik pasien COVID-19 yang menggunakan antiviral favipiravir dan

remdesivir pada RSUD Dr. Sardjito Yogyakarta periode Januari-Desember 2021.

Tabel I menunjukkan pasien COVID-19 banyak terjadi pada usia 46-65 tahun dengan jumlah pasien 129 pasien (65,8%), dengan distribusi data pada usia tiap kelompok terapi antiviral tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya menjelaskan bahwa COVID-19 lebih banyak diderita oleh pasien dengan usia lebih tua dibandingkan usia muda. COVID-19 lebih menginfeksi pasien dengan usia lebih tua karena sistem kekebalan yang lebih lemah.¹⁹ Pasien dengan usia lebih tua dapat terjadi badai sitokin karena dalam kondisi *immunosenescence* yaitu penurunan imunitas pada usia lanjut.²⁰

Jenis kelamin laki-laki berjumlah 107 pasien (54,6%), sedikit lebih banyak daripada jenis kelamin perempuan 89 pasien (45,4%), dengan distribusi data pada jenis kelamin tiap kelompok terapi antiviral tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Beberapa penelitian yang dilakukan menyatakan bahwa wanita memiliki sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi lebih baik daripada pria. Banyaknya gen kekebalan pada kromosom X berkontribusi pada keparahan COVID-19.²¹ Estrogen dan progesteron memberikan efek positif dan meningkatkan respon terhadap sistem imun perempuan untuk melawan infeksi, sedangkan testosteron yang disekresikan oleh testis dapat memiliki efek penekan kekebalan. Kekebalan yang lebih tinggi pada wanita dapat mempercepat peningkatan imun dan menghasilkan lebih banyak reaksi imun seluler dan humoral, sehingga lebih tahan terhadap infeksi tertentu.²²

Pasien komorbid paling banyak pada komorbid diabetes melitus dan hipertensi 26 pasien (13, 3%), dengan distribusi data pada komorbid tiap kelompok terapi antiviral tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$). Komorbiditas pasien seperti hipertensi, diabetes, PPOK, penyakit kardiovaskular, dan penyakit serebrovaskular merupakan faktor risiko mortalitas yang signifikan pasien COVID-19.²³ Mekanisme klinik potensial disfungsi hati

Tabel I. Karakteristik Demografi Pasien COVID-19 RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode Januari- Desember 2021

Karakteristik	Jumlah (n= 197)	%	Favipiravir	Remdesivir	p- value	
Usia						
18-25 tahun	8	4,1	7	1	0,086	
26- 45 tahun	59	30,1	27	32		
46-65 tahun	129	65,8	65	64		
Jenis Kelamin						
Laki-laki	107	54,6	51	56	0,382	
Perempuan	89	45,4	48	41		
Derajat Keparahan						
Sedang	56	28,6	41	15	0,000*	
Berat	119	60,7	55	64		
Kritis	21	10,7	3	18		
Komorbid						
Tidak ada	105	53,6	59	46	0,478	
Diabetes Melitus	22	11,2	11	11		
Hipertensi	24	12,2	9	15		
Jantung	5	2,6	1	4		
Asma	2	1,0	2	0		
DM + Hipertensi	26	13,3	10	16		
Hipertensi+ Asma	3	1,5	2	1		
DM + Asma	1	0,5	1	0		
Hipertensi+ CKD	2	1,0	1	1		
DM + Hipertensi + Jantung	1	0,5	0	1		
Hipertensi + Jantung	2	1,0	1	1		
Kelainan darah	2	1,0	1	1		
HIV	1	0,5	1	0		
Viral load						
≤ 29	157	80,1	76	81		0,224
30-37	38	19,4	23	15		
38-40	1	0,5	0	1		

Keterangan: DM = Diabetes Melitus; CKD = *Chronic Kidney Disease*; HIV = *Human Immunodeficiency virus*; *Analisis menggunakan *Chi- square* dengan hasil signifikan secara statistik ($p < 0,05$).

