

# Perbandingan Luaran Klinis Favipiravir dan Remdesivir pada Pasien Covid-19 Derajat Sedang di RS Akademik UGM Yogyakarta

*Clinical Outcome Comparison of Favipiravir and Remdesivir in Moderate COVID-19 Patients at UGM Academic Hospital Yogyakarta*

Hadiatussalamah<sup>1</sup>, Tri Murti Andayani<sup>2\*</sup>, Ika Puspita Sari<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Magister Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup> Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Submitted: 28-05-2023

Revised: 16-06-2023

Accepted: 24-07-2023

Corresponding : Tri Murti Andayani; Email : trimurtia@yahoo.com

## ABSTRAK

Penelitian mengenai antiviral yang efektif untuk COVID-19 masih terus dilakukan hingga saat ini. Favipiravir dan remdesivir merupakan antiviral yang telah direkomendasikan di Indonesia. Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan luaran klinis favipiravir dan remdesivir pada pasien COVID-19 derajat sedang. Penelitian ini merupakan penelitian *cohort retrospective* yang dilakukan di RS Akademik UGM Yogyakarta menggunakan data rekam medis elektronik pasien COVID-19 derajat sedang yang dirawat inap sejak Juni 2021-Maret 2022. Masing-masing kelompok terapi terdiri dari 88 subjek. Luaran klinis berupa kondisi membaik dan belum membaik dinilai menggunakan skala ordinal 7 poin progresivitas dan penyembuhan COVID-19 dari WHO. Analisis *Chi-square* dan regresi logistik berganda dilakukan untuk mengetahui hubungan variabel penelitian. Subjek penelitian dengan persentase terbanyak usia 18-59 tahun (70,5%), jenis kelamin laki-laki (53,4%), tidak obesitas (64,2%). Penyakit penyerta yang paling banyak adalah diabetes melitus (33%) dan hipertensi (30%). Kelompok favipiravir memberikan luaran klinis yang lebih baik daripada remdesivir. Proporsi pasien membaik pada kelompok favipiravir sebesar 50,0% dan 35,3% pada kelompok remdesivir dengan perbedaan yang bermakna secara statistik ( $p$ -value = 0,048). Tidak terdapat perbedaan yang bermakna terkait angka kejadian yang tidak diinginkan pada kedua kelompok penelitian ( $p$ -value > 0,05). *Adverse drug event* yang paling banyak terjadi adalah mual (35,2%), muntah (14,2%) dan *heartburn* (11,4%).

Kata kunci: COVID-19; antiviral; luaran klinis; favipiravir; remdesivir

## ABSTRACT

Research on effective antivirals for COVID-19 is still ongoing. Favipiravir and remdesivir are antivirals that have been recommended in Indonesia. This study aimed to compare the clinical outcomes of favipiravir and remdesivir in moderate COVID-19 patients. This research is a retrospective cohort study conducted at the UGM Academic Hospital Yogyakarta using electronic medical records of moderate COVID-19 who were hospitalized from June 2021 to March 2022. Each therapy group consisted of 88 subjects. Clinical outcomes in the form of improved and not-improved conditions were assessed using a 7-point ordinal scale of progressivity and recovery of COVID-19 from WHO. Chi-square analysis and multiple logistic regression were performed to determine the relationship between the research variables. The highest percentage of research subjects were aged 18 – 59 years (70,5%), male (53,4%), and not obese (64,2%). The most common comorbidities were diabetes mellitus (33%) and hypertension (30%). The favipiravir group had a better clinical outcome than remdesivir. The proportion of patients improving in the favipiravir group was 50,0% and 35,3% in the remdesivir group ( $p$ -value=0,048). There was no significant difference in the number of adverse events between both study groups ( $p$ -value > 0,05). The most common adverse drug events were nausea (35,2%), vomiting (14,2%), and heartburn (11,4%).

Keywords: COVID-19; antiviral; clinical outcome; favipiravir; remdesivir

## PENDAHULUAN

Kasus COVID-19 menyebar dengan sangat cepat ke seluruh dunia sejak pertama ditemukan hingga menyebabkan lebih dari tujuh ratus juta kasus terkonfirmasi pada

akhir Februari 2023.<sup>1</sup> COVID-19 memiliki spektrum klinis yang luas, berawal dari infeksi virus, berkembang menjadi gangguan pernafasan berat, hingga dapat menimbulkan respon imun dan inflamasi berlebih.<sup>2</sup>

