

Original Article

Pengaruh Favipiravir dan Remdesivir Pada Pasien Covid-19 dengan Komorbid Penyakit Kardiovaskular & Hipertensi Terhadap Luaran Klinis Di RSUP Fatmawati Jakarta

Effect of Favipiravir and Remdesivir on Covid-19 Patients with Comorbid Cardiovascular Disease & Hypertension on Clinical Outcomes at Fatmawati Hospital, Jakarta

Muhammad Nasarah, Hesty Utami R, Yati Sumiyati, Ahmad Subhan

¹ Program Magister Ilmu Kefarmasian, Universitas Pancasila, Indonesia
(email penulis korespondensi, apoteker.nasar@gmail.com)

ABSTRAK

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis dan mengevaluasi hubungan antivirus favipiravir dan remdesivir pada pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi terhadap luaran klinis di RSUP Fatmawati Jakarta. Jenis penelitian ini adalah penelitian deskriptif analitik menggunakan data retrospektif dengan desain potong lintang (cross sectional) dan pengambilan data sekunder berupa catatan rekam medis pasien periode bulan Januari-Juli 2021. Analisis hubungan antivirus pada pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi terhadap luaran klinis dan lama perawatan menggunakan uji statistik Chi Square. Profil demografi pasien COVID-19 usia terbanyak adalah usia 55-64 tahun (43,3%), jenis kelamin adalah jenis kelamin perempuan (51,65%) dan derajat keparah gejala adalah ringan/ sedang (75,0%). karakteristik klinik terbanyak pasien saat masuk rumah sakit mengalami batuk (72,0%), demam (63,65%). Tidak terdapat hubungan bermakna antara antivirus (favipiravir dan remdesivir) terhadap luaran klinis pada pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi. Kemudian, terdapat hubungan bermakna antara antivirus (favipiravir dan remdesivir) terhadap lama rawat pada pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi.

Kata kunci : COVID-19, Demografi, Karakteristik Klinik, Komorbid, Antivirus, Luaran Klinis, Lama Rawat

ABSTRACT

The purpose of this study was to analyze and evaluate the relationship between antiviral favipiravir and remdesivir in COVID-19 patients with comorbid cardiovascular disease and hypertension on clinical outcomes at Fatmawati Hospital Jakarta. This type of research is an analytical descriptive study using retrospective data with a cross-sectional design and secondary data collection in the form of patient medical records for the period January-July 2021. Analysis of the relationship between antivirals in COVID-19 patients with comorbid cardiovascular disease and hypertension on outcomes clinical and length of treatment using Chi Square statistical test. The demographic profile of COVID-19 patients was 55-64 years old (43.3%), gender was female (51.65%) and the severity of symptoms was mild/moderate (75.0%). most of the clinical characteristics of patients on admission to the hospital had cough (72.0%), fever (63.65%). There was no significant relationship between antivirals (favipiravir and remdesivir) on clinical outcomes in COVID-19 patients with comorbid cardiovascular disease and hypertension. Then, there was a significant relationship between antivirals (favipiravir and remdesivir) on length of stay in COVID-19 patients with comorbid cardiovascular disease and hypertension.

Keywords : COVID-19, Demographics, Clinical characteristics, Comorbid, Antiviral, Clinical outcome, Length of stay

<https://doi.org/10.33860/jik.v16i3.1613>



PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular adalah penyakit yang berkaitan dengan jantung dan pembuluh darah meliputi penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskular, penyakit arteri perifer, penyakit jantung rematik, penyakit jantung bawaan, trombosis vena dalam dan emboli pulmonal. Pasien dengan riwayat penyakit kardiovaskular merupakan komorbid umum pada COVID-19. Sedangkan hipertensi adalah peningkatan tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg dan diastolik lebih dari 90 mmHg pada dua kali pengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan tenang atau cukup istirahat. Hipertensi juga merupakan penyakit penyerta yang banyak ditemukan yaitu sekitar 15%^{1,2,3}.

Penelitian kohort 191 pasien COVID-19 di Wuhan, ditemukan komorbid 48% dan meninggal 67%. Komorbid hipertensi 30% (48% meninggal), dan penyakit kardiovaskular 8% (13% Meninggal). Penelitian lain 138 pasien COVID-19 yang dirawat inap, prevalensi komorbid 46%. Studi kohort 1099 pasien di China menemukan bahwa memiliki penyakit komorbid 24% (58% meninggal). Komorbid hipertensi 15% (36% meninggal) dan penyakit jantung koroner 2,5% (9% meninggal). Data dari komisi kesehatan nasional China menunjukkan bahwa pasien yang didiagnosa COVID-19 memiliki komorbid hipertensi 35% dan 17% penyakit jantung koroner (5,6,7). Laporan dari Komisi Kesehatan Nasional Cina bahwa hampir 12% pasien kardiovaskular diketahui mengalami peningkatan kadar troponin I serta serangan jantung selama rawat inap. Selain Peningkatan troponin I, biomarker inflamasi lainnya seperti D-dimer, feritin, interleukin-6 dan dehidrogenasi laktat juga mengalami peningkatan. Mekanisme keterkaitan antara penyakit kardiovaskular pada COVID-19 masih dalam penelitian, salah satu mekanisme potensial adalah keterlibatan miokard langsung yang di mediasi oleh ACE2^{4,5,6}.

Beberapa obat antivirus yang digunakan sebagai terapi pengobatan emergency COVID-19 di Indonesia yaitu favipiravir dan remdesivir. Favipiravir dipelajari di Cina dan negara lainnya sebagai pengobatan eksperimental COVID-19 dan menunjukkan hasil positif, termasuk pengurangan angka infeksi COVID-19. Sedangkan remdesivir merupakan obat yang disetujui oleh FDA sebagai obat terapi COVID-19 pada pasien

rawat inap dewasa dan pediatrik⁷.

Favipiravir banyak digunakan di beberapa negara dan memiliki khasiat yang aman, tetapi ada kekhawatiran tentang efeknya pada interval QTc. Perpanjangan QTc terjadi pada pengobatan pasien infeksi virus Ebola. Namun dosis favipiravir yang diberikan kepada pasien infeksi virus Ebola jauh lebih tinggi dibandingkan kepada pasien COVID-19. Perpanjangan interval QTc kemungkinan disebabkan oleh sepsis, kelainan elektrolit, dosis yang lebih tinggi serta penggunaan favipiravir yang lebih lama^{8,9}.