pada pasien COVID- 19 yaitu kerusakan terkait respon inflamasi yang berat karena infeksi, sitotoksik langsung replikasi virus dalam sel epitel saluran empedu yang mengepresikan ACE2, hepatitis hipoksia karena anoksia, dan kerusakan hati akibat obat. Mekanisme klinik potensial disfungsi ginjal pada pasien COVID-19 yaitu inflamasi

dan kerusakan intrarenal karena respon inflamasi sitokin terhadap infeksi, efek sitopatik langsung pada jaringan ginjal, kardiomiopati dan miokarditis virus akut yang berkontribusi pada vena ginjal kongesti, hipotensi, serta hipoperfusi ginjal.²⁴

Pasien dengan hipertensi cenderung memiliki jumlah reseptor ACE2 yang lebih

tinggi sehingga menyebabkan *coronavirus* lebih mudah masuk ke dalam tubuh.²⁵ *Coronavirus* menggunakan reseptor ACE2 untuk memasuki sel.²⁶ Pasien dengan riwayat DM memiliki sistem imun yang terhambat disebabkan keadaan hiperglikemia kronik dan gangguan modulasi imun. Sistem kekebalan tubuh merupakan garis pertahanan pertama untuk melawan SARS-CoV2.²⁷ Tidak terkontrolnya DM akan menyebabkan peradangan sitokin yang berakibat kerusakan multiorgan dan memperburuk kondisi pasien. Kadar glukosa yang tinggi dapat mempengaruhi kemampuan virus COVID-19 untuk meningkatkan peradangan kemudian menurunkan sistem imun dalam tubuh yang merupakan salah satu penyebab terjadinya peningkatan derajat keparahan pada pasien COVID-19.²⁸ Penggunaan metformin, sulfonilurea dan insulin dapat menurunkan mortalitas pada pasien DM maupun peningkatan gula darah sewaktu (GDS) dikarenakan virus COVID-19.²⁹

Kelompok pasien derajat berat sejumlah 119 pasien (60,7%), dengan distribusi data pada derajat keparahan tiap kelompok terapi antiviral berbeda bermakna ($p < 0,05$). Derajat keparahan berkontribusi memperburuk kondisi pasien COVID-19, perjalanan penyakit dapat menunjukkan perkembangan yang cepat menjadi kegagalan multipel organ dan meningkatkan mortalitas pasien. Perkembangan pasien dengan dispnea dan hipoksemia dapat dengan cepat berkembang menjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), syok sepsis, disfungsi pembekuan darah, dan kegagalan multipel organ dalam 1 minggu, dengan waktu rata-rata terjadinya ARDS ± 8 hari.³⁰ Penggunaan favipiravir dapat digunakan pada pasien dengan tingkat derajat ringan hingga sedang, dan dapat ditoleransi dengan baik dengan efek samping yang cukup ringan³¹, sedangkan pada derajat keparahan kritis favipiravir tidak mengurangi perbaikan klinik pada pasien yang berada di ICU.³² Penggunaan remdesivir dapat ditoleransi dan profil keamanan yang baik pada pasien kritis dengan tingkat perbaikan 84% pada pasien < 60 tahun dan menerima terapi oksigen aliran

rendah dengan angka mortalitas 6,77%.³³ Hal ini sejalan dengan hasil penelitian ini dimana pemilihan jenis antiviral didasarkan pada tingkat keparahan, terlihat pada Tabel I penggunaan favipiravir lebih banyak pada pasien dengan tingkat derajat sedang dan berat, sedangkan pada derajat kritis hanya 3 pasien yang lebih sedikit dibandingkan penggunaan remdesivir dengan derajat berat dan kritis.

Derajat keparahan pasien COVID-19 dikaitkan dengan kemungkinan perkembangan penyakit. COVID-19 memiliki salah satu patologi yaitu hiperkoagulopati yang disebabkan oleh kerusakan endotel yang dapat dilihat dari pemeriksaan laboratorium. Mekanisme terjadinya tromboemboli pada pasien COVID-19 yaitu virus SARS-CoV2 menginvasi secara langsung endotel serta pelepasan sitokin pro-inflamasi, sehingga dapat memperburuk kondisi pasien COVID-19.³⁴ Pemberian antikoagulan pada pasien COVID-19 bermanfaat untuk memperbaiki klinik pasien dan menurunkan angka kematian. Pasien dengan peningkatan D-dimer 3-4 kali lipat yang menunjukkan risiko trombosis direkomendasikan untuk perawatan di rumah sakit. *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) merekomendasikan pasien COVID-19 termasuk non kritis, dapat diberikan dosis profilaksis dari *Low Molecular Weight Heparin* (LMWH) kecuali adanya kontraindikasi dan trombosis berat.³⁵