Dalam upaya mengendalikan replikasi virus, beberapa agen terapeutik telah dievaluasi untuk pengobatan COVID-19, antara lain menggunakan kembali antiviral termasuk antiretroviral untuk penyakit *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Cov-1* dan *Middle East Respiratory Syndrome (MERS)-Cov*, imunoglobulin, terapi plasma konvalesen, hingga skrining bioinformatika perpustakaan kimia untuk mencari senyawa atau obat yang ada kemungkinan bekerja pada SARS-Cov-2.<sup>3</sup> Badan Pengawasan Obat dan Makanan (BPOM) telah mengeluarkan *Emergency Use Authorization (EUA)* beberapa obat antiviral untuk penanganan COVID-19 di Indonesia, antara lain adalah favipiravir dan remdesivir. Kementerian Kesehatan RI merekomendasikan favipiravir sebagai antiviral pada terapi COVID-19 derajat ringan, sedang, berat, sampai kritis. Sedangkan remdesivir direkomendasikan untuk derajat sedang sampai kritis.<sup>4</sup>

Penelitian mengenai antiviral yang efektif untuk COVID-19 dilakukan secara masif sejak 2020 hingga saat ini. Dari beberapa penelitian yang sudah ada, diketahui bahwa belum ditemukan antiviral yang menunjukkan efikasi klinis yang konstan dan efektif pada pasien COVID-19. Penelitian yang dilakukan oleh Damayanti, dkk. (2021), di Bali membandingkan perbaikan klinis pasien yang menerima favipiravir dan non-favipiravir mendapatkan hasil bahwa favipiravir menunjukkan efektivitas yang menjanjikan dalam penanganan COVID-19 terutama pada derajat berat atau kritis dengan *adverse effect* yang lebih sedikit.<sup>5</sup> Penelitian lain yang dilakukan oleh Satriyani, dkk. (2023), di Yogyakarta membandingkan angka kematian pada pasien COVID-19 mendapatkan hasil tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara pasien yang menerima favipiravir atau remdesivir.<sup>6</sup> Akan tetapi, dari penelitian yang sudah ada tersebut tidak spesifik pada pasien COVID-19 dengan derajat keparahan yang sama. Hasil penelitian yang dilakukan oleh Damayanti, dkk. (2021) menyebutkan bahwa salah satu faktor yang berperan signifikan dalam perbaikan kondisi pasien adalah derajat

keparahan.<sup>5</sup> Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan luaran klinis terapi antiviral favipiravir dengan remdesivir pada pasien derajat sedang.

## METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan *cohort retrospective* yang dilakukan di RS Akademik UGM Yogyakarta. Penelitian telah disetujui oleh Komisi Etik FKKMK UGM dengan No. KE/FK/1239/EC/2022.

## Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah pasien dengan diagnosa COVID-19 derajat sedang yang dirawat inap di RS Akademik UGM Yogyakarta periode Juni 2021 hingga Maret 2022 yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi terdiri dari (1) pasien berusia  $\geq 18$  tahun; (2) memperoleh terapi antiviral baik berupa favipiravir ataupun remdesivir selama 5 hari; (3) *electronic health record* pasien lengkap. Pasien yang meninggal dunia  $< 48$  jam sejak dirawat di rumah sakit atau memiliki gangguan hati kronis dengan hasil pemeriksaan serum transaminase lebih dari 3 kali batas atas nilai normal dieksklusikan pada penelitian ini.

Perhitungan besar sampel minimal dilakukan berdasarkan penelitian Damayanti, dkk. (2021)<sup>5</sup> menggunakan rumus besar sampel terhadap dua proporsi dari Lemeshow, dkk. (1990)<sup>7</sup>

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{p_1q_1 + p_2q_2})^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Keterangan:  $n = n_1 = n_2$  : besar sampel (kelompok favipiravir = remdesivir = 88);  $\alpha$  = Kesalahan yang ditoleransi 5%;  $Z_{\alpha/2}$  = nilai distribusi normal baku pada tingkat kepercayaan 95% = 1,96;  $Z_{\beta}$  = nilai distribusi normal baku pada tingkat kekuatan uji 80% = 0,842;  $p_1$  = proporsi subjek terapi pada kelompok 1 = 0,56;  $q_1$  :  $1 - p_1 = 0,44$ ;  $p_2$  : proporsi subjek pada kelompok 2 = 0,35;  $q_2$  :  $1 - p_2 = 0,65$ .

Didapatkan hasil bahwa besar sampel minimal untuk masing-masing kelompok adalah 88 subjek. Penelitian ini melibatkan 176 pasien yang ditetapkan secara *non-probability*

*consecutive sampling* melalui penelusuran rekam medik elektronik pasien.