Kasus COVID-19 di Indonesia semakin hari semakin meningkat, baik yang terkonfirmasi positif ataupun yang meninggal dunia. COVID-19 adalah penyakit jenis baru dan menyerang seluruh dunia mulai tahun 2019 sampai dengan saat ini. Data juga menunjukkan bahwa banyak pasien COVID-19 yang sembuh, namun banyak juga penambahan kasus terus dilaporkan. Penyakit kardiovaskular menjadi penyebab kematian nomor satu di Indonesia. Penyakit kardiovaskular dan hipertensi merupakan komorbid yang paling banyak ditemukan pada pasien COVID-19 yang masih di rawat inap maupun pasien yang meninggal dunia.

Favipiravir dan remdesivir merupakan suatu obat antivirus yang bekerja dengan cara menghambat secara selektif RNA *dependent* RNA *polymerase* dari virus, sehingga menghambat replikasi virus melalui terminasi prematur transkripsi RNA. Favipiravir dan remdesivir diidentifikasi beberapa negara lainnya sebagai pengobatan eksperimental COVID-19 dan kedua obat ini menunjukkan hasil positif, termasuk pengurangan angka kematian, lama rawat inap pasien yang sudah terinfeksi COVID-19 serta dapat mengurangi pasien yang belum terinfeksi COVID-19.

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh antivirus favipiravir dan remdesivir pada pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi terhadap luaran klinis di RSUP Fatmawati Jakarta.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik menggunakan data retrospektif dengan desain cross sectional. Data yang digunakan pada penelitian ini adalah data sekunder berupa rekam medis pasien COVID-19 yang di rawat inap di RSUP

Fatmawati Jakarta periode bulan Januari - Juli 2021.

Populasi penelitian ini adalah data rekam medis pasien rawat inap yang terdiagnosa COVID-19 dengan komorbid kardiovaskular dan hipertensi periode Januari - Juli 2021. Cara pemilihan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan dalam penelitian sehingga jumlah sampel tersebut dipenuhi sesuai dengan jumlah sampel yang dibutuhkan.

Kriteria inklusi: 1. Pasien dewasa ≥ 18 tahun; 2. Pasien rawat inap yang terdiagnosa COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular, hipertensi dan atau diabetes); 3. Pasien rawat inap yang terdiagnosa COVID-19 yang mendapatkan pengobatan dengan favipiravir dan remdesivir. Kriteria eksklusi yaitu pasien rawat inap terdiagnosa COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular, hipertensi dan atau diabetes yang catatan medis tidak lengkap (terkait catatan data pasien, diagnosa, data penggunaan obat, dan tanda-tanda vital). Jumlah sampel minimal yang dibutuhkan pada penelitian ini sebesar 296 sampel (digenapkan menjadi 300 sampel).

Variabel penelitian demografis pasien yaitu umur, jenis kelamin. Variabel karakteristik klinis yaitu Gejala saat masuk rumah sakit (1. Demam (temperatur $> 37^{\circ}\text{C}$; 2. Batuk; 3. Mual atau muntah), Derajat Keparahan (1. Ringan/sedang; 2. Berat). Variabel profil pengobatan yaitu Regimen obat komorbid, Penggunaan antivirus pada pasien rawat inap COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi. Variabel outcome klinis yaitu Luaran klinis (1. Sembuh (PCR negatif) yaitu pasien sudah mengalami perbaikan klinis dan diijinkan pulang oleh DPJP dengan hasil PCR sudah negative; 2. Sembuh (PCR positif) yaitu pasien yang sudah mengalami perbaikan klinis dan di iijinkan pulang oleh DPJP dengan hasil PCR masih positif; 3. Meninggal), Length of stay (LOS) (1. ≤ 14 hari; 2. ≥ 14 hari).

Data didapatkan dari data sekunder berupa data rekam medis pasien COVID-19 yang dirawat inap dengan komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi. Data dikumpulkan dengan formulir pengumpulan

data, antara lain demografi, diagnosis, data klinis dan profil pengobatan selama perawatan. Data yang diambil adalah sejak pasien masuk dan terdiagnosa COVID-19 yang di rawat inap dengan komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi sampai pasien pulang atau meninggal.

Analisis yang digunakan adalah dengan menggunakan uji Chi-Square yang digunakan untuk skala pengukuran kategorikal (nominal atau ordinal).

Penelitian ini telah lolos kaji etik dengan Nomor Ket-909/UN2.F1/ETIK/PPM/00.02/2021 dari Komite Etik Penelitian Kesehatan FKUI RSCM Jakarta.

HASIL

Tabel 1 menunjukkan bahwa, usia pasien yang terinfeksi COVID-19 yang diberikan terapi favipiravir paling banyak adalah usia 55-64 tahun sebanyak 59 pasien (39,3%), kemudian usia di atas 65 tahun 54 pasien (36,0%), usia 35-44 tahun 24 pasien (16,7%) dan usia 45-54 tahun 12 pasien (8,0%). Sedangkan pasien COVID-19 yang diberikan terapi remdesivir usia terbanyak adalah usia 55-64 tahun 71 pasien (47,3%), kemudian usia diatas 65 tahun 40 pasien (26,7%) dan usia 45-54 tahun 34 pasien (22,7%).

Berdasarkan jenis kelamin pada pasien yang diberikan favipiravir laki-laki sebanyak 70 pasien (46,7%) dan perempuan 80 pasien (53,3%). Sedangkan pada pasien yang diberikan terapi remdesivir laki-laki sebanyak 75 pasien (50,0%) dan perempuan sebanyak 75 pasien (50,0%). Keparahan gejala pasien yang terkonfirmasi COVID 19, pada pasien yang diberikan terapi favipiravir dengan gejala tidak berat (ringan/sedang) sebanyak 123 pasien (82,0%) dan gejala berat 27 pasien (18,0%). Sedangkan pasien yang diberikan terapi remdesivir dengan gejala tidak berat (ringan/sedang) sebanyak 102 pasien (68,0%) dan gejala berat 48 pasien (32,0%). Hasil ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien yang terkonfirmasi COVID-19 banyak mengalami gejala ringan/sedang dibandingkan gejala berat.