Derajat keparahan pasien dapat meningkatkan distress pernafasan berat hingga hipoksia yang ditandai dengan saturasi oksigen < 90%. Penurunan saturasi oksigen rendah pada pasien COVID-19 yang mengalami hipoksia memiliki mortalitas yang lebih besar³⁶, maka menilai saturasi oksigen pasien penting untuk mengetahui perawatan selanjutnya. Terapi oksigen digunakan digunakan yaitu nasal kanul sampai NRM 15L/ menit jika SpO₂ < 93%, kemudian dititrasi sesuai target SpO₂ 92-96%. Terapi oksigen kemudian ditingkatkan jika tidak terjadi perbaikan klinik dalam 1 jam atau terjadi perburukan klinik menggunakan alat HFNC

Tabel II. Perbandingan Angka Kematian pada Pasien COVID-19 Kelompok Terapi Antiviral Favipiravir dan Remdesivir

Variabel terikat	Luaran Klinik		<i>p- value</i>	
	Pulang Hidup	Meninggal		
Antiviral	Favipiravir	69	30	0,014*
	Remdesivir	51	46	

Keterangan: *Analisis menggunakan *Chi-square* dengan hasil signifikan secara statistik ($p < 0,05$).

dengan inisiasi flow 30L/ menit, FiO₂ 40% sesuai kenyamanan pasien dan dapat mempertahankan target SpO₂ 92-96%.⁵

Kelompok dengan nilai CT (*Cycle Threshold*) CT ≤ 29 berjumlah 157 pasien (80,1%), dengan distribusi data pada nilai CT tiap kelompok terapi antiviral tidak berbeda bermakna ($p > 0, 05$). Interpretasi nilai CT menunjukkan bahwa nilai CT ≤ 29 memiliki interpretasi positif kuat dengan asam nukleat dalam jumlah yang banyak, nilai CT 30-37 memiliki interpretasi positif dengan asam nukleat dalam jumlah sedang, sedangkan nilai CT 38-40 memiliki interpretasi positif lemah dengan asam nukleat dalam jumlah sedikit. Hasil positif lemah dapat disebabkan oleh kontaminasi lingkungan.³⁷ Masa isolasi 14 hari umumnya direkomendasikan di seluruh dunia untuk mencegah penyebaran SARS-CoV2.³⁸

Angka Kematian

Analisis perbandingan angka kematian pasien antara terapi antiviral favipiravir dan remdesivir pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Dr. Sardjito Yogyakarta pada bulan Januari-Desember 2021 dianalisis menggunakan uji *Chi-square*.

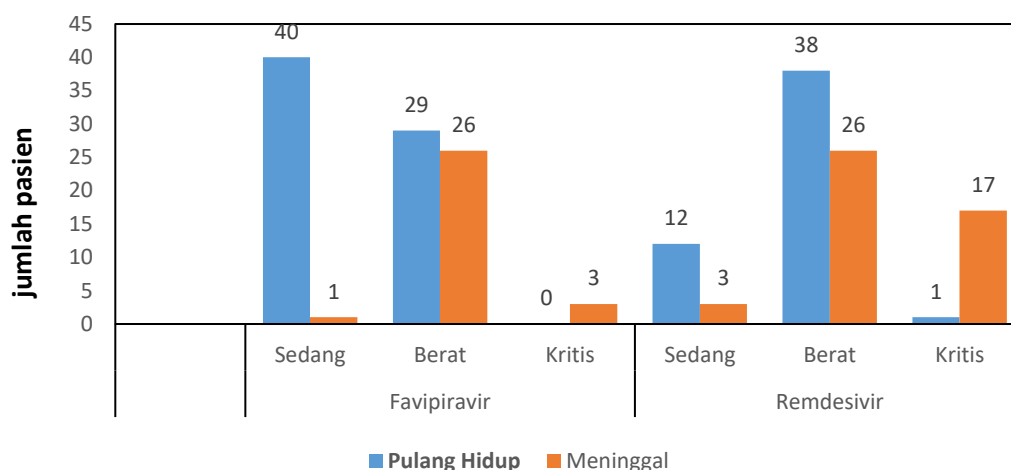
Uji *Chi-square* didapatkan nilai $p < 0, 05$ yang menunjukkan adanya hubungan pemilihan jenis antiviral dengan luaran klinik (angka kematian) yang signifikan antara penggunaan terapi antiviral favipiravir dan remdesivir. Namun, berdasarkan distribusi data derajat keparahan (tabel I) COVID-19 pada kedua kelompok menunjukkan distribusi data yang tidak merata pada kedua kelompok. Hal ini dapat menyebabkan bias serta

