

**TERAPI FAVIPIRAVIR PADA SUBYEK COVID-19 DERAJAT SEDANG
TANPA GANGGUAN LIVER DI RS PUSAT INFEKSI
PROF DR SULIANTI SAROSO**

**Hastutik Cairn Brisbane¹, Abdul Rahem², Anita Purnamayanti^{3*},
Rosamarlina⁴, Adria Rusli⁴, Memy Aviatin⁵**

¹Program Studi Magister Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

²Departemen Farmasi Praktis, Fakultas Farmasi Universitas Airlangga

³Laboratorium Klinis Komunitas, Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

⁴UPF Paru RS Pusat Infeksi Prof. dr. Sulianti Saroso

⁵Instalasi Farmasi RS Pusat Infeksi Prof. dr. Sulianti Saroso

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

Artikel diterima: 2 Februari 2022; Disetujui: 1 Oktober 2022

DOI: <https://doi.org/10.36387/jiis.v7i2.880>

ABSTRAK

Wabah virus corona yang pertama kali berjangkit pada Desember 2019 di Wuhan, China, saat ini telah ditetapkan oleh World Health Organization (WHO) sebagai pandemi dan dikenal dengan Corona Virus Infection Disease 2019 (Covid-19). Penelitian ini bertujuan untuk mendeskripsikan profil terapi favipiravir pada subyekrawat inap COVID-19 sedang tanpa gangguan hati di RSUD Prof. dr. RS Pusat Infeksi Sulianti Saroso. Desain penelitian ini adalah penelitian observasional yang dilakukan secara retrospektif. Semua subyekdalam penelitian ini menerima dosis muatan favipiravir 2 kali sehari 1600 mg pada hari pertama, dan dua kali sehari 600 mg mulai hari ke-2 terapi. Hasil penelitian adalah 81 subyekrawat inap Covid-19 sedang tanpa riwayat atau saat ini sedang mengalami gangguan liver yang dirawat di rumah sakit pada periode Oktober 2020 - Juli 2021, yang terbanyak berjenis kelamin perempuan (56%). Cara masuk rumah sakit terbanyak adalah rujukan mandiri ke Prof. dr. Rumah Sakit Pusat Infeksi Sulianti Saroso (83%), rujukan pelayanan primer (Puskesmas) (12%), dan rumah sakit rujukan lainnya (5%). Tidak terdapat penyakit penyerta pada 74,1% subjek. Dari 25,9% subjek dengan penyakit penyerta, sebagian besar subyektenderita hipertensi (29%); hipertensi, dan penyakit kardiovaskular (17%). diabetes (12%); diabetes dan hipertensi (12%); asma (12). Tidak terdapat subjek yang mengalami peningkatan transaminase hati (ALT, AST), maupun ALP dan bilirubin total. Delapan puluh satu subyeksembuh (12%) dengan hasil tes PCR negatif atau membaik (88%) pada akhir terapi.

Kata kunci: Favipiravir, Covid-19 derajat sedang, Liver, Rawat inap

ABSTRACT

The outbreak of the corona virus which first contracted in December 2019 in Wuhan, China; Currently it has been designated by the World Health Organization (WHO) as a pandemic and is known as Corona Virus Infection

Disease 2019 (Covid-19). This study aimed to describe the profile of favipiravir therapy in moderate COVID-19 inpatients without liver impairment at Prof. dr. Sulianti Saroso Infection Center Hospital. The design of this study was an observational study conducted retrospectively. All the patients in this research were received favipiravir loading dose of 1600 mg bid on the first day, and 600 mg bid starting on the day-2 of therapy. The results of the research were 81 moderate Covid-19 inpatients without history or recent liver impairment who were hospitalized in the period October 2020 - July 2021 dominating by female gender (56%). Mode of hospital admission were self-referral to Prof. dr. Sulianti Saroso Infection Center Hospital (83%), primary care (Puskesmas) referral (12%), and other hospital referral (5%). There were no comorbidity in 74,1% of the subjects. Among 25,9% subjects with comorbidity, most of the patients suffered from hypertension (29%); hypertension, and cardiovascular disease (17%); diabetes (12%); diabetes and hypertension (12%); Asthma (12). None of the subjects experienced increased in liver transaminases (ALT, AST), nor ALP and total bilirubin. Eighty-one patients were either cured (12%) with negative PCR test results or improved (88%) at the end of the therapy.