Tabel 1 Data demografi pasien favipiravir dan remdesivir

| Variabel | Favipiravir | | Remdesivir | |
|--------------------------|-------------|------|------------|------|
| | n | % | n | % |
| Usia | | | | |
| 18-24 tahun | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 |
| 25-34 tahun | 1 | 0,7 | 1 | 0,7 |
| 35-44 tahun | 24 | 16,7 | 4 | 2,7 |
| 45-54 tahun | 12 | 8,0 | 34 | 22,7 |
| 55-64 tahun | 59 | 39,3 | 71 | 47,3 |
| ≥ 65 tahun | 54 | 36,0 | 40 | 26,7 |
| Jenis kelamin | | | | |
| Laki-laki | 70 | 46,7 | 75 | 50,0 |
| Perempuan | 80 | 53,3 | 75 | 50,0 |
| Derajat keparahan | | | | |
| ringan/sedang | 123 | 82,0 | 102 | 68,0 |
| Berat | 27 | 18,0 | 48 | 32,0 |

Tabel 2 Karakteristik klinik pada pasien favipiravir dan remdesivir

| Variabel | Favipiravir | | Remdesivir | |
|-------------------|-------------|------|------------|------|
| | n | % | n | % |
| Batuk | 107 | 23,8 | 109 | 25,2 |
| Demam | 99 | 22,0 | 92 | 21,3 |
| Sesak | 92 | 20,4 | 96 | 22,2 |
| Mual | 49 | 10,9 | 37 | 8,6 |
| Sakit tenggorokan | 36 | 8,0 | 27 | 6,3 |
| Pusing | 30 | 6,7 | 30 | 6,9 |
| Pilek | 16 | 3,6 | 20 | 4,6 |
| Diare | 11 | 2,4 | 7 | 1,6 |
| Anosmia | 10 | 2,2 | 14 | 3,2 |

Tabel 2 menunjukkan bahwa karakteristik klinis pasien yang terkonfirmasi COVID-19 pada saat masuk rumah sakit. Pada pasien yang diberikan terapi favipiravir gejala klinis dialami pasien terbanyak yaitu batuk 107 pasien (23,8%), demam 99 pasien (22,0%), sesak 92 pasien (20,4%), mual 49 pasien (10,9%), sakit tenggorokan 36 pasien (8,0%), pusing 30 pasien (6,7%), pilek 16 pasien (3,6%), diare 11 pasien (2,4%) dan anosmia atau kehilangan indra penciuman 10 pasien (2,2%). Sedangkan pasien yang diberikan terapi remdesivir gejala klinis yang terbanyak yaitu batuk 109 pasien (25,2%), demam 92 pasien (21,3%), sesak 96 pasien (22,2%), mual 37 pasien (8,6%), sakit tenggorokan 27 pasien (6,3%), pusing 30 pasien (6,9%), pilek 20 pasien (4,6%), diare 7 pasien (1,6%) dan anosmia atau kehilangan indra penciuman 14 pasien (3,2%). Dari hasil ini menunjukkan bahwa gejala yang paling banyak dialami

pasien COVID-19 yaitu batuk dan demam.

Tabel 3 hasil menunjukkan bahwa luaran klinis sembuh (PCR Negatif) pada kelompok favipiravir lebih kecil dibandingkan dengan kelompok remdesivir yaitu sebesar (17,3%) versus (21,3%), luaran klinis sembuh (PCR Positif) pada kelompok favipiravir lebih besar dibandingkan dengan kelompok remdesivir yaitu sebesar (70,0%) versus (54,7%) dan luaran klinis meninggal pada kelompok favipiravir lebih kecil dibandingkan dengan kelompok remdesivir yaitu sebesar (12,7%) versus (24,0%) dengan nilai signifikansi $p = 0,013$, nilai ini lebih kecil dari 0,05. Hal ini menunjukkan bahwa hubungan antara antivirus terhadap luaran klinis secara statistik signifikan. Artinya terdapat hubungan antara antivirus terhadap luaran klinis pada pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi.

Tabel 3 Hubungan antivirus terhadap luaran klinis pada pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi

| Antivirus | Luaran Klinis | | | N = 300 P |
|-----------------------|----------------------|----------------------|---------------|--------------|
| | Sembuh (PCR Negatif) | Sembuh (PCR Positif) | Meninggal | |
| Favipiravir (n = 150) | 26 (17,3%) | 105 (70,0%) | 19 (12,7%) | 0,013 |
| Remdesivir (n = 150) | 32 (21,3%) | 82 (54,7%) | 36 (24,0%) | |
| Total | 58 | 187 | 55 | |

Tabel 4 Hubungan antivirus terhadap luaran klinis pada pasien gejala ringan/sedang dan berat

| Antivirus | Luaran Klinis | | | N = 300 P |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------|--------------|
| | Sembuh (PCR Negatif) | Sembuh (PCR Positif) | Meninggal | |
| Pasien gejala ringan/sedang | | | | |
| Favipiravir (n = 123) | 23 (18,7%) | 91 (74,0%) | 9 (7,3%) | 0,323 |
| Remdesivir (n = 102) | 27 (26,5%) | 70 (68,6%) | 5 (4,9%) | |
| Total | 50 | 162 | 14 | |
| Pasien gejala berat | | | | |
| Favipiravir (n= 27) | 3 (11,1%) | 14 (51,9%) | 10 (37,0%) | 0,080 |
| Remdesivir (n=48) | 5 (10,4%) | 13 (27,1%) | 30 (62,5%) | |
| Total | 8 | 27 | 40 | |

Tabel 4 hasil menunjukkan bahwa luaran klinis sembuh (PCR Negatif) pada pasien gejala ringan/sedang kelompok favipiravir lebih kecil dibandingkan dengan kelompok remdesivir yaitu sebesar (18,7%) versus (26,5%), luaran klinis sembuh (PCR Positif) pada pasien gejala ringan/sedang kelompok favipiravir lebih besar dibandingkan dengan kelompok remdesivir yaitu sebesar (74,0%) versus (68,6%) dan luaran klinis meninggal pada pasien gejala ringan/sedang kelompok favipiravir lebih besar dibandingkan dengan kelompok remdesivir yaitu sebesar (7,3%) versus (4,9%) dengan nilai signifikansi p 0,323, nilai ini lebih besar dari 0,05. Hal ini menunjukkan bahwa hubungan antivirus terhadap luaran klinis secara statistik tidak signifikan. Artinya tidak terdapat hubungan antara antivirus terhadap luaran klinis pada pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi yang bergejala

ringan/sedang.

Luaran klinis sembuh (PCR Negatif) pada pasien gejala berat kelompok favipiravir lebih besar dibandingkan dengan kelompok remdesivir yaitu sebesar (11,1%) versus (10,4%), luaran klinis sembuh (PCR Positif) pada pasien gejala berat kelompok favipiravir lebih besar dibandingkan dengan kelompok remdesivir yaitu sebesar (51,9%) versus (27,1%) dan luaran klinis meninggal pada gejala berat kelompok favipiravir lebih kecil dibandingkan dengan kelompok remdesivir yaitu sebesar (37,0%) versus (62,5%) dengan nilai signifikansi p 0,080, nilai ini lebih besar dari 0,05. Hal ini menunjukkan bahwa hubungan antivirus terhadap luaran klinis secara statistik tidak signifikan. Artinya tidak terdapat hubungan antara antivirus terhadap luaran klinis pada pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi yang gejala berat.