mempengaruhi hasil luaran klinik. Faktor lain yang dapat mempengaruhi angka kematian adalah usia, derajat keparahan, *viral load*, dan jenis antiviral).^{19,33} Faktor yang lain yang berpengaruh terhadap angka kematian seperti jenis terapi tidak dianalisis pada penelitian ini dan telah dimasukkan pada kelemahan penelitian.

Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia yang disusun oleh PDPI edisi 3 merekomendasikan favipiravir sebagai lini pertama terapi antiviral pasien COVID-19 pada tingkat derajat sedang hingga kritis, kemudian terapi alternatif yang digunakan yaitu remdesivir.⁵ Tanda perbaikan klinik pasien dilihat dari gejala perbaikan klinik pada pasien yaitu bebas demam dan gangguan pernafasan (batuk dan sesak nafas), selain itu dapat dilakukannya pengecekan laboratorium dengan dilihat perbaikan dari pemeriksaan darah lengkap.

Penelitian Joshi dkk., di India menyatakan penggunaan favipiravir memiliki peningkatan klinik yang lebih baik pada pasien COVID-19 derajat ringan hingga sedang, dengan angka kematian yang rendah. Perbaikan klinik dilihat dari berkurangnya kebutuhan oksigen dan penurunan risiko perkembangan penyakit.³¹ Pada penelitian lain, penggunaan favipiravir mempersingkat perbaikan klinik sekitar 3 hari pada pasien dengan pneumonia dan derajat sedang hingga berat dengan SpO₂ 94%.³⁹

Penggunaan favipiravir dapat efektif pada kasus berat/kritis, dan ditemukan efek samping yang ringan.¹⁵ Hal serupa juga dilakukan oleh Tani dkk.,⁴⁰ menyatakan



Gambar 1. Luaran Klinik Terapi Antiviral Favipiravir dan Remdesivir berdasarkan Derajat Keparahan Pasien COVID-19

bahwa penggunaan terapi antiviral remdesivir tidak berpengaruh signifikan pada penurunan angka kematian, penggunaan ventilasi mekanis, dan efek samping yang serius pada pasien rawat inap dengan tingkat derajat sedang hingga berat, meskipun beberapa pasien mengalami perbaikan klinik. Penelitian Lee dkk.,⁴¹ pasien yang menggunakan remdesivir dan dirawat di ICU dengan tingkat derajat berat menunjukkan perbaikan klinik.

Berikut pemaparan distribusi penggunaan antiviral favipiravir dan remdesivir berdasarkan derajat keparahan pasien COVID-19 yang dirawat di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada Gambar 1.

Berdasarkan Tabel I diketahui bahwa distribusi pemberian antiviral berdasarkan derajat keparahan menunjukkan perbedaan bermakna. Pemberian antiviral favipiravir dan remdesivir di Gambar 1 menunjukkan derajat sedang kelompok favipiravir meninggal 1 pasien (2,4%) lebih kecil dibandingkan dengan kelompok remdesivir meninggal 3 pasien (20,0%), pada derajat keparahan berat kelompok favipiravir meninggal 26 pasien (47,4%) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok remdesivir meninggal 26 pasien (40,6%), sedangkan derajat keparahan kritis kelompok favipiravir meninggal 3 pasien (100%) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok remdesivir 17 pasien (94,4%).