Keywords: Favipiravir, Moderate Covid-19, Liver, Inpatients

PENDAHULUAN

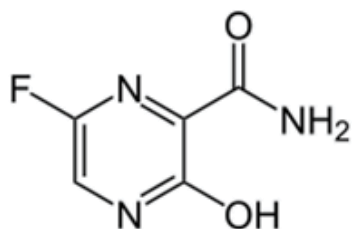
Corona virus disease 2019 (Covid-19) telah menjadi pandemi selama 2 tahun, penelitian untuk menyajikan bukti klinis terbaik untuk menentukan terapi Covid-19 yang paling efektif dan aman untuk subyek yang telah positif menderita Covid-19 derajat sedang pada subyek Indonesia masih terus dilakukan (GuGuo, Y. R. *et al.* 2020; WHO, 2020; Graselli G., *et.al*, 2020).

Favipiravir merupakan *prodrug* ribosilasi dan fosforilasi intraseluler menjadi bentuk aktif Favipiravir-ribofuranosil-5'-trifosfat (Favipiravir-RTF). Mekanisme kerjanya menghambat *RNA- dependent RNA*

polymerase (RdRp) virus, mengakibatkan hambatan transkripsi dan replikasi genom virus., Favipiravir relatif aman digunakan, karena manusia tidak memiliki RdRp (Drugbank,2020: Acosta PE, 2018; Furuta Y *et al* 2017; Dong L *et al*, 2020).

Favipiravir pertama kali ditemukan oleh Toyama Chemicals Co, Ltd di Jepang dan sedang dalam penelitian klinis untuk mengatasi kasus influenza yang resisten, pada saat pandemi Covid-19 melanda dunia pada tahun 2019 (Kementerian Kesehatan Jepang, 2020). Berdasarkan hasil studi, favipiravir mendapatkan ijin edar di China untuk

pengobatan Covid-19. Serta penelitian yang lain masih berlangsung dan Thailand terkait penggunaan favipiravir (Fehr AR and Perlman S,2015)



Gambar 1. Struktur Kimia Favipiravir (Drugbank, 2020)

METODE PENELITIAN

Penelitian observasional pada satu kelompok subyekrawat inap Covid-19 derajat sedang, tanpa riwayat dan tidak didiagnosis mengalami gangguan liver di RS rujukan Covid-19, yaitu RS Pusat Infeksi Sulianti Saroso di Jakarta selama bulan Oktober 2020 – Juli 2021. Arah pengambilan data penelitian secara retrospektif, menggunakan jenis data sekunder berdasarkan rekam medis, resep obat, dan *case report form* (CRF). Tiap subyek mendapatkan favipiravir dosis dua kali sehari 1600mg pada hari pertama dan selanjutnya pada hari kedua sampai dengan maksimal 10 hari mendapatkan dosis dua kali

sehari 600 mg secara per oral sesuai dengan Pedoman Tatalaksana Covid-19 Edisi 3 (PDPI, 2020). Data yang telah diolah kemudian dianalisis secara statistik deskriptif dengan membandingkan antara kondisi sebelum dengan setelah diberikan favipiravir (Notoatmodjo, S.,2018).

Penelitian ini memenuhi Deklarasi Helsinski (beserta perubahannya pada tahun 2013) tentang penelitian pada manusia dan telah mendapatkan Sertifikat Laik Etik Penelitian dari Komite Etik RS Pusat Infeksi Prof. dr. Sulianti Saroso dengan nomor: 34/XXXVIII.10/X/2021 tertanggal 14 Oktober 2021.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Favipiravir belum pernah dipasarkan di Jepang sebagai terapi Covid-19. Pada tahun 2020–2021 terdapat beberapa negara yang telah memberikan persetujuan sementara dan memberikan izin kepada industri farmasi untuk mengedarkan favipiravir sebagai obat terapi Covid-19 antara lain Rusia, India dan Turki (*Ivashchenko AA et al.2019; Russian Direct Investment Funds,2021;*