Tabel 5 Hubungan antivirus terhadap lama rawat pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi.

| Antivirus | Lama Rawat | | N =300 P |
|-----------------------|----------------|---------------|--------------|
| | ≤ 14 hari | ≥ 14 hari | |
| Favipiravir (n = 150) | 106 (70,7%) | 44 (29,3%) | 0,088 |
| Remdesivir (n = 150) | 92 (61,3%) | 58 (38,7%) | |
| Total | 198 | 102 | |

Tabel 5 hasil menunjukkan bahwa lama rawat ≤ 14 hari pada kelompok favipiravir lebih besar dibandingkan dengan kelompok remdesivir yaitu sebesar (70,7%) versus (61,3%) sedangkan lama rawat ≥ 14 hari pada kelompok favipiravir lebih kecil dibandingkan dengan kelompok remdesivir yaitu sebesar (29,3%) versus (38,7%) dengan

nilai signifikansi p 0,088, nilai ini lebih besar dari 0,05. Hal ini menunjukkan bahwa hubungan antivirus terhadap lama rawat secara statistik tidak signifikan. Artinya tidak terdapat hubungan antara antivirus terhadap lama rawat pada pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi.

Tabel 6 Hubungan antivirus terhadap lama rawat pada pasien gejala ringan/sedang dan berat

| Antivirus | Lama Rawat | | N =300 P |
|------------------------------------|---------------|---------------|--------------|
| | ≤ 14 hari | ≥ 14 hari | |
| Pasien gejala ringan/sedang | | | |
| Favipiravir (n = 123) | 96 (78,0%) | 27 (22,0%) | 0,001 |
| Remdesivir (n = 102) | 58 (56,9%) | 44 (43,1%) | |
| Total | 154 | 71 | |
| Pasien gejala berat | | | |
| Favipiravir (n = 27) | 10 (37,0%) | 17 (63,0%) | 0,004 |
| Remdesivir (n = 48) | 34 (70,8%) | 14 (29,2%) | |
| Total | 44 | 31 | |

Tabel 6 hasil menunjukkan bahwa lama rawat ≤ 14 hari pada pasien gejala ringan/sedang kelompok favipiravir lebih besar dibandingkan dengan kelompok remdesivir yaitu sebesar (78,0%) versus (56,9%) sedangkan lama rawat ≥ 14 hari pada kelompok favipiravir lebih kecil dibandingkan dengan kelompok remdesivir yaitu sebesar (22,0%) versus (43,1%) dengan nilai signifikansi p 0,001, nilai ini lebih kecil dari 0,05. Hal ini menunjukkan bahwa hubungan antivirus terhadap lama rawat pada pasien dengan gejala ringan/sedang secara statistik signifikan. Artinya terdapat hubungan antara antivirus terhadap lama rawat pada pasien COVID-19 gejala ringan/sedang. Lama rawat ≤ 14 hari pada pasien gejala berat kelompok remdesivir lebih besar dibandingkan dengan kelompok favipiravir yaitu sebesar (70,8%) versus (37,0%) sedangkan lama rawat ≥ 14 hari pada kelompok favipiravir lebih besar

dibandingkan dengan kelompok remdesivir yaitu sebesar (63,0%) versus (29,2%) dengan nilai signifikansi p 0,004, nilai ini lebih kecil dari 0,05. Hal ini menunjukkan bahwa hubungan antivirus terhadap lama rawat pada pasien dengan gejala berat secara statistik signifikan. Artinya terdapat hubungan antara antivirus terhadap lama rawat pada pasien COVID-19 gejala berat.

PEMBAHASAN

Demografi dan Karakteristik Klinik

Hasil penelitian menunjukkan bahwa usia terbanyak pasien yang terkonfirmasi COVID-19 adalah usia 55-64 tahun. Usia tersebut merupakan usia dimana tubuh akan mengalami berbagai penurunan fungsi-fungsi organ serta sistem imun sebagai pelindung tubuh pun berkurang, sehingga usia diatas 54 tahun lebih rentan terpaparnya virus COVID-19 lebih besar. Kemudian, data dari

Kemertian Kesehatan menyebutkan bahwa perempuan lebih banyak terkonfirmasi COVID-19 dibandingkan dengan laki-laki yaitu 50,4% versus 47,6%. WHO juga menyebutkan distribusi infeksi pada laki-laki dan perempuan hampir sama yaitu pada laki-laki sebesar 51% dan pada perempuan sekitar 47%¹⁰.

Karakteristik klinis pasien yang diberikan terapi favipiravir terbanyak yaitu batuk 23,8%, demam 22,0%. Sedangkan pasien yang diberikan terapi remdesivir gejala klinis terbanyak yaitu batuk 25,2%, demam 21,3%. Dari hasil ini menunjukkan bahwa gejala yang paling banyak dialami pasien COVID-19 yaitu batuk dan demam. Secara klinik infeksi COVID-19 dapat menimbulkan gejala mulai dari gejala ringan, gejala sedang dan gejala berat. Gejala klinis yang sering ditemukan pada pasien adalah demam, batuk dan sesak nafas. Hasil studi lain juga didapatkan bahwa gejala klinis yang paling banyak dialami pasien yang terpapar SARS-CoV-2 adalah demam dan batuk^{11,12}.

Batuk merupakan upaya pertahanan paru terhadap berbagai rangsangan yang ada dan refleksi fisiologis yang melindungi paru dari trauma mekanik, kimia dan suhu. Batuk menjadi patologis bila dirasakan sebagai gangguan. Batuk seperti itu sering merupakan tanda suatu penyakit di dalam atau di luar paru dan kadang berupa gejala awal dari suatu penyakit. Virus COVID-19 berikatan dengan reseptor ACE2 menyebabkan inflamasi pada paru. Inflamasi tersebut seringkali menimbulkan hiperplasia pada sel mukosa dan obstruksi jalan nafas sehingga menyebabkan batuk terus menerus. Begitu pula dengan demam merupakan respon fisiologis normal dalam tubuh dikarenakan adanya perubahan set point pada pengaturan suhu di hipotalamus. Perubahan set point ini terjadi karena ikatan virus SARS-CoV-2 dengan reseptor ACE 2 menginduksi sitokin untuk mengeluarkan TNF α , IFN- γ , IL 1, IL 4, IL 6 pada kadar yang tepat akan mengaktifkan imunitas seluler dan imunitas non spesifik^{26,27,28}.