Beberapa penyebab kemungkinan terjadinya mortalitas yang tinggi pada pasien yaitu derajat keparahan, usia, *viral load*, dan antiviral. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa karakteristik pasien yang terinfeksi COVID-19 saat awal masuk terhadap keparahan maupun kematian menunjukkan tanda dan gejala terkait perkembangan infeksi COVID-19 berupa *takipnea*, hipoksia dan hipotensi dalam 24 jam pertama masuk, oleh sebab itu pentingnya pemantauan dini tanda-tanda vital, tanda laboratorium yang mendukung berkembangnya penyakit menjadi parah.⁴³ Faktor risiko perburukan perjalanan penyakit pasien salah satunya durasi demam. Peningkatan suhu tubuh dan CRP dalam waktu 1 minggu setelah onset penyakit dikaitkan dengan risiko lebih tinggi terjadi ARDS pada pasien COVID-19. Analisis data yang dilakukan lebih banyak demam terjadi pada pasien dengan tingkat derajat keparahan berat (82,1%) dibandingkan tingkat derajat ringan (48,1%), maka demam lebih tinggi saat masuk berkorelasi positif dengan tingkat keparahan dan kematian pasien COVID-19.⁴⁴

Pemeriksaan dini untuk mengurangi risiko perkembangan penyakit. Penggunaan antikoagulan untuk mencegah atau mengobati adanya koagulasi pada pasien COVID-19 yang dirawat dirumah sakit, pemberian terapi

Tabel III. Analisis Multivariat Variabel Perancu terhadap Angka Kematian Terapi Antiviral Favipiravir dan Remdesivir pada Pasien COVID-19

Variabel	RR	95% CI	p- value
Usia	1,257	0,651- 2,426	0,495
Derajat Keparahan	12,662	4,952- 32,375	0,000*
<i>Viral load</i>	0,385	0,149- 0,996	0,049*
Antiviral	0,985	0,489- 1,983	0,967

Keterangan: * Analisis menggunakan uji *multiple logistic regression* dengan nilai $p < 0,05$ data diterima

antikoagulan dapat menghambat prognosis terjadinya tromboemboli serta memperbaiki kondisi pasien COVID-19.⁴⁵ Perjalanan penyakit dapat menunjukkan perkembangan yang cepat menjadi kegagalan multipel organ dan meningkatkan mortalitas pasien. Perkembangan pasien dengan dispnea dan hipoksemia dapat dengan cepat berkembang menjadi ARDS, syok sepsis, disfungsi pembekuan darah, dan kegagalan multipel organ dalam 1 minggu, dengan waktu rata-rata terjadinya ARDS ± 8 hari.³⁰

Peningkatan *viral load* dikaitkan peningkatan *interleukin-6* merupakan bagian dari badai sitokin yang lebih besar dan prognosis yang buruk pada pasien COVID-19. Nilai ambang batas CT pada saluran pernafasan bagian bawah dapat memprediksi perkembangan terjadinya pneumonia COVID-19.⁴⁶

Analisis multivariat pada Tabel III. menggambarkan hubungan variabel perancu terhadap angka kematian pasien terapi antiviral favipiravir dan remdesivir pada pasien COVID-19 di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Uji *multiple logistic regression* menunjukkan derajat keparahan dan *viral load* mempengaruhi angka kematian ($p < 0,05$), sedangkan jenis antiviral dan usia tidak berpengaruh terhadap angka kematian. Jenis antiviral tidak berpengaruh terhadap angka kematian pada penelitian ini dapat disebabkan karena tidak meratanya jumlah sampel pada tiap kelompok derajat keparahan yang menggunakan antiviral (Tabel I).

Penelitian lebih lanjut diperlukan dengan jumlah sampel yang seimbang pada tiap kelompok derajat keparahan yang menggunakan antiviral.

Penelitian ini mempunyai kelemahan berupa distribusi jumlah pasien pada tiap derajat keparahan pasien tidak merata pada dua kelompok antiviral, selain itu terdapat faktor yang dapat berpengaruh terhadap angka kematian yang tidak dianalisis pada penelitian ini seperti kejadian hiperkoagulopati, jenis komorbid dan jenis terapi lain. Penelitian selanjutnya diperlukan agar kedua kelompok mempunyai karakteristik yang sama, serta mempertimbangkan faktor seperti jenis komorbid dan jenis terapi lain pada luaran terapi.