### **Luaran Klinis**

Luaran klinis utama terapi antiviral pada penelitian ini adalah status klinis pasien pada hari keenam sejak pertama menerima favipiravir atau remdesivir. Status klinis pasien dinilai setiap hari berdasarkan dokumentasi pemeriksaan fisik dan status respirasi pasien, serta hasil pemeriksaan laboratorium menggunakan skala ordinal 7 poin progresivitas dan penyembuhan penyakit COVID-19 dari WHO. Skala tersebut dibagi berdasarkan kategori: (1) pasien pulang atau rawat jalan; (2) pasien dirawat inap tanpa bantuan oksigen atau perawatan lain; (3) pasien dirawat inap tanpa bantuan oksigen tetapi masih menerima perawatan lain; (4) pasien dirawat inap menggunakan bantuan oksigen aliran rendah; (5) pasien dirawat inap menggunakan bantuan oksigen aliran tinggi atau ventilator non-invasif; (6) pasien dirawat inap menggunakan bantuan ventilator invasif atau *extracorporeal membrane oxygen (ECMO)*; (7) pasien meninggal. Pasien dikatakan menerima perawatan lain jika masih dalam terapi antikoagulan atau kadar D-dimer pasien masih lebih dari 500 ng/ml berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium. Jika pasien meninggal sebelum hari keenam, maka pada penilaian pasien dikategorikan meninggal (poin 7). Sedangkan jika pasien sudah pulang sebelum hari keenam, maka pasien dikategorikan pulang atau rawat jalan (poin 1). Hasil dari luaran klinis dikategorikan menjadi membaik dan belum membaik. Pasien dikatakan membaik jika pada hari keenam mendapatkan poin 1 atau 2.

### **Analisis Data**

Karakteristik pasien disampaikan secara deskriptif dalam bentuk proporsi (%), sedangkan analisis data luaran klinis diolah menggunakan *Chi-square*, kemudian hasil uji bivariat dilanjutkan dengan uji multivariat regresi logistik berganda untuk mengetahui pengaruh variabel perancu terhadap luaran klinis. Variabel perancu penelitian meliputi

jenis kelamin, usia, indeks massa tubuh, penyakit penyerta, serta regimen terapi lain.

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Terdapat 176 rekam medis pasien COVID-19 derajat sedang yang dikaji dalam penelitian ini. Masing-masing kelompok baik favipiravir maupun remdesivir terdiri dari 88 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Karakteristik pasien disajikan dalam Tabel I. Karakteristik pasien pada kedua kelompok secara umum sama, dimana kebanyakan pasien usia 18-59 tahun, mempunyai komorbid yang paling banyak adalah DM dan hipertensi. Antikoagulan yang paling banyak digunakan pasien pada kedua kelompok sama yaitu heparin. Berdasarkan uji *Chi-square*, terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) terhadap sebaran data jenis kelamin, indeks massa tubuh, penggunaan terapi kortikosteroid, serta terapi plasma konvalesen antara kedua kelompok.

COVID-19 banyak terjadi pada usia 18-59 tahun dengan jumlah 124 pasien (70,5%). Usia rata-rata pasien adalah 52 tahun dengan median 54 tahun. Usia minimum pasien adalah 21 tahun dan maksimum 84 tahun. Hal ini sesuai dengan penelitian dari Priya, dkk. (2021), dimana pasien kelompok usia 30-59 tahun memiliki jumlah kumulatif yang paling besar.<sup>8</sup> Data dari *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* menunjukkan bahwa semakin lama usia maka tingkat hospitalisasi dan mortalitas semakin tinggi.<sup>9</sup>

Jenis kelamin subjek uji laki-laki sedikit lebih banyak daripada perempuan dengan jumlah 94 pasien (53,4%). Perbedaan distribusi jenis kelamin pada kelompok favipiravir dan remdesivir bermakna signifikan ( $p < 0,05$ ), dimana pada kelompok favipiravir, jenis kelamin perempuan lebih banyak daripada laki-laki sedangkan kelompok remdesivir laki-laki lebih banyak daripada perempuan. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Wang, dkk. (2020) di China dan Grasselli, dkk. (2020) di Italia, menunjukkan hasil bahwa sebagian besar pasien COVID-19 rawat inap berjenis kelamin laki-laki.<sup>10,11</sup> Hal tersebut berkaitan dengan sistem imun bawaan pada

**Tabel I. Karakteristik Pasien COVID-19 Derajat Sedang di RS Akademik UGM Yogyakarta Periode Juni 2021 - Maret 2022**

Karakteristik	Kategori	Kelompok Terapi		p-value
		Favipiravir n (%)	Remdesivir n (%)	
Usia	18-59 tahun	66 (53,2)	58 (46,8)	0,186
	≥ 60 tahun	22 (42,3)	30 (57,7)	
Jenis Kelamin	Laki-laki	39 (41,5)	55 (58,5)	0,016*
	Perempuan	49 (59,8)	33 (40,2)	
Indeks Massa Tubuh	Obesitas	22 (34,9)	41 (65,1)	0,011*
	Tidak Obesitas	43 (59,7)	29 (40,3)	
Penyakit Penyerta	Tidak Diketahui	23 (56,1)	18 (43,9)	
	Hipertensi	25 (47,2)	28 (52,8)	0,622
	DM	26 (44,8)	32 (55,2)	0,336
	CKD	4 (57,1)	3 (42,9)	1,000
Antibiotik	CVD	9 (69,2)	4 (30,8)	0,150
	CHF	6 (46,2)	7 (53,8)	0,773
	Lain-lain	11 (52,4)	10 (47,6)	0,816
	tidak ada	17 (36,2)	30 (63,8)	0,099
Antikoagulan	Makrolida	38 (60,3)	25 (39,7)	
	Fluorokuinolon	25 (50,0)	25 (50,0)	
	Lain-lain	8 (50,0)	8 (50,0)	
	tidak ada	32 (56,1)	25 (43,9)	0,588
Kortikosteroid	Heparin	35 (46,1)	41 (53,9)	
	Enoxaparin	10 (43,5)	13 (56,5)	
	Lain-lain	11 (55,0)	9 (45,0)	
	tidak ada	20 (62,5)	12 (37,5)	0,003*
Plasma Konvalesen	Deksametason	37 (37,8)	61 (62,2)	
	Metilprednisolon	25 (69,4)	11 (30,6)	
	Lain-lain	6 (60,0)	4 (40,0)	
Plasma Konvalesen	Ya	0 (0,0)	5 (100)	0,059
	Tidak	88 (51,5)	83 (48,5)	

Keterangan: \* : nilai  $p < 0,05$

wanita, dimana wanita menunjukkan respon kekebalan yang kuat terhadap patogen sehingga dapat mengatur *viral load* dan *viral clearance* yang lebih baik daripada laki-laki.<sup>12</sup> Karakteristik berupa indeks massa tubuh, kortikosteroid, dan terapi plasma konvalesen pasien berbeda secara bermakna di antara kelompok favipiravir dengan kelompok remdesivir ( $p < 0,05$ ). Sedangkan usia, penyakit penyerta, terapi antibiotik, dan antikoagulan seimbang antara kedua kelompok tersebut.

### Luaran Klinis

Analisis perbandingan luaran klinis terapi favipiravir dan remdesivir pada pasien COVID-19 derajat sedang di rawat inap RS Akademik UGM Yogyakarta periode Juni 2021-Maret 2022 dilakukan menggunakan uji *Chi-square*. Luaran klinis pasien diukur setiap hari menggunakan skala ordinal 7 poin progresivitas dan penyembuhan penyakit COVID-19 dari WHO. Pasien dikatakan membaik jika penilaian pada hari ke-6 pasien sudah pulang (poin 1) atau pasien masih di

**Tabel II. Status Klinis Pasien Berdasarkan Skala Progresivitas dan Penyembuhan COVID-19 dari WHO**

Status Klinis	Hari ke-1		Hari ke-6	
	Favipiravir n = 88	Remdesivir n = 88	Favipiravir n = 88	Remdesivir n = 88
Pasien pulang atau rawat jalan (poin 1)	0 (0,0)	0 (0,0)	30 (34,1)	13 (14,8)
Pasien dirawat inap tanpa bantuan oksigen atau perawatan lain (poin 2)	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (15,9)	18 (20,5)
Pasien dirawat inap tanpa bantuan oksigen tetapi masih menerima perawatan lain (poin 3)	53 (60,2)	28 (31,8)	19 (21,6)	14 (15,9)
Pasien dirawat inap menggunakan bantuan oksigen aliran rendah (poin 4)	35 (39,8)	60 (68,2)	24 (27,3)	42 (47,7)
Pasien dirawat inap menggunakan bantuan oksigen aliran tinggi atau ventilator non-invasif (poin 5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (1,1)

rawat inap tanpa bantuan oksigen maupun perawatan lain (poin 2). Gambaran status klinis pasien disajikan dalam Tabel II.

Berdasarkan Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 4 dari PDPI (2022), pasien COVID-19 dewasa derajat sedang adalah pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, nafas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat, serta SpO<sub>2</sub> ≥ 93%.<sup>4</sup> Status klinis pasien pada hari pertama menerima terapi antiviral berdasarkan skala progresivitas dan penyembuhan COVID-19 didapatkan bahwa pasien rawat inap dengan derajat keparahan sedang masuk pada poin 3 dan 4. Poin 3 yaitu pasien di rawat inap tanpa membutuhkan bantuan oksigen tetapi menerima perawatan lain seperti adanya peningkatan kadar D-dimer atau mendapatkan terapi antikoagulan. Pasien yang masuk dengan status klinis tersebut berjumlah 81 pasien (46,0%). Sedangkan pasien yang diberikan poin 4 yaitu dirawat inap dengan bantuan oksigen aliran rendah (kecepatan aliran oksigen < 30 L/menit) berjumlah 95 pasien (54,0%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Goldman, dkk. (2020) yang mendapatkan status klinik pasien awal masuk rawat inap paling banyak pada poin 4 yaitu pasien yang mendapatkan bantuan oksigen aliran rendah.<sup>13</sup> Berdasarkan

uji *Chi-square*, distribusi status klinik awal dinyatakan berbeda bermakna (*p-value*=0,000) diantara kedua kelompok. Pasien kelompok favipiravir lebih banyak mendapat poin 3 sedangkan pasien kelompok remdesivir lebih banyak mendapat poin poin 4.

Favipiravir diberikan pada pasien dengan dosis muatan 1600 mg/12 jam pada hari pertama dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan sebesar 600 mg/12 jam pada hari kedua hingga kelima. Dosis remdesivir yang diberikan adalah 200 mg pada hari pertama dan dilanjutkan dengan 100 mg/24 jam pada hari kedua hingga kelima. Pasien dengan luaran klinis membaik pada hari keenam setelah pemberian favipiravir sebanyak 44 pasien (50%) dan 31 pasien (35,3%) yang menerima terapi remdesivir dengan nilai *p* < 0,05. Dari uji *chi-square* tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara jenis antiviral berupa favipiravir dan remdesivir terhadap luaran klinis pasien. Persentase pasien membaik pada kelompok favipiravir lebih besar daripada pasien kelompok remdesivir. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang didapatkan oleh Damayanti, dkk. (2021), dimana disebutkan bahwa favipiravir dapat meningkatkan perbaikan klinis pasien COVID-19 di akhir masa isolasi dibandingkan antiviral lain.<sup>5</sup>

**Tabel III. Perbandingan Luaran Klinis Terapi Favipiravir dan Remdesivir pada Pasien COVID-19 di RS Akademik UGM Yogyakarta**

Variabel Terikat		Luaran Klinis		p-value
		Membaik n (%)	Belum Membaik n (%)	
Antiviral	Favipiravir	44 (50,0)	44 (50,0)	0,048*
	Remdesivir	31 (35,3)	57 (64,7)	

Penelitian lain yang dilakukan oleh Udwardia, dkk. (2021) mendapatkan bahwa pemberian favipiravir segera dapat menurunkan durasi tanda dan gejala klinis penyakit COVID-19 derajat ringan sampai sedang yang ditunjukkan dengan berkurangnya waktu penyembuhan secara signifikan.<sup>14</sup> Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh Shinkai, dkk. (2021) di Jepang, dimana waktu penyembuhan pasien COVID-19 derajat sedang lebih pendek sekitar 3 hari dengan pemberian favipiravir dibandingkan dengan plasebo.<sup>15</sup>

Pedoman tatalaksana COVID-19 di Indonesia edisi 4 yang disusun oleh PDPI tahun 2022 menyebutkan remdesivir sebagai antiviral lini pertama pasien COVID-19 derajat sedang dengan favipiravir sebagai alternatif. Hasil penelitian ini mendapatkan bahwa pasien COVID-19 derajat sedang yang diberikan antiviral remdesivir tidak menunjukkan luaran klinis membaik yang lebih banyak daripada pasien yang diterapi dengan favipiravir. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian WHO yang menyebutkan bahwa remdesivir hanya berefek sedikit pada angka kematian, inisiasi penggunaan ventilator, serta durasi rawat inap pasien COVID-19 di rumah sakit.<sup>16</sup> Penelitian lain yang dilakukan oleh Wang, dkk. (2020), Barratt-Due, dkk. (2021), dan Mahajan, dkk. (2021), juga mendapatkan bahwa remdesivir tidak berefek signifikan secara statistik terhadap luaran klinis dibandingkan dengan agen antiviral lain maupun terapi standar.<sup>17,18,19</sup>

Angka kejadian yang tidak diinginkan dari terapi favipiravir dan remdesivir pada penelitian ini tidak bermakna signifikan

( $p\text{-value} > 0,05$ ) berdasarkan uji *Chi-square*. Proporsi angka kejadian yang tidak diinginkan dapat dilihat pada Tabel IV. Kejadian tidak diinginkan yang paling banyak adalah mual, muntah, dan *heartburn*. Penilaian efek samping lain seperti peningkatan enzim hati, peningkatan bilirubin total, maupun peningkatan asam urat tidak dapat dilakukan pada penelitian ini karena keterbatasan data dan hasil pemeriksaan laboratorium yang tersedia.