Profil Pengobatan Pasien

Tatalaksana hipertensi pada pasien dengan penyakit jantung dan pembuluh darah ditujukan pada pencegahan kematian, infark miokard, stroke, pengurangan frekuensi dan durasi iskemia miokard dan memperbaiki tanda dan gejala. Target tekanan darah yang

telah banyak direkomendasikan oleh berbagai studi pada pasien hipertensi dengan penyakit jantung dan pembuluh darah adalah tekanan darah sistolik < 140 mmHg dan atau tekanan darah diastolik < 90 mmHg³¹.

Terapi penyakit komorbid yang paling banyak digunakan adalah amlodipin dan candesartan. Pada kelompok favipiravir amlodipin 25,9%, candesartan 16,3%, sedangkan pada kelompok remdesivir amlodipin 23,9%, candesartan 15,5%.

Amlodipin merupakan obat antihipertensi golongan *calcium channel blocker* (CCB) yang penggunaannya sebagai monoterapi atau dikombinasikan dengan golongan obat lain seperti diuretic, ACE-inhibitor dan beta bloker dalam penatalaksanaan hipertensi. Amlodipin merupakan golongan *Calcium channel blocker* (CCB) yang bersifat vaskuloselektif, memiliki bioavailabilitas oral yang relatif rendah, waktu paruh yang panjang, dan absorpsi yang lambat sehingga mencegah tekanan darah turun secara mendadak. *Calcium channel blockers* menghambat influks kalsium pada sel otot polos pembuluh darah dan miokard³².

Mekanisme kerja dari *Calcium Channel Blocker* (CCB) yaitu relaksasi jantung dan otot polos dengan menghambat saluran kalsium yang sensitif terhadap tegangan, sehingga mengurangi masuknya kalsium ekstraseluler ke dalam sel. Kombinasi *Angiotensin Reseptor Bloker* (ARB) dan *Calcium Channel Blocker* (CCB) memiliki keuntungan tidak hanya untuk menurunkan tekanan darah, tetapi juga dalam mencegah kejadian kardiovaskular yang berisiko tinggi pada pasien hipertensi³³.

Terapi antibiotik yang paling banyak digunakan adalah levofloxacin 41,0% pada kelompok favipiravir dan 53,3% pada kelompok remdesivir. azithromycin 17,1% pada kelompok favipiravir dan 13,0% pada kelompok remdesivir. Levofloxacin adalah antibiotik yang termasuk dalam golongan fluorokuinolon yang memiliki kemampuan yang baik dalam membunuh bakteri gram negatif dan kemampuan sedang hingga baik terhadap bakteri gram positif. Antibiotik levofloxacin diindikasikan untuk pengobatan pneumonia, penyakit gangguan saluran pernapasan lainnya dan infeksi saluran kemih kompleks. Fluorokuinolon bekerja menghambat topoisomerase II dan topoisomerase IV yang diperlukan oleh bakteri

untuk replikasi DNA. Fluorokuinolon cepat diabsorpsi di saluran pencernaan dan kadar serum puncak dicapai sekitar 1–3 jam setelah pemberian oral. Kadar serum puncak yang diperoleh setelah pemberian oral sangat dekat dengan pemberian secara intravena^{34,35,36}.

Azitromisin adalah antibiotik makrolida yang aktivitasnya terhadap bakteri Gram positif sedikit lebih lemah dibanding eritromisin, tetapi lebih aktif terhadap bakteri Gram negatif seperti *Haemophilus influenzae*. Kadar plasma azitromisin sangat rendah, tapi kadarnya dalam jaringan jauh lebih tinggi. Waktu paruh azitromisin yang panjang dalam jaringan memungkinkan obat ini diberikan dalam dosis satu kali sehari³⁷.

Pemberian terapi vitamin yang paling banyak digunakan adalah vitamin D dan Vitamin C. Pada kelompok favipiravir vitamin D 42,2% dan vitamin C 35,6%, sedangkan pada kelompok remdesivir vitamin D 39,1% dan vitamin C 37,1%. Fungsi vitamin C dalam tubuh sangat banyak, salah satunya sebagai antioksidan dan efek pada sistem imun. Pemberian terapi vitamin C diharapkan membantu dalam menurunkan morbiditas dan mortalitas pada COVID-19. Dokter di China melaporkan bahwa 50 pasien COVID-19 dengan *non-severe stages* yang diberikan terapi vitamin C dengan dosis tinggi intravena menyebabkan pasien lebih cepat sembuh dari pada pasien yang tidak diberikan vitamin C, Vitamin C dengan dosis tinggi intravena dapat mempercepat oksidasi hemoglobin. Sebuah studi *Randomized Controlled Trial* (RCT) yang baru-baru ini dilakukan di Amerika Serikat pada 167 pasien dengan ARDS terkait sepsis menunjukkan bahwa pemberian vitamin C intravena 15 g/hari selama 4 hari dapat menurunkan mortalitas komplikasi seperti ARDS dan syok pada pasien COVID-19^{38,39}.

Berdasarkan penelitian diketahui bahwa dalam mengatasi badai sitokin pada pasien COVID-19 vitamin D memiliki peran yang sangat baik terutama dalam menekan produksi sitokin. Sejauh ini belum ada referensi yang menunjukkan kadar sitokin proinflamasi pada pasien COVID-19, akan tetapi vitamin D memiliki peran yaitu sebagai imunomodulator dan antiinflamasi. Imunomodulator bekerja untuk mengembalikan sistem imun sehingga memberikan manfaat yang besar untuk tubuh, manfaat dari imunomodulator yaitu memperkuat daya tahan tubuh, melawan

berbagai patogen seperti bakteri, virus, jamur dan parasit di dalam tubuh. Antiinflamasi adalah sifat yang dapat menekan atau mengurangi peradangan, radang atau inflamasi dapat disebabkan oleh berbagai rangsangan dimana salah satunya adalah infeksi yang disebabkan oleh virus. Penelitian yang telah dilakukan membuktikan bahwa bentuk aktif dari vitamin D memodulasi aktivitas makrofag dengan menghambat pelepasan sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-8 dan TNF- α ⁴⁰.