KESIMPULAN

Angka kematian pada pasien yang menggunakan favipiravir tidak terdapat perbedaan bermakna dengan penggunaan remdesivir ($p > 0,05$). Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah subyek yang sebanding pada setiap kelompok derajat keparahan.

DAFTAR PUSTAKA

- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus : *The Species and Its Viruses – a Statement of the Coronavirus Study Group*. Microbiology; 2020.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with

- Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733.
3. Pemda DIY. Pemerintahan Daerah Istimewa Yogyakarta. *Pemda DIY*. 2021.
 4. Yavuz SŞ, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci*.:9.
 5. PDPI P PAPDI, PERDATIN, dan IDAI. Revisi Protokol Tatalaksana COVID-19 edisi 3. *COVID-19*. Published online 2021.
 6. Rico-Caballero V, Fernández M, Hurtado JC, et al. Impact of SARS-CoV-2 viral load and duration of symptoms before hospital admission on the mortality of hospitalized COVID-19 patients. *Infection*. Published online May 13, 2022.
 7. Li X, Zhong X, Wang Y, Zeng X, Luo T, Liu Q. Clinical determinants of the severity of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Lazzeri C, ed. *PLOS ONE*. 2021;16(5):e0250602.
 8. Agrawal U, Raju R, Udwardia ZF. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med J Armed Forces India*. 2020;76(4): 370-376.
 9. Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. 2020;6(10):1192-1198.
 10. Prasithsirikul W, Pongpirul K, Sakornsakolpat P, Burana C, Phutrakool P, Pongpirul WA. Adjunctive favipiravir for severe COVID-19: a retrospective observational study of the first 41 patients in Thailand. *Asian Biomed*. 2020;14(3):107-110.
 11. Amirian ES, Levy JK. Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. *One Health*. 2020;9:100128.
 12. Al-Abdoun A, Bizanti A, Barbarawi M, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Contemp Clin Trials*. 2021;101:106272.
 13. Lou L, Zhang H, Li Z, Tang B, Li Z. *The Efficacy and Safety of Remdesivir in the Treatment of Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Epidemiology*; 2021.
 14. Ara Perveen R, Nasir M, Murshed M M, Naznin R, Ahmed SN. Remdesivir and Favipiravir Changes Hepato-Renal Profile in COVID-19 patients: A Cross Sectional Observation in Bangladesh. *Int J Med Sci Clin Invent*. 2021;8(01):5196-5201.
 15. Damayanti H, Sajinadiyasa IGK, Risni HW, Sauriasari R. The Effectiveness and Safety of Favipiravir in COVID-19 Hospitalized Patients at Tertiary Referral Hospital, Bali, Indonesia. *Kesmas Natl Public Health J*. 2021;16(4).
 16. Riptasari RD, Rahem A, Purnamayanti A. Perbandingan Keberhasilan Terapi Antivirus Favipiravir dan Remdesivir pada Pasien Covid-19 di RSUD dr. Doris Sylvanus. *J Surya Med*. 2022;8(1):125-128.
 17. Anderson MR, Bach PB, Baldwin MR. Hospital Length of Stay for Patients with Severe COVID-19: Implications for Remdesivir's Value. *PharmacoEconomics - Open*. 2021;5(1):129-131.
 18. Lemeshow S, Hosmer JrDW, Klar J, Lwanga S. Adequacy of Sample Size in Health Studies. *Publ Behald World Health Organ Wiley*. Published online 1990. Distributed in the U.S.A., Canada, and Japan by Liss, Chichester [England]; New York: New York, NY, USA
 19. Liu W, Zhou P, Chen K, et al. Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J*. 2020;192(27):E734-E744.
 20. Noor FM, Islam MdM. Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-