Indeks massa tubuh, komorbid berupa diabetes melitus, *chronic kidney disease*, dan *cerebrovascular disease*, serta regimen terapi lain berupa antikoagulan, kortikosteroid, dan terapi plasma konvalesen merupakan variabel perancu yang mempengaruhi luaran klinis terapi antiviral pasien COVID-19. Variabel perancu dengan nilai  $p < 0,25$  diikutsertakan dalam analisis multivariat.<sup>20</sup> Berdasarkan hasil analisis multivariat dengan metode regresi logistik berganda, penyakit komorbid berupa diabetes melitus, *chronic kidney disease*, serta regimen terapi lain berupa antikoagulan merupakan variabel yang secara statistik bermakna signifikan dalam mempengaruhi luaran klinis pasien.

Diabetes melitus merupakan komorbid yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini (33% dari total sampel) dan berkaitan dengan luaran klinis yang belum membaik. Pasien dengan penyakit diabetes melitus memiliki risiko relatif 1,2 kali lebih besar dalam menghasilkan luaran klinik yang belum membaik dibandingkan pasien COVID-19 tanpa penyakit diabetes melitus (RR = 1,204; 95% CI = 1,170 – 4,995). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Zaki, dkk. (2020) yang menyebutkan bahwa

**Tabel IV. Proporsi Angka Kejadian yang Tidak Diinginkan Terapi Antiviral pada Pasien COVID-19 di RS Akademik UGM Yogyakarta**

<i>Adverse Drug Event</i>	Favipiravir	Remdesivir	<i>p-value</i>
	Jumlah n (%)		
Mual	31 (35,2)	31 (35,2)	1,000
Muntah	14 (15,9)	11 (12,5)	0,517
Diare	5 (5,7)	8 (9,1)	0,387
<i>Heartburn</i>	11 (12,5)	9 (10,2)	0,635
Meninggal	3 (3,4)	4 (4,5)	1,000

diabetes melitus berkaitan dengan derajat keparahan COVID-19.<sup>21</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Zhu, dkk. (2020) menyatakan bahwa diabetes melitus merupakan faktor risiko penting progresivitas dan hasil akhir buruk pada pasien COVID-19 dan kontrol gula darah yang baik berkaitan dengan menurunnya angka kematian dan hasil akhir yang merugikan.<sup>22</sup> Beberapa mekanisme yang mungkin berkaitan antara diabetes melitus dengan progresivitas COVID-19 antara lain adalah aktivasi inflamasi yang berlebihan serta ketidakseimbangan respon imun, peningkatan aktivitas ACE-2, serta disfungsi vaskular dan kondisi protrombotik.<sup>23</sup>

*Chronic kidney disease* ditemukan berpengaruh terhadap perbaikan luaran klinis terapi antiviral favipiravir dan remdesivir pada penelitian ini, akan tetapi menghasilkan nilai resiko relatif 0,267 yang berarti pasien dengan CKD memiliki resiko menghasilkan luaran klinik belum membaik lebih kecil daripada pasien tanpa CKD (95% CI = 0,011 – 0,852). Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan hasil meta-analisis yang dilakukan oleh Henry dan Lippi (2020), yang menyebutkan bahwa CKD berkaitan dengan peningkatan resiko infeksi COVID-19 yang parah (OR=3,03; 95%CI=1,09-8,47).<sup>24</sup> Pada penelitian ini didapatkan bahwa pasien yang memiliki komorbid CKD memiliki proporsi membaik lebih banyak daripada pasien tanpa CKD. Hal ini dapat disebabkan oleh jumlah pasien COVID-19 derajat sedang dengan CKD pada penelitian ini sedikit, sehingga membutuhkan penelitian lebih lanjut dengan jumlah data yang lebih besar. Dari penelitian yang sudah

ada, diketahui bahwa ginjal merupakan salah satu target infeksi SARS-Cov-2 selain saluran pernafasan dan pencernaan karena berkaitan dengan ACE-2 sebagai sel target virus tersebut.<sup>25</sup> Pada pasien dengan gagal ginjal kronis, pemberian favipiravir dan remdesivir dapat menyebabkan toksisitas maupun ketidakefektifan antiviral tersebut. Hal ini berkaitan dengan perubahan klirens baik favipiravir maupun remdesivir, karena kedua obat tersebut diekskresikan utama melalui ginjal. Akan tetapi, data mengenai efikasi dan keamanan kedua antiviral tersebut pada pasien gangguan ginjal masih sangat terbatas.<sup>25</sup>

Pasien COVID-19 ditemukan berisiko mengalami koagulopati. Hal tersebut berkaitan dengan beberapa kondisi, antara lain masa isolasi panjang yang menyebabkan imobilisasi, serta adanya mekanisme tambahan yang diduga berkontribusi terhadap peningkatan risiko *venous thromboembolism* (VTE) pada pasien COVID-19, antara lain terjadinya kerusakan endotel, trombosis dan oklusi mikrovaskular, atau bahkan mekanisme autoimun. Sehingga, pemberian antikoagulan dipercaya dapat menurunkan risiko VTE dan menurunkan prognosis serta angka kematian.<sup>26</sup> Pada penelitian ini, didapatkan bahwa pemberian antikoagulan berkaitan dengan luaran klinis belum membaik yang bermakna secara statistik (*p-value* = 0,000; RR = 1,274; 95% CI = 1,959 – 7,767). Nilai resiko relatif > 1 menunjukkan bahwa pemberian antikoagulan menghasilkan risiko terjadinya luaran klinik belum membaik sebanyak 1,3 kali lebih besar

**Tabel V. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Luaran Klinis Terapi Antiviral Favipiravir dan Remdesivir pada Pasien COVID-19 di RS Akademik UGM Yogyakarta**

Faktor Risiko	Kategori	Luaran Klinis		<i>p-value</i>
		Membaik n (%)	Belum Membaik n (%)	
<b>Jenis Kelamin</b>	Laki-laki	42 (44,7)	52 (55,3)	0,553
	Perempuan	33 (40,2)	49 (59,8)	
<b>Usia</b>	18-59 tahun	54 (43,5)	70 (56,5)	0,699
	≥ 60 tahun	21 (40,4)	31 (59,6)	
<b>Indeks Massa Tubuh</b>	Obesitas	22 (34,9)	41 (65,1)	0,123*
	Tidak Obesitas	28 (38,9)	44 (61,1)	
	Tidak Diketahui	25 (61,0)	16 (39,0)	
<b>Komorbid</b>	Hipertensi	23 (43,4)	30 (56,6)	0,890
	DM	16 (27,6)	42 (72,4)	0,005*
	CKD	6 (85,7)	1 (14,3)	0,043*
	CVD	3 (23,1)	10 (76,9)	0,139*
	CHF	6 (46,2)	7 (53,8)	0,789
	Lain-lain	10 (47,6)	11 (52,4)	0,981
<b>Antibiotik</b>	tidak ada	17 (36,2)	30 (63,8)	0,012*
	Makrolida	37 (58,7)	26 (41,3)	
	Fluorokuinolon	15 (30,0)	35 (70,0)	
	Lain-lain	6 (37,5)	10 (62,5)	
<b>Antikoagulan</b>	tidak ada	37 (64,9)	20 (35,1)	0,000*
	Heparin	22 (28,9)	54 (71,1)	
	Enoxaparin	9 (39,1)	14(60,9)	
	Lain-lain	7 (35,0)	13 (65,0)	
<b>Kortikosteroid</b>	tidak ada	20 (62,5)	12 (37,5)	0,000*
	Deksametason	26 (26,5)	72(73,5)	
	Metilprednisolon	23 (63,9)	13 (36,1)	
	Lain-lain	6 (60,0)	4 (40,0)	
<b>Terapi Plasma</b>	Ya	0 (0,0)	5 (100,0)	0,073*
<b>Konvalesen</b>	Tidak	75 (43,9)	96 (56,1)	

Keterangan: DM: Diabetes Melitus; CKD: Chronic kidney disease, CVD: Cerebrovascular disease; CHF: chronic heart failure.

**Tabel VI. Analisis Multivariat Variabel Perancu Terhadap Luaran Klinis Terapi Antiviral Favipiravir dan Remdesivir pada Pasien COVID-19 di RS Akademik UGM Yogyakarta**

Variabel	<i>p-value</i>	RR	95% CI
Diabetes Melitus	0,017	1,204	1,170 - 4,995
<i>Chronic kidney disease</i>	0,035	0,267	0,011 - 0,852
Antikoagulan	0,000	1,274	1,959 - 7,767

Keterangan: RR: *risk ratio*; CI: *confidence interval*

dibandingkan dengan kelompok yang tidak menerima terapi antikoagulan. Hal ini sesuai

dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Duo, dkk. (2022), yang menyebutkan bahwa



pemberian antikoagulan tidak bermakna signifikan dalam menurunkan angka kematian baik sebagai profilaksis maupun terapi pada pasien COVID-19.<sup>27</sup>

Hasil utama penelitian ini adalah favipiravir ditemukan memberikan luaran klinis membaik yang lebih besar daripada remdesivir pada terapi COVID-19 derajat sedang. Keterbatasan dalam penelitian observasional ini, antara lain adalah terdapat beberapa parameter, seperti hasil pemeriksaan radiologi dan hasil pemeriksaan RT-PCR tidak dianalisis. Kemudian penilaian status klinis pasien hanya dilakukan oleh peneliti berdasarkan catatan medis dari dokter dan perawat selama rawat inap tanpa diverifikasi oleh dokter atau farmasi klinik di rumah sakit. Selain itu, belum dilakukan analisis faktor lain seperti kondisi penyakit penyerta beserta terapinya. Sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut yang dapat mempertimbangkan faktor penyakit penyerta serta parameter lainnya yang dapat mempengaruhi luaran klinis terapi antiviral.

## KESIMPULAN

Terapi antiviral pada pasien COVID-19 derajat sedang dengan favipiravir memberikan luaran klinis yang lebih baik dibandingkan remdesivir. Proporsi pasien membaik dengan favipiravir sebesar 50%, sedangkan remdesivir sebesar 35,3% dengan perbedaan yang bermakna secara statistik ( $p=0,048$ ). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan terkait angka kejadian yang tidak diinginkan. *Adverse drug event* yang paling banyak ditemukan adalah mual (35,2%), muntah (14,2%), dan *heartburn* (11,4%).

## UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih kepada fakultas farmasi yang telah memberikan dana penelitian, sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan baik.

## DAFTAR PUSTAKA

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Accessed March 3, 2023. <https://covid19.who.int>

2. Vegivinti CTR, Evanson KW, Lyons H, et al. Efficacy of antiviral therapies for COVID-19: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis.* 2022;22:107.
3. Angamo MT, Mohammed MA, Peterson GM. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalised COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Infection.* 2022;50(1):27-41.
4. Burhan E, Susanto AD, Nasution SA, et al. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia. Published online 2022:176.
5. 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: Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional (National Public Health Journal).* 2021;16(4).
6. Satriyani N, Rahmawati F, Andayani TM. Perbandingan Angka Kematian Terapi Antiviral Favipiravir dan Remdesivir pada Pasien COVID-19 Di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. *JURNAL MANAJEMEN DAN PELAYANAN FARMASI (Journal of Management and Pharmacy Practice).* 2023;12(4):223-233.
7. Lemeshow S, World Health Organization, eds. *Adequacy of Sample Size in Health Studies.* Published on behalf of the World Health Organization by Wiley ; Distributed in the U.S.A., Canada, and Japan by Liss; 1990.
8. Priya S, Selva Meena M, Sangumani J, Rathinam P, Brinda Priyadharshini C, Vijay Anand V. "Factors influencing the outcome of COVID-19 patients admitted in a tertiary care hospital, Madurai.- a cross-sectional study." *Clin Epidemiol Glob Health.* 2021;10:100705.

9. CDC. Cases, Data, and Surveillance. Centers for Disease Control and Prevention. Published February 11, 2020. Accessed April 2, 2023. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html>
10. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069.
11. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-1581.
12. Pradhan A, Olsson PE. Sex differences in severity and mortality from COVID-19: are males more vulnerable? *Biol Sex Differ*. 2020;11:53.
13. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1827-1837.
14. Udawadia ZF, Singh P, Barkate H, et al. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis*. 2021;103:62-71.
15. 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.
16. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511.
17. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-1578.
18. Barratt-Due A, Olsen IC, Nezvalova-Henriksen K, et al. Evaluation of the Effects of Remdesivir and Hydroxychloroquine on Viral Clearance in COVID-19. *Ann Intern Med*. Published online July 13, 2021:M21-0653.
19. Mahajan L, Singh AP, Gifty. Clinical outcomes of using remdesivir in patients with moderate to severe COVID-19: A prospective randomised study. *Indian J Anaesth*. 2021;65(Suppl 1):S41-S46.
20. Dahlan MS. *Analisis Multivariat Regresi Logistik*. 2nd ed. PT Epidemiologi Indonesia; 2012.
21. Zaki N, Alashwal H, Ibrahim S. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1133-1142.
22. Zhu L, She ZG, Cheng X, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2020;31(6):1068-1077.e3.
23. Li G, Chen Z, Lv Z, Li H, Chang D, Lu J. Diabetes Mellitus and COVID-19: Associations and Possible Mechanisms. Kin T, ed. *International Journal of Endocrinology*. 2021;2021:1-10.
24. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol*. 2020;52(6):1193-1194.
25. Marra F, Smolders EJ, El-Sherif O, et al. Recommendations for Dosing of Repurposed COVID-19 Medications in Patients with Renal and Hepatic Impairment. *Drugs R D*. 2021;21(1):9-27.
26. 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.
27. Duo H, Li Y, Sun Y, et al. Effect of therapeutic versus prophylactic anticoagulation therapy on clinical outcomes in COVID-19 patients: a systematic review with an updated meta-analysis. *Thrombosis Journal.* 2022;20(1):47.