Hubungan antivirus terhadap luaran klinis pada pasien COVID-19 komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi

Hubungan antivirus terhadap luaran klinis menyinggung kemungkinan terjadi dikarenakan bahwa COVID-19 yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) menyebabkan dampak yang sangat serius bagi sistem jantung dan pembuluh darah. Pasien COVID-19 dengan riwayat penyakit kardiovaskular telah diketahui sebagai populasi yang memiliki risiko morbiditas (kesakitan) dan mortalitas (kematian) yang tinggi. Sebagian dari pasien COVID-19 yang menderita penyakit kardiovaskular akan mengalami cedera kardiak yang menandakan bahwa terjadinya peningkatan angka kematian selama masa perawatan¹³.

Beberapa studi dan laporan kasus efek dari penggunaan favipiravir dan remdesivir pada pasien penyakit kardiovaskular diantaranya adalah pada pasien yang menggunakan remdesivir dapat menyebabkan gagal jantung, hipotensi (tekanan darah rendah), fibrilasi atrium atau gangguan irama jantung yang ditandai dengan denyut jantung tidak beraturan dan cepat, bradikardia (denyut jantung melambat) dan dapat memperburuk interval QT yaitu lamanya waktu yang dibutuhkan jantung untuk melakukan repolarisasi setelah terjadinya proses depolarisasi. Sedangkan favipiravir ditemukan dapat memperpanjang interval QTc, perpanjangan interval QTc sendiri dapat menyebabkan aritmia dan menyebabkan berhentinya kerja jantung secara mendadak. Namun semua hasil studi dan laporan kasus ini masih memerlukan studi lebih lanjut dan lebih luas lagi mengenai efek samping maupun hubungan sebab akibat antara penggunaan antivirus favipiravir dan remdesivir pada pasien penyakit kardiovaskular⁹.

Selain itu hubungan antivirus terhadap luaran klinis sembuh kemungkinan dikarenakan bahwa terdapat beberapa temuan dan penelitian bahwa favipiravir dan remdesivir menunjukkan hasil yang positif dalam perbaikan kondisi klinis, lama rawat pasien, pengurangan angka infeksi serta pengurangan angka kematian pasien COVID-19. Sehingga kedua obat ini dapat direkomendasikan sebagai pengobatan emergency pada pasien COVID-19 baik yang bergejala ringan/sedang maupun berat.

Salah satu penelitian studi kohort retrospektif yang dilakukan di salah satu rumah sakit di Bali dengan melihat efektifitas dan keamanan antara favipiravir dan remdesivir terhadap 192 pasien, kelompok favipiravir menunjukkan kondisi klinis yang lebih baik dari pada remdesivir (79,2% versus 56,3%) dengan nilai $p = 0,029$. Efek samping yang tidak serius pada kelompok favipiravir yang ditemukan adalah gangguan gastrointestinal (12,5%)¹⁴. Sebuah studi kontrol label terbuka dilakukan di Cina dengan jumlah pasien COVID-19 sebanyak 80 orang dengan gejala ringan hingga sedang untuk melihat efektifitas favipiravir dan lopinavir/ritonavir hasil menunjukkan bahwa pembersihan virus pada CT scan dada pada kelompok favipiravir lebih baik dari pada lopinavir/ritonavir yaitu (91,43% versus 62,22%) $p = 0,004$. Serta waktu pembersihan virus pada kelompok favipiravir selama 9 hari dan liponavir/ritonavir selama 11 hari¹⁵.

Selain itu, studi *multicenter* prospektif di Cina yang melibatkan 240 pasien untuk mengevaluasi favipiravir dan umifenovir pada COVID-19 dengan gejala COVID-19 90% sedang. Tingkat perbaikan klinis selama 7 hari antara favipiravir dan umifenovir (71,4% versus (55,8%) dengan nilai $p = 0,019$. Favipiravir juga lebih signifikan dalam mempersingkat waktu penurunan demam dan batuk dibandingkan dengan umifenovir¹⁶. Studi kohort retrospektif terhadap 1.130 pasien COVID-19 yang berat/kritis terhadap remdesivir dengan non remdesivir. Hasil menunjukkan bahwa perbaikan klinis pada pasien yang menggunakan remdesivir lebih baik dibandingkan dengan pasien non remdesivir (74,4% vs 59,0%) dan pasien yang meninggal pada remdesivir lebih kecil dibandingkan dengan non remdesivir (12,5% vs 62,0%) selama 14 perawatan¹⁷.

Studi meta analisis terhadap 10.002

pasien COVID-19 yang dirawat inap untuk melihat efektifitas dan keamanan remdesivir. Hasil menunjukkan bahwa pada pasien yang menggunakan remdesivir mengalami perbaikan klinis lebih baik dibandingkan dengan plasebo (64% vs 51%), pemulihan (70% vs 57%), pulang dari rumah sakit (74% vs 60%). Selain itu pasien yang menggunakan remdesivir 17% lebih kecil kemungkinan pasien untuk meninggal dibandingkan dengan kelompok kontrol¹⁸.

Hubungan antivirus terhadap luaran klinis pada pasien gejala ringan/sedang dan berat

Hasil penelitian berdasarkan gejala ringan/sedang dan berat pada pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi tidak terdapat hubungan yang bermakna antara antivirus terhadap luaran klinis. Hal ini kemungkinan terjadi karena favipiravir adalah obat yang sebelumnya digunakan pada virus influenza sedangkan remdesivir merupakan obat yang pada mulanya dikembangkan untuk terapi virus ebola. Namun karena terdapat beberapa temuan dan penelitian yang menyatakan bahwa favipiravir dan remdesivir efektif dalam memperbaiki kondisi klinis pasien serta mengurangi lama rawat inap pasien.

Penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Bhayangkara Denpasar terhadap 153 pasien COVID-19. Pasien memiliki komorbid (42,8%), komorbid hipertensi (21,6%) dan penyakit jantung (4,6%). Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa pasien usia diatas 50 tahun dengan adanya komorbid seperti hipertensi memiliki hubungan dengan derajat klinis pasien COVID-19 berat dan kritis¹⁹.

Virus SARS-CoV-2 menginfeksi setelah memasuki sel inang melalui reseptor ACE-2 yang terdapat di saluran respirasi dan juga jantung. Maka, pasien dengan komorbid penyakit kardiovaskular lebih rentan terinfeksi COVID-19 serta bermanifestasi klinis lebih berat. Hal ini diduga berkaitan dengan meningkatnya ekspresi ACE-2 pada pasien komorbid hipertensi akibat efek protektif enzim tersebut menjadi hilang atau terjadi down regulation aktivitas ACE-2, hal ini menyebabkan resiko terinfeksi SARS-CoV-2 semakin tinggi. Hal ini juga mengakibatkan disfungsi pada sel endotel vaskular sehingga pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi menunjukkan peningkatan keparahan hingga resiko mortalitas akibat infeksi^{20,25}.