- Analysis. *J Community Health*. 2020;45(6):1270-1282.
21. Pradhan A, Olsson PE. Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable? *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):53. doi:10.1186/s13293-020-00330-7
 22. Bouman A, Heineman MJ, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update*. 2005;11(4):411-423.
 23. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging*. 2020;12(7):6049-6057.
 24. Bohn MK, Lippi G, Horvath A, et al. Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 2020;58(7):1037-1052.
 25. Shu H mei, He S, Sun Y, et al. Factors Influencing Viral Clearance in Mild COVID-19 and Clinical Characteristics of Asymptomatic Patients. Quinn FD, ed. *BioMed Res Int*. 2021;2021:1-9.
 26. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802.
 27. Buetti N, Trimboli P, Mazzuchelli T, et al. Diabetes mellitus is a risk factor for prolonged SARS-CoV-2 viral shedding in lower respiratory tract samples of critically ill patients. *Endocrine*. 2020;70(3):454-460.
 28. Cen Y, Chen X, Shen Y, et al. Risk factors for disease progression in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019—a multi-centre observational study. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(9):1242-1247.
 29. Kan C, Zhang Y, Han F, et al. Mortality Risk of Antidiabetic Agents for Type 2 Diabetes With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol*. 2021;12:708494.
 30. Tsai PH, Lai WY, Lin YY, et al. Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *J Chin Med Assoc*. 2021;84(1):3-8.
 31. Joshi S, Vora A, Venugopal K, et al. Real-World Experience with Favipiravir for the Treatment of Mild-to-Moderate COVID-19 in India. *Pragmatic Obs Res*. 2022;Volume 13:33-41.
 32. Solaymani-Dodaran M, Ghanei M, Bagheri M, et al. Safety and efficacy of Favipiravir in moderate to severe SARS-CoV-2 pneumonia. *Int Immunopharmacol*. 2021;95:107522.
 33. Gupte V, Hegde R, Sawant S, et al. Safety and clinical outcomes of remdesivir in hospitalised COVID-19 patients: a retrospective analysis of active surveillance database. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):1.
 34. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421-1424.
 35. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-1026.
 36. Anantyo DT, Kusumaningrum AA, Rini AE, Radityo AN, Rahardjani KB, Sarosa GI. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pada Anak (Studi Literatur). *Medica Hosp J Clin Med*. 2020;7(1A):344-360.
 37. PAMKI. Apakah arti Klinis Nilai Cycle Threshold pada hasil Pemeriksaan real time RT-PCR? Published online 2020.
 38. Cascella M, Rajnik M, Coumo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19), (2021). *StarPeals*. Published online 2021.
 39. Shinkai M, Tsushima K, Tanaka S, et al. Efficacy and Safety of Favipiravir in Moderate COVID-19 Pneumonia Patients without Oxygen Therapy: A

- Randomized, Phase III Clinical Trial. *Infect Dis Ther.* 2021;10(4):2489-2509.
40. E Tanni¹ S, Silvinato² A, Floriano³ I, A Bacha⁴ H, Naime Barbosa⁵ A, M Bernardo⁶ W. Use of remdesivir in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol.* Published online February 23, 2022:e20210393.
 41. Lee S, Santarelli A, Caine K, Schritter S, Dietrich T, Ashurst J. Remdesivir for the Treatment of Severe COVID-19: A Community Hospital's Experience. *J Osteopath Med.* 2020;120(12):926-933.
 42. Lee S, Santarelli A, Caine K, Schritter S, Dietrich T, Ashurst J. Remdesivir for the Treatment of Severe COVID-19: A Community Hospital's Experience. *J Osteopath Med.* 2020;120(12):926-933.
 43. Pandita A, Gillani FS, Shi Y, et al. Predictors of severity and mortality among patients hospitalized with COVID-19 in Rhode Island. Camacho-Rivera M, ed. *PLOS ONE.* 2021;16(6):e0252411.
 44. Zheng X, Chen J, Deng L, et al. Risk factors for COVID-19 severity and their association with viral release: A retrospective cohort study. *J Med Virol* 2021;93:952–961. Published online 2021.
 45. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020;189(5):846-847.
 46. Kim C, Kim JY, Lee EJ, et al. Clinical findings, viral load, and outcomes of COVID-19: Comparison of patients with negative and positive initial chest computed tomography. Sobh E, ed. *PLOS ONE.* 2022;17(3):e0264711.