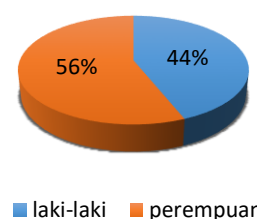
Ministry of Health Russian Federation, 2020; Reuters, 2020; 2021; Pharma S, 2021; News F, 2020; Bicer A, 2021). Berdasarkan sifat fisikokimia favipiravir sedikit larut air, dan mengalami metabolisme dalam jumlah besar pada liver melalui reaksi hidrosilasi terutama oleh aldehid oksidase, dan dalam jumlah kecil terhidrosilasi oleh xantin oksidase, sehingga menghasilkan metabolit tidak aktifnya yang diekskresikan oleh ginjal. Potensi toksisitas favipiravir adalah menyebabkan peningkatan enzim liver SGOT dan SGPT, maupun ALP dan bilirubin total; serta menyebabkan vakuolisasi pada sel liver (Drug Bank, 2020).

Selama periode perawatan inap seluruh subyek tidak mengalami peningkatan kadar serum ALT, AST, ALP, maupun bilirubin total, hingga subyek keluar dari RS (KRS). Hal ini sesuai dengan deskripsi yang dikeluarkan oleh Kementerian Kesehatan Jepang yang menyatakan potensi hepatot-oksitas favipiravir terjadi pada dosis toksik yang diberikan berulang selama 1 bulan pada tikus dan anjing, maupun selama

2 minggu pada monyet; (*Ministry of Health, Labour, and Welfare, 2014*).

Data demografi subyek penelitian berdasarkan usia dan jenis kelamin disajikan dalam bentuk tabel dan diagram.

Jenis Kelamin



Gambar 2. Presentase Jenis Kelamin

Menurut Dabbous HM *et al* usia subyek antara 19 – 53 tahun dengan jenis kelamin perempuan (54%) dan laki-laki (46%) sebanding dengan hasil penelitian ini (Gambar 2).

Menurut Wenham (2020) jenis kelamin terbukti menjadi faktor resiko mortalitas pada pasien covid-19 dibandingkan dengan perempuan karena adanya perbedaan mendasar yaitu pola hidup serta prevalensi merokok.

Berdasarkan klasifikasi usia *Center of Disease Control and Prevention* (CDC) usia subyek antara 17 tahun sampai dengan 84 tahun dengan terbanyak antara usia 30-64

tahun yaitu 62 (76,55%) subyek yang dapat dilihat pada tabel 1. Penularan pada covid-19 tidak ada batas usianya, semua rentan terinfeksi covid-19, tetapi semakin bertambahnya usia seseorang maka resiko terinfeksi semakin besar karena sistem kekebalan tubuh atau imunnya semakin menurun.

Tabel 1. Klasifikasi Usia

Usia (tahun)	Jumlah Pasien	Persentase (%)
0-17	1	1,23
18-29	10	12,35
30-64	62	76,55
65-74	5	6,17
75-84	3	3,70
Total	81	100

Menurut Menteri Kesehatan (2020) ,lansia dan orang dengan penyakit penyerta atau komornid memiliki risiko yang lebih tinggi untuk tertular COVID-19. Faktor pemicu tersebut yaitu sistem imun pada lansia dan orang dengan penyakit komorbid yang mengalami penurunan imun, sehingga dapat meningkatkan risiko penularan COVID-19 serta memperparah kondisi pasien yang berdampak pada lama terapi yang diberikan kepada lansia dan orang dengan penyakit komorbid.

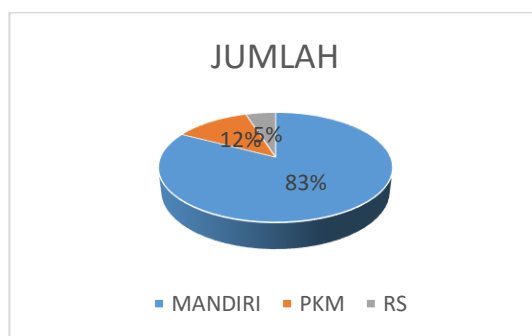
Tabel 2. Penyakit Penyerta (Komorbid)

Komorbid	Jumlah	Persentase
Asma	2	9,52
DM	2	9,52
DM + HT	2	9,52
GERD + ARITMIA	1	4,76
HT	5	23,81
HT + CVD	3	14,29
HT ST 2+ B20	1	4,76
ISPA	1	4,76
Total	21	100

Subyek penelitian dengan komorbid sebesar 25,9% (21/81 subyek). Dari total 21 subyek terbanyak dengan komorbid hipertensi (23,81%), selanjutnya hipertensi dan CVD 5 subyek (14,29%), asma, diabetes, diabetes dan hipertensi masing-masing 2 subyek (9,52%) dan yang terendah masing-masing 1 subyek adalah dengan diagnosis GERD, aritmia, ISPA, dan hipertensi stage 2B20 (ODHA) pada awal masuk RS (MRS). Data tentang komorbid tercantum pada tabel 2.

Studi kohort di Cina menemukan bahwa komorbid yang terbanyak pada subyek Covid-19 adalah Hipertensi (15,8%), penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular (11,7%), dan diabetes (9,4%) (Zhou F *et al.*, 2020) . sedangkan menurut Huang *et al* (2020) dari total 41

subyek yang positif Covid-19 memiliki komorbid berupa hipertensi (15%), kardiovaskular (15%) dan diabetes melitus (20%).



Gambar 4. Status Perujukan Subyek Saat MRS

Sebagian besar (83%) subyek datang ke Rumah Sakit Pusat Infeksi Prof Dr. Sulianti Suroso (RSPI Prof dr. Sulianti Suroso) sebagai Pusat Rujukan Covid-19 atas inisiatif sendiri, hal ini menunjukkan kesadaran akan hidup sehat dan ikut berkontribusi menurunkan angka penderita Covid-19.

Subyek menjalani rawat inap terbanyak 6-7 hari. Penelitian Chen, *et al.*, (2020) yang membandingkan favipiravir (116 pasien) vs umifenovir (120 pasien) menunjukkan bahwa laju kesembuhan dalam 7 hari pada kelompok pasien yang diberi favipiravir lebih tinggi, namun tidak signifikan (61% vs 52%; $p=0,14$). Laju kesembuhan dalam 7 hari pada

kelompok pasien pneumonia sedang yang diberi favipiravir lebih tinggi (71% vs 56%; $p=0,02$). Hal yang sama juga terjadi pada kelompok pasien pneumonia berat (6% vs 0%). Durasi penurunan demam dan batuk lebih pendek pada kelompok pasien yang diberi favipiravir ($p<0,0001$) Subyek Keluar Rumah Sakit (KRS) dalam keadaan sembuh dan membaik. Sembuh adalah saat hasil *Swab PCR* negatif dan tidak ada gejala Covid-19, sedangkan yang membaik yaitu ketika hasil *Swab PCR* positif tetapi sudah tidak ada gejala lagi.

Tabel 3. Lama Rawat Inap

Hari	Jumlah	Persentase %
2	1	1,2
3	6	7,4
4	2	2,4
5	10	12,3
6	15	18,3
7	15	18,3
8	10	12,2
9	6	7,4
10	8	9,8
11	5	6,1
13	1	1,2
14	2	2,4
Total	81	100,0

Tabel 4. Kondisi KRS Pasien

Kondisi KRS	Jumlah
Sembuh	10
Membaik	71
Total	81

KESIMPULAN

Subyek Covid-19 terbanyak perempuan (56%), usia produktif,

komorbid hipertensi (29%), datang ke rumah sakit secara mandiri, lama rawat inap antara 6-7 hari, tanpa perburukan fungsi liver dan KRS dengan kondisi membaik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Direktur Rumah Sakit Pusat Infeksi Prof dr. Sulianti Suroso yang telah memfasilitasi penelitian. Terima kasih kepada Dokter dan Apoteker atas bantuan dalam penelitian ini. Terima kasih kepada Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Universitas Surabaya beserta staf yang telah mendukung pembiayaan selama penelitian hingga selesai.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. Favipiravir. Drugbank. Tersedia dari <https://drugbank.ca-drugs-DB12466>
- Acosta PE. Antiviral Agents (Nonretroviral). In: Brunton LL, Danfan RH, Knollmann BJ, editors. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics 13th ed.* New York: McGraw-Hill Company. 2018.p.1105-16.
- Bicer A. Turkey develops domestic drug synthesis against virus Related news Turkey denies claim of UK. Published 2021. Accessed July 31, 2021.
- Bosaeed M, Alharbi A, Hussein M, et al. *Multicentre randomised double-blinded placebo-controlled trial of favipiravir in adults with mild COVID-19.* BMJ Open. 2021;11(4).
- Badan POM. *Fact Sheet for Health Care Providers EUA of Favipiravir for Treatment Of COVID19 Patients.* Published 2020.
- Chen, C., Zhang, Y., Huang, J., Yin, P., Cheng, Z., & Wu, J. (n.d.). & Wang, X.(2020). Favipiravir versus Arbidol for Covid-19: A Randomized Clinical Trial. *MedRxiv.*
- COVID-19 Provisional Counts - Weekly Updates by *Select Demographic and Geographic Characteristics* [Internet]. [dikutip 31 Januari 2022].
- Dabbous HM, Abd-Elsalam S, El-Sayed MH, Sherief AF, Ebeid FFS, El Ghafar MSA, et al. *Efficacy of favipiravir in COVID-19 treatment: a multi-center randomized study.* Arch Virol. 2021 Mar;166(3):949-954
- Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020;14(1):58-60.
- Fehr AR and Perlman S. Coronaviruses: *An Overview of Their Replication and Pathogenesis.* Methods Mol Biol. 2015; 1282:1-23.
- Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA

- polymerase. *Proc Japan Acad Ser B*. 2017;93(7):449-463.
- Fujifilm Toyama Chemical. *Fujifilm announces the Start of a New Phase III Clinical Trial of Anti-influenza Drug Avigan® Tablet in Japan, Targeting COVID-19 Patients*. Accessed July 29,2021.
- Graselli G., et.al. *Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICU Softhe Lombardy Region, Italy*. *Journal of American Medical Association*, 2020;E1-8, DOI:10.1001/jama.2020.5394
- GuGuo, Y. R. et al. (2020) ‘*The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status*’, *Military Medical Research*.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.H.
- Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova N V, et al. *AVIFAVIR for Treatment of Patients With Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial*. *Clin Infect Dis*. 2021;73(3):531-534.
- Kemenkes RI. (2020). *Agustus 2020 PEDOMAN TATALAKSANA COVID-19* (Edisi kedua).
- Kemenkes RI (2021). *COVID-19 INDONESIA Per 16 Mei 2021. INFEKSI EMERGING*. Media Informasi Resmi Terkini Penyakit Infeksi Emerging. Diakses pada [https://infeksiemerging.kemkes.go.id/ dashboard/covid-19](https://infeksiemerging.kemkes.go.id/dashboard/covid-19).
- Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari N, Angus DC, Arabi YM, et al. *A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research*. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(8):e192–7.
- Menteri Kesehatan Republik Indonesia, (2020). *Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/413/2020 148 Volume 8, Nomor 2 (2021) Jurnal Pharmascience tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID- 19)*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Ministry of Health, Labour, and Welfare – Japan. *Report on the Deliberation Results*; 2014.
- Ministry of Health Russian Federation. *Safety of Use Medicinal Product CORONAVIR (INN-Favipiravir)*.; 2020.
- News F. Dr . Reddy ’ s Laboratories announces the launch of AVIGAN ® (Favipiravir) in India. Published 2020. Accessed July 31, 2021.
- Notoatmodjo, S. (2018). *Metodologi Penelitian Kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta
- Pharma S. India’s Lupin to sell generic COVID-19 drug favipiravir. Published online 2021:8-9.

- PRINCIPLE Trial. *Favipiravir to be investigated as a possible COVID-19 treatment for at-home recovery in the PRINCIPLE trial*. Accessed July 29, 2021.
- Reuters. Sun Pharma latest to sell COVID-19 drug favipiravir in India. Published 2020. Accessed July 31, 2021.
- Russian Direct Investment Funds. Russian Ministry of Health approves the first COVID-19 drug Avifavir produced by JV of RDIF and ChemRar. Published 2020. Accessed July 31, 2021. https://rdif.ru/Eng_fullNews/5220/
- Reuters. India's Hetero wins approval to sell COVID-19 drug favipiravir. Published 2020.
- Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020:1-8
- Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. *Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis*. *Aging* (Albany NY). 2020;12(7):6049-57
- Wenham, C., Smith, J., & Morgan, R. (2020). COVID-19: the Gendered Impacts of the Outbreak. In *The Lancet* (Vol. 395, Issue 10227, pp. 846–848).
- WHO. (2020). *Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it*.
- WHO. *Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19)*. Events as they happen. 2020
- Wu Z, McGoogan JM. *Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020. p. 1239–4
- YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status. *Military Medical Research*. 2020.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.