Hubungan antivirus terhadap lama rawat pada pasien COVID-19 komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi

Lama rawat inap pasien COVID-19 tidak hanya terjadi karena penggunaan obat yang diberikan, namun bisa saja terjadi karena beberapa faktor seperti usia, derajat keparahan gejala serta penyakit komorbid yang dialami pasien. Usia merupakan faktor risiko utama untuk penyakit yang parah dan penyebab kematian akibat COVID-19. Usia merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap disregulasi fungsi kekebalan yaitu *immunosenescence* (pelemahan dari sistem imun) dan peradangan memainkan peran utama dalam berkontribusi terhadap peningkatan kerentanan terhadap keparahan gejala infeksi COVID-19 pada orang dewasa hingga lansia. Respons imun terhadap infeksi SARS-CoV-2 berdasarkan usia perlu dipelajari untuk lebih memahami heterogenitas penyakit dan kaitannya dengan usia.

Berdasarkan sebuah studi literatur mekanisme patofisiologi komorbid hipertensi pada pasien COVID-19 meningkatkan derajat keparahan dan risiko kematian. Selain itu terdapat literatur review yang lain ditemukan komorbid hipertensi meningkatkan ikatan reseptor ACE-2 dan SARS-CoV-2, menyebabkan ekspresi reseptor meningkat sehingga individu rentan terserang infeksi COVID-19 yang dapat meningkatkan derajat keparahan pasien. Penggunaan obat antihipertensi dari golongan *angiotensin converting enzyme inhibitor* (ACEI) dan *angiotensin receptor blockers* (ARB) sendiri belum terbukti dapat memperburuk kondisi pasien COVID-19^{21,22}.

Hubungan antivirus terhadap lama rawat pada pasien gejala ringan/sedang dan berat

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada hubungan antivirus terhadap lama rawat pada pasien dengan gejala ringan/sedang dan berat secara statistik signifikan. Gejala ringan/sedang dan berat pada pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi terdapat hubungan yang bermakna antara antivirus terhadap lama rawat. Hal ini bisa saja terjadi karena pada beberapa temuan dan penelitian serta pengobatan ekperimental pada pasien COVID-19 favipiravir dan remdesivir dapat mengurangi pasien rawat inap dan memperkecil infeksi COVID-19 semakin

berat. Faktor lain juga dapat mempengaruhi lama rawat pasien, seperti penggunaan obat suportif lainnya yang dapat mengurangi gejala klinis COVID-19 seperti batuk, demam dan sesak napas karena gejala klinis yang paling banyak dialami pasien COVID-19 adalah batuk, demam dan sesak napas. Remdesivir dan favipiravir merupakan beberapa obat yang dianggap memiliki aktivitas melawan virus SARS-CoV-2. Remdesivir merupakan senyawa dengan spektrum luas yang awalnya dikembangkan untuk virus Ebola kini kembali diteliti akan aktivitas antivirus terhadap virus SARS-CoV-2. Remdesivir bekerja dengan cara menghambat RdRp dengan aktivitas penghambatan terhadap SARS-CoV dan MERS-CoV diidentifikasi lebih awal sebagai kandidat terapeutik yang menjanjikan untuk COVID-19 karena kemampuannya untuk menghambat SARS-CoV-2 *in vitro*. Sedangkan Favipiravir, obat antivirus yang menargetkan RdRp untuk menghambat sintesis protein RNA virus dan merupakan agen antivirus yang awalnya dikembangkan untuk pengobatan influenza yang dijadikan kandidat dalam terapi COVID-19^{23,24}.

Penelitian *randomized control trial* yang dilakukan di Amerika Serikat terhadap 569 pasien COVID-19 derajat sedang. Usia rata-rata 46-57 tahun dengan jenis kelamin wanita 39% dan memiliki komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi. Hasil menunjukkan bahwa pasien yang menggunakan remdesivir selama 10 hari perawatan dan pasien yang mendapatkan terapi standar selama 11 hari tidak terlalu ada perbedaan yang signifikan setelah pengobatan. Namun terjadi perbedaan yang signifikan secara statistik pada perawatan hari ke 5 dalam perbaikan klinis²⁹. Laporan awal observasi favipiravir dilakukan di Jepang terhadap 2.158 pasien COVID-19 melaporkan tingkat perbaikan klinis pada hari ke 7 pada pasien gejala penyakit ringan, sedang, dan berat masing-masing 73,8%, 66,6%, dan 40,1%. Sedangkan pada hari ke 14 masing-masing 87,8%, 84,5%, dan 60,3%. Selain itu sekitar 52,3% pasien berusia lebih dari 60 tahun pasien dan memiliki salah satu komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi³⁰.

Adapun keterbatasan penelitian yaitu bahwa penelitian ini dilakukan secara retrospektif sehingga informasi yang diperoleh dari rekam medis pasien sebagai sumber data sangat bergantung terhadap kelengkapan

catatan rekam medis. Data hasil pemeriksaan penunjang laboratorium pasien masuk dan keluar juga tidak terdokumentasi pada semua pasien, sehingga tidak dapat melihat hubungan pemberian terapi dengan perubahan parameter klinik laboratorium. Data hasil EKG pasien jantung dan hipertensi juga tidak terdokumentasi pada semua pasien, sehingga tidak dapat melihat peningkatan interval QTc penggunaan favipiravir dan remdesivir pada pasien jantung dan hipertensi.

KESIMPULAN DAN SARAN

Profil demografi pasien COVID-19 usia terbanyak adalah usia 55-64 tahun 43,3%, jenis kelamin adalah jenis kelamin perempuan 51,65% dan derajat keparah gejala adalah ringan/sedang 75,0%. karakteristik klinik terbanyak pasien saat masuk rumah sakit mengalami batuk 72,0%, demam 63,65%. Tidak terdapat hubungan bermakna antara antivirus (favipiravir dan remdesivir) terhadap luaran klinis pada pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi. Kemudian, terdapat hubungan bermakna antara antivirus (favipiravir dan remdesivir) terhadap lama rawat pada pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi.

Adapun saran penelitian selanjutnya adalah perlu dilakukan penelitian lanjutan terkait, penggunaan favipiravir dan remdesivir dalam meningkatkan interval QTc pada pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi di rumah sakit yang memiliki data pemeriksaan interval QTc yang dengan lengkap, dan penggunaan antivirus favipiravir dan remdesivir terhadap berapa lama antivirus mempercepat perbaikan kondisi klinis pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit kardiovaskular dan hipertensi atau dengan penyakit komorbid lain.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada Direktur RSUP Fatmawati Jakarta dan seluruh staf rumah sakit yang telah membantu penulis dalam penelitian.

Konflik Kepentingan: Para penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Willyono A, Presley B, Kamallan C, Primayani D, Setiawan E, Herawati F, et al. Penyakit kardiovaskular: Seri pengobatan rasional [Internet]. Setiadi AAP, Halim SV, editors. Yogyakarta, Indonesia: Graha Ilmu; 2018 [cited 2022 Oct 18]. 204 p. Available from: <http://grahailmu.id/product/penyakit-kardiovaskular-seri-pengobatan-rasional/>
2. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016 Aug;49:129–33.
3. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020 May 19;141(20):1648–55.
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061.
5. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *European Heart Journal*. 2021 Jan 7;42(2):206–206.
6. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009 Jul;39(7):618–25.
7. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2017;93(7):449–63.
8. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir – a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad*. 2020;6(2):45–51.
9. Chinello P, Petrosillo N, Pittalis S, Biava G, Ippolito G, Nicastrì E, et al. QTc interval prolongation during favipiravir therapy in an Ebolavirus-infected patient. Schibler M, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Dec 28;11(12):e0006034.
10. WHO. Transmisi SARS-CoV-2: implikasi terhadap kewaspadaan pencegahan infeksi [Internet]. WHO Indonesia; 2020. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/searo/indonesia/covid19/transmisi-sars-cov-2---implikasi-untuk-terhadap-kewaspadaan-pencegahan-infeksi---pernyataan-keilmuan.pdf?sfvrsn=1534d7df_4
11. Burhan E, Susanto AD, Nasution SA. Pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 3.

- Jakarta: 8. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI); 2020. 149 p.
12. Al-Turjman F, editor. Artificial Intelligence and Machine Learning for COVID-19 [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [cited 2022 Oct 29]. (Studies in Computational Intelligence; vol. 924). Available from: <https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-60188-1>
 13. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circulation Research*. 2020 May 8;126(10):1443–55.
 14. 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*. 2021 Nov 1;16(4):289–97.
 15. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. 2020 Oct;6(10):1192–8.
 16. Chen C, Zhang Y, Huang J, Yin P, Cheng Z, Wu J, et al. Favipiravir Versus Arbidol for Clinical Recovery Rate in Moderate and Severe Adult COVID-19 Patients: A Prospective, Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Clinical Trial. *Front Pharmacol*. 2021;12:683296.
 17. Olender SA, Perez KK, Go AS, Balani B, Price-Haywood EG, Shah NS, et al. Remdesivir for Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Versus a Cohort Receiving Standard of Care. *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 6;73(11):e4166–74.
 18. Tao J, Aristotelidis R, Zanowick-Marr A, Chambers LC, McDonald J, Mylonakis EE, et al. Evaluation of the Treatment Efficacy and Safety of Remdesivir for COVID-19: a Meta-analysis. *SN Compr Clin Med*. 2021 Dec;3(12):2443–54.
 19. Karya KWS, Suwidnya IM, Wijaya BS. Hubungan penyakit komorbiditas terhadap derajat klinis COVID-19. *Intisari Sains Medis*. 2021 Aug 31;12(2):708–17.
 20. Willim HA, Ketaren I, Supit AI. Dampak Coronavirus Disease 2019 terhadap Sistem Kardiovaskular. *e-Clinic*. 2020;8(2):237–45.
 21. Alkautsar A. Hubungan Penyakit Komorbid dengan Tingkat Keparahan Pasien COVID-19-19. *Jurnal Medika Utama*. 2021 Oct 3;3(01 Oktober):1488–94.
 22. Gunawan A, Prahasanti K, Utama MR. Pengaruh komorbid hipertensi terhadap severitas pasien coronavirus disease 2019. *JURNAL IMPLEMENTA HUSADA*. 2020 Aug 11;1(2):136–51.
 23. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1813–26.
 24. Cai, Qingxian, dkk. 2020. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID 19: An Open-Label Control Study. *Engineering, For COVID-19: A Randomized Clinical trial*.
 25. Rahayu LAD, Admiyanti JC, Khalda YI, Ahda FR, Agistany NFF, Setiawati S, et al. Hipertensi, Diabetes Melitus, dan Obesitas Sebagai Faktor Komorbiditas Utama Terhadap Mortalitas Pasien Covid -19. *J Ilmiah ahasiswa Kedokteran Indoensia*. 2021;9(1)
 26. Davies, N. G., Klepac, P., Liu, Y., Prem, K., Jit, M., Pearson, C. A. B., Eggo, R. M. (2020). Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nature Medicine*, 26(8), 1205–1211.
 27. Tamaweol, D., Ali, R.H., Simanjuntak, M.L. Gambaran Foto Toraks Pada Penderita Batuk Kronis di Bagian/SMF Radiologi FK Unsrat/RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. 2016. *Jurnal e-Clinic (eCI)*. Vol. 4, No.1
 28. Azer S.A. COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigationaltherapeutics. 2020. *New Microbe and New Infect (37)*: 1000738. Dipublikasikan 5 Agustus 2020.
 29. Towers. P.J , “Strides develops and commences export of Favipiravir Antiviral Tablets,” vol. 532531, 2020.
 30. Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: A randomized clinical trial 2020
 31. Perkeni. *Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015*.
 32. Nafrialdi. 2012. “Antihipertensi”. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Jakarta: Departemen Farmakologik dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
 33. Chan, L., Chen, C.H., Hwang, J.J., Yeh, S.J., Shyu, K.G., Lin, R.T., Li, Y.H., Liu, L.Z., Li, J.Z., Shau, W.Y., Weng, T.C., 2016. Cost-effectiveness of Amlodipine Compared with Valsartan in Preventing Stroke and Myocardial Infarction Among Hypertensive Patients in Taiwan. *Int J of Gen Med*, Vol. 9, p. 175-182.
 34. Ida Lisni, Devi Mujianti, Ani Anggriani. 2021. Antibiotic Profile For Covid-19 Treatment in a Hospital in Bandung”. *Dalam Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*. Bandung : Fakultas Farmasi, Universitas Bhakti Kencana
 35. Kline JM, Wietholter JP, Kline VT. Confer J pediatric antibiotic use: a focused review of fluoroquinolones and tetracyclines. *US Pharm*. 2012;37(8):56-59

36. Sharma PC, Jain A, Jain S. Fluoroquinolones antibacterials: a review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects. *Acta Pol Pharm.* 2009;6(6):587 -604.
37. Badan POM. 2021. *Monografi Azitromisin*. Tanggal akses 05 agustus 2022
38. Cheng RZ, Kