

**STUDI EFEKTIVITAS DAN EFEK SAMPING FAVIPIRAVIR
PADA PASIEN COVID-19 PNEUMONIA
DI RUMAH SAKIT BHAYANGKARA SURABAYA**

**Rika Yulia^{1*}, Fauna Herawati¹, Klara Rosjuita Hima², Ruddy Hartono³,
Puri Safitri Hanum³**

¹Departemen Farmasi Klinis dan Komunitas, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya

²Mahasiswa Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya

³Rumah Sakit Bhayangkara Surabaya HS Samsoeri Mertojoso, Surabaya

*Email : rika_y@staff.ubaya.ac.id

Artikel diterima: 12 Agustus 2023; Disetujui: 25 Oktober 2023

DOI: <https://doi.org/10.36387/jiis.v8i2.1486>

ABSTRAK

Favipiravir merupakan antivirus untuk pengobatan COVID-19 karena mekanisme kerja obat atau efektivitasnya yang baik pada pasien COVID-19 dengan atau tanpa pneumonia. Penelitian ini observasional, pengambilan data secara retrospektif dan dianalisis secara deskriptif. Bahan penelitian adalah data rekam medis pasien COVID-19 pneumonia yang menggunakan favipiravir periode Desember 2020-Mei 2021. Sebanyak 33 sampel yang diperoleh memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Efektivitas dianalisis dengan menghitung persentase pasien COVID-19 pneumonia yang hanya menggunakan favipiravir selama dirawat hingga pasien dipulangkan. Efek samping diukur menggunakan parameter kejadian peningkatan AST, ALT, dan penurunan neutrofil. Hasil penelitian menemukan favipiravir efektif pada pasien COVID-19 pneumonia dilihat dari 78,79% pasien yang hanya menggunakan favipiravir saja selama dirawat. Terdapat 7 pasien (26,92%) mengalami neutropenia, dan tidak terdapat pasien yang mengalami peningkatan AST dan ALT >3× nilai batas atas normal.

Kata Kunci: Favipiravir, Efektivitas, Efek Samping, COVID-19 Pneumonia.

ABSTRACT

Favipiravir's indication extended for COVID-19 disease. This background consideration is related to its mechanism of action or effectivity in some COVID-19 patients, with or without pneumonia. This research is a retrospective observational study and analysis descriptively. The research material is medical records of patients with COVID-19 pneumonia using favipiravir from December 2020-May 2021. A total of 33 samples obtained met the inclusion and exclusion criteria. Effectiveness was analyzed by calculating the percentage of COVID-19 pneumonia patients who only used favipiravir while they were being treated until the patient was discharged. The side effects were the number of COVID-19 patients who drug injury liver disease (AST and ALT increase more than three times upper

limit) and neutrophenia. This study reported that favipiravir was effective in COVID-19 patients with pneumonia, seen from 78.79% of patients who only used favipiravir during treatment. There were no patients who had an increase in AST ALT $>3 \times$ upper limit of normal, and only seven patients with neutropenia.

Keywords: Favipiravir, Effectiveness, Side Effects, COVID-19 Pneumonia

PENDAHULUAN

Pada Desember 2019 WHO menerima laporan beberapa orang mengalami pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya dan sumber penularan (Susilo *et al.*, 2020). Penelitian kemudian dilakukan untuk mengetahui penyebab dari kasus ini dan hasil menunjukkan adanya virus korona jenis baru yang memiliki kesamaan dengan dua jenis *bat-derived severe acute respiratory syndrom (SARS)-like coronaviruses* (Chowdhury dan Oommen., 2020). Pada Februari 2020 WHO menetapkan nama penyakit tersebut adalah *coronavirus disease 2019* atau COVID-19 dan nama virus yang menyebabkan COVID-19 adalah *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* atau disingkat SARS-CoV-2 (Susilo *et al.*, 2020).

Pengobatan yang khusus untuk COVID-19 belum ditemukan. Antivirus yang direkomendasikan saat ini didasarkan pada pengalaman

pengobatan sebelumnya terhadap virus yang serupa dengan SARS-CoV-2 seperti SARS-CoV, MERS-CoV, virus influenza, dan infeksi virus lainnya (Yousefi *et al.*, 2020).

Antivirus yang digunakan untuk pengobatan COVID-19 di Indonesia, menurut pedoman tatalaksana COVID-19 PDPI, yaitu oseltamivir, favipiravir, dan remdesivir. Berdasarkan mekanisme kerjanya remdesivir dan favipiravir memiliki potensi untuk mengobati COVID-19 sedangkan oseltamivir kemungkinan kurang efektif untuk pengobatan COVID-19 karena virus SARS-CoV-2 tidak memiliki enzim neuraminidase. Remdesivir merupakan analog nukleosida adenosin yang akan mengalami konversi menjadi metabolit nukelosida trifosfat aktif yang menghambat RdRp virus sehingga menurunkan kemampuan replikasi virus. Namun, pada November 2020 WHO merekomendasikan untuk tidak

menggunakan remdesivir pada pasien COVID-19 (WHO, 2020).

Favipiravir merupakan *prodrug* yang akan dikonversi menjadi bentuk aktifnya *favipiravir-ribofuranosyl-5B-triphosphate* atau favipiravir-RTP di dalam tubuh. Bentuk aktif favipiravir ini akan bertindak sebagai substrat RdRp (RNA-dependent RNA polymerase) yang berperan menghambat sintesis RNA (Joshi *et al.*, 2021). Beberapa penelitian (Wang D *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020; Dabbous *et al.*, 2020; Siordia *et al.*, 2020), juga mengukur efektivitas favipiravir menunjukkan favipiravir memiliki efektivitas yang baik untuk pengobatan COVID-19 namun efektivitas dan efek samping yang muncul pada populasi pasien di Rumah Sakit Bhayangkara, Surabaya mungkin dapat berbeda dengan hasil penelitian sebelumnya, yaitu favipiravir mungkin tidak memiliki efektivitas yang baik. Hal ini yang mendorong peneliti untuk melakukan studi mengenai efektivitas dan efek samping penggunaan favipiravir, khususnya pada pasien COVID-19 pneumonia di Rumah Sakit Bhayangkara. Menurut Rozaliyani *et*

al., 2020, pneumonia menjadi salah satu penyebab kematian pasien COVID-19, hal ini yang mendasari peneliti melakukan penelitian pada pasien COVID-19 pneumonia, diharapkan hasil dari penelitian ini dapat membantu menurunkan angka kematian penyakit COVID-19.

Pada penelitian ini peneliti akan menganalisa efektivitas dan efek samping favipiravir pada pasien COVID-19 pneumonia. Analisis efektivitas dilakukan dengan menghitung persentase jumlah pasien yang sembuh pada kelompok pasien yang menggunakan hanya favipiravir selama dirawat di rumah sakit dan kelompok pasien yang menggunakan favipiravir disertai penggantian terapi antivirus selama pasien dirawat di rumah sakit. Efek samping yang akan diteliti adalah kejadian efek samping peningkatan *alanine aminotransferase* (ALT) dan *aspartate aminotransferase* (AST), serta penurunan neutrofil.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui dan menganalisa efektivitas penggunaan antivirus favipiravir serta untuk mengetahui kejadian efek samping apa saja yang

dialami pasien COVID-19 pneumonia pada penggunaan antivirus favipiravir.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Desain penelitian ini observasional dengan arah pengambilan data secara retrospektif dan dianalisis secara deskriptif. Bahan penelitian adalah data rekam medis pasien COVID-19 pneumonia yang menerima terapi favipiravir periode Desember 2020-Mei 2021.

Lokasi dan Waktu

Penelitian dilakukan di RS Bhayangkara H.S Samsoeri Mertojoso Surabaya. Penelitian ini mulai dilaksanakan pada tanggal 12 Mei 2021 sampai 26 Juli 2021.

Populasi dan Sampel

Populasi adalah semua pasien rawat inap yang terdiagnosa COVID-19 pneumonia di Rumah Sakit Bhayangkara Surabaya periode Desember 2020-Mei 2021. Sampel pada penelitian ini adalah bagian dari populasi yang dipilih menggunakan teknik *purposive sampling* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria Inklusi:

1. Pasien yang terkonfirmasi COVID-19, pneumonia dan menerima terapi farmakologi sesuai pedoman pengobatan pasien COVID-19 pneumonia, yaitu yang menerima: favipiravir ditambah dengan multivitamin dan suplemen, antibiotik, serta pengobatan komorbid dan komplikasi pasien.
2. Pasien yang terkonfirmasi COVID-19, pneumonia yang menggunakan favipiravir lebih dari waktu maksimal pemakaian menurut pedoman terapi yaitu 5 hari.
3. Pasien dewasa yang berusia ≥ 18 tahun

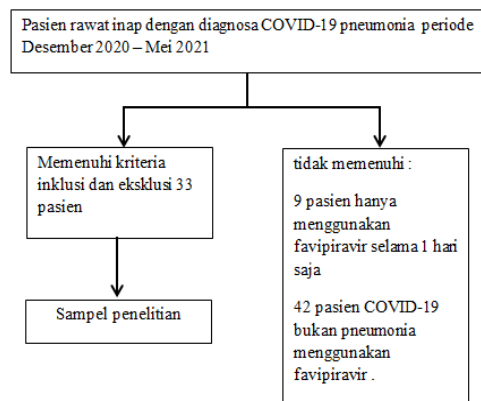
Kriteria Eksklusi:

1. Pasien yang terkonfirmasi COVID-19, pneumonia yang menggunakan favipiravir selama 1 hari kemudian pada hari besok diganti oleh antivirus lain.
2. Pasien yang meninggal

Besar Sampel

Pada periode rekam medis bulan Desember 2020–Mei 2021 diperoleh sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 33 orang. Data sampel diperoleh dari rekam medis pasien yang

terkonfirmasi COVID-19 pneumonia yang menggunakan favipiravir dan dari data penjualan obat favipiravir kepada pasien COVID-19 yang menjalani perawatan di rumah sakit.



Gambar 1. Alur Rekrutmen Sampel

Pengumpulan Data

Pengumpulan data dilakukan dengan cara mencatat informasi yang ada setiap rekam medis pasien COVID-19 pneumonia di Rumah Sakit Bhayangkara pada periode Desember 2020 – Mei 2021. Data yang dikumpulkan berupa nomor rekam medis, usia, jenis kelamin, penyakit penyerta, diagnosis, jenis antivirus dan waktu lama penggunaan antivirus, obat lain yang digunakan, keluhan pasien selama dirawat inap, hasil pemeriksaan laboratorium dan radiologi, tanggal masuk dan keluar pasien beserta kondisinya pasien

(keluhan, laju pernapasan, SpO₂, suhu).

Analisis Data

Data dari rekam medis pasien diolah menggunakan microsoft excel untuk mendapatkan persentase jenis kelamin, usia, penyakit penyerta, efektivitas, dan efek samping.

Efektivitas favipiravir dianalisis dengan menghitung persentase pasien COVID-19 pneumonia yang sembuh selama dirawat hingga pasien dipulangkan; menggunakan terapi satu antivirus (favipiravir saja) bersama dengan pengobatan lain sesuai pedoman (multivitamin dan suplemen, antibiotik, serta pengobatan komorbid dan komplikasi pasien) dan menggunakan terapi lebih dari satu antivirus (favipiravir dan antivirus lain) selama masa perawatan. Jika pasien yang menggunakan antivirus favipiravir yang digunakan bersama dengan pengobatan lain ini dinyatakan sembuh atau membaik maka favipiravir dikatakan memiliki efektivitas yang baik pada pasien COVID-19 pneumonia. Favipiravir dinyatakan efektif jika pasien memenuhi semua kriteria atau memenuhi minimal 3 kriteria (b,c,d

atau a,c,d) yaitu: (a) hasil pemeriksaan *follow up* swab PCR negatif, (b) hilangnya gejala pneumonia yaitu demam, batuk, dan sesak napas, (c) saturasi oksigen >97% dan (d) frekuensi napas <30 kali per menit.

Efek samping diukur dengan parameter peningkatan *alanine aminotransferase* (ALT) dan *aspartate aminotransferase* (AST) serta penurunan neutrophil yang dievaluasi dari hasil pemeriksaan laboratorium pasien sebelum dan setelah menggunakan obat. Peningkatan AST dan ALT adalah jika nilai AST dan ALT >3 kali ULN (*upper limit normal*). Penurunan neutrofil adalah jika hasil pemeriksaan laboratorium neutrofil pasien setelah menggunakan obat kurang dari nilai normal yaitu 54-73%. Nilai neutrofil <54% disebut pasien mengalami neutropenia sedangkan nilai neutrofil >73% disebut mengalami neutrofilia.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini telah mendapatkan pernyataan layak etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan RS Bhayangkara H.S Samsoeri Mertojoso Surabaya No. 16/VI/2021/KEPK/RUMKIT.

Demografi Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin

Hasil analisis didapatkan pasien yang terkonfirmasi COVID-19 pneumonia terbanyak adalah yang berjenis kelamin laki-laki yaitu 19 pasien dengan presentase 57,58%. Beberapa alasan yang dapat menjelaskan prevalensi terjadinya penyakit COVID-19 pneumonia terbanyak adalah pada laki-laki antara lain kebiasaan merokok. Jika dibandingkan dengan pasien yang tidak merokok, seorang perokok lebih mudah mengalami perburukan penyakit COVID-19. (Varvadas & Nikitara, 2020).

Demografi Pasien Berdasarkan Usia

Pada penelitian ini didapatkan, sampel pada rentang usia 50-64 tahun berjumlah 14 sampel dengan persentase tertinggi, yaitu 42,42%. Pada pasien yang berusia 50 tahun lebih atau lansia sistem kekebalan tubuh pun ikut melemah seiring bertambahnya usia sehingga menyebabkan peningkatan resiko terkena infeksi virus.(Chen Y *et al.*, 2021)

Demografi Pasien Berdasarkan

Penyakit Penyerta

Penyakit penyerta yang sering terjadi pada pasien COVID-19 pneumonia pada penelitian ini adalah hipertensi dengan jumlah pasien 8 (32%) dan diabetes militus, yaitu sebanyak 6 pasien (24%). Menurut Bareck *et al.*, 2020, pasien dengan derajat COVID-19 yang parah memiliki penyakit penyerta hipertensi dan tingkat keparahan penyakit COVID-19 2,35 kali lebih tinggi pada pasien yang sebelumnya sudah memiliki penyakit hipertensi. Penyakit seperti diabetes, hipertensi, penyakit kardiovaskular dan penyakit pernapasan merupakan faktor resiko penyakit COVID-19. (Zheng *et al.*, 2020)

Efektivitas Favipiravir

Dari hasil penelitian diperoleh jumlah pasien yang tidak mengganti antivirus favipiravir selama masa perawatan sebanyak 26 pasien dengan persentase 76,78%. Hasil ini menunjukkan favipiravir cukup efektif dalam menyembuhkan pasien COVID-19 pneumonia sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya. Jumlah pasien yang mengganti terapi antivirus favipiravir dengan antivirus lain

sebanyak 7 pasien dengan persentase 21,21%. Beberapa alasan untuk mengganti favipiravir dengan antivirus lain adalah selama dua hari atau lebih pasien menggunakan favipiravir, pasien juga menggunakan bantuan oksigen seperti O₂ nasal kanul atau menggunakan O₂ NRBM namun saturasi oksigen pasien menurun kebanyakan dari 98% ke 96%, pasien juga mengeluhkan sesak ketika menggunakan terapi oksigen, dan pada salah satu pasien pemeriksaan thorax menunjukkan masih memiliki pneumonia. Selain itu, pada beberapa pasien memiliki nilai d-dimer yang tinggi yaitu lebih dari 500 ng/mL.

D-dimer merupakan produk hasil degradasi fibrin yang muncul jika dalam tubuh terjadi proses pembekuan darah. Mekanisme koagulasi atau pembekuan darah pada pasien COVID-19 terdiri dari pertama ikatan protein S virus dengan reseptornya ACE-2 di sel endotel menyebabkan infeksi dan luka di dinding sel pembuluh darah sehingga terjadi proses aktivasi platelet dan agregasi platelet. Kedua, ketika virus masuk ke dalam tubuh maka sel-sel imun alamiah mulai keluar pergi ke

tempat virus ini ada kemudian terjadi proses imunitas menghasilkan inflamasi atau kerusakan jaringan maka terjadilah proses pembekuan darah yang hasilnya terbentuk gumpalan darah atau *clot* (Zhou *et al.*, 2020). Menurut Gao *et al.*, 2020, pengukuran d-dimer dapat digunakan untuk diagnosa tingkat keparahan pasien dewasa COVID-19.

Jenis antivirus yang digunakan sebagai pengganti favipiravir pada penelitian ini adalah remdesivir dan oseltamivir. Remdesivir merupakan analog nukleosida adenosin dimana memiliki mekanisme kerja sebagai analog nukleosida adenosin sehingga membuat RNA *polymerase* salah mengenal dan akhirnya menyebabkan replikasi virus terhambat (Wang M *et al.*, 2020; BPOM, 2020). Berdasarkan mekanisme kerjanya ini remdesivir memiliki potensi untuk pengobatan penyakit COVID-19. Oseltamivir merupakan penghambat enzim neuraminidase dan digunakan pada pasien COVID-19 karena pada awal kemunculannya banyak kasus COVID-19 yang mirip dengan kasus influenza sehingga sulit untuk membedakan antara gejala COVID-19

dan gejala influenza (BPOM, 2020).

Efek Samping Favipiravir

Hasil penelitian diperoleh terjadi penurunan nilai rata-rata neutrofil sebelum dan setelah pemberian favipiravir yaitu 66,06 (SD 11,88) menjadi 62,80 (SD 12,02). Jumlah pasien yang mengalami neutropenia atau memiliki nilai neutrofil setelah menggunakan favipiravir <54% sebanyak 7 orang, yang mengalami neutrofilia 5 orang dan yang memiliki nilai normal sebanyak 14 orang. Penurunan neutrofil karena efek samping favipiravir belum banyak diteliti sehingga data mengenai kejadian efek samping ini masih kurang. Berdasarkan hasil pemeriksaan sebagian besar pasien sebelum menggunakan favipiravir memiliki nilai neutrofil diatas normal. Hal ini bisa terjadi karena pasien memang mengalami infeksi virus dan neutrofil merupakan salah satu sel imun alamiah yang bertugas melawan virus. Penelitian sebelumnya pun juga menyimpulkan hasil bahwa pada pasien COVID-19 derajat sedang dan berat memiliki jumlah neutrofil yang

tinggi dibandingkan dengan yang derajat ringan. (Wang J *et al.*, 2020).

Hasil penelitian di RS Bhayangkara, tidak ada pasien yang mengalami peningkatan AST dan ALT. Dapat disimpulkan bahwa peningkatan AST dan ALT pada penggunaan favipiravir sangat jarang terjadi. Ada beberapa pasien yang sebelum menggunakan favipiravir sudah memiliki nilai AST dan ALT yang tinggi yaitu >100 U/L, kemungkinan ini terjadi karena pasien telah memiliki gangguan liver sebelumnya. Bila dilihat dari penyakitnya sendiri, ACE-2 juga terdapat di hepatosit tetapi dalam jumlah yang sedikit dan belum diketahui dengan jelas bahwa virus ini dapat menyebabkan gangguan hati pada pasien COVID-19 (Chai *et al.*, 2020).

KESIMPULAN

Favipiravir dapat digunakan sebagai pilihan antivirus pada pasien COVID-19 pneumonia. Efek samping neutropenia dialami oleh 27% (7/26) pasien. Penelitian lebih lanjut dapat dilakukan dengan membandingkan efektivitas favipiravir dengan

remdesivir atau oseltamivir; serta tanpa antivirus.

DAFTAR PUSTAKA

- Barek, M.A., M. A. Aziz., M. S. Islam. 2020. Impact of age, sex, comorbidities and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: A meta-analysis with 55 studies and 10014 cases. *Heliyon*;6(12):1-24.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan (2020) INFORMATOTIUM OBAT COVID-19 DI INDONESIA. BPOM Republik Indonesia
- Cai, Q., M. Yang., D. Liu., *et al.* 2020. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing)*;6(10):1192-1198.
- Chai, X., L. Hu., Y. Zhang., *et al.* 2020. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *BioRxiv*.
- Chen, C. *et al.* (2020) Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial, *medRxiv*.
- Chen, Y., S. L. Klein., B. T. Garibaldi., *et al.* 2021. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev*;65:101205.
- Chowdhury, S.D.,A.M Oommen. 2020. Epidemiology of COVID-19. *Journal of Digestive Endoscopy*;11(1):3-7.

- Dabbous, H.M., S. Abd-Elsalam., M. H. El-Sayed., *et al.* 2021. Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study. *Arch Virol*;166(3):949-954.
- Instiaty *et al.* (2020) Antiviral treatment of covid-19: A clinical pharmacology narrative review, *Medical Journal of Indonesia*, 29(3): 332–345.
- Joshi, S. *et al.* (2021) Role of favipiravir in the treatment of COVID-19, *International Journal of Infectious Diseases*, 102:501–508.
- Rozaliyani, A., A. I. Savitri., F. Setianingrum., *et al.* 2020. Factors Associated with Death in COVID-19 Patients in Jakarta, Indonesia: An Epidemiological Study. *Acta Med Indones*;52(3):246-254. PMID: 33020335.
- Siordia Jr, J. A. *et al.* (2020) Systematic and Statistical Review of Coronavirus Disease 19 Treatment Trials, *medRxiv*.
- Susilo, A., C. M. Rumende., C. W. Pitoyo., *et al.* 2020. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*; 7(1): 45-67.
- PDPI, PERKI, PAPDI, Perdatin, Idai. 2021. Revisi Protokol Tatalaksana Covid-19. Jakarta
- Vardavas, C.I., K. Nikitara. 2020. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*;18:20.
- Wang, D., Li, Z. and Liu, Y. (2020) An overview of the safety, clinical application and antiviral research of the COVID-19 therapeutics, *Journal of Infection and Public Health*, 13 (2020): 1405–1414.
- Wang, J., Q. Li., Y. Yin., *et al.* 2020. Excessive Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps in COVID-19. *Front Immunol*;11:2063.
- Wang, M., R. Cao., L. Zhang., *et al.* 2020. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*;30(3):269-271.
- World Health Organization. 2020. *recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients* [online]. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>
- Yamazaki, S., T. Suzuki., M. Sayama., *et al.* 2021. Suspected cholestatic liver injury induced by favipiravir in a patient with COVID-19. *J Infect Chemother*;27(2):390-392.
- Yousefi, B.,S. Valizadeh.,H. Ghaffari., *et al.* 2020. A global treatments for coronaviruses including COVID-19. *J Cell Physiol*;235(12):9133-9142.
- Zheng, Z., F. Peng., B. Xu., *et al.* 2020. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*;81(2):e16-e25.

Zhou, F. et al. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, *Lancet*, 395(10229): 1054–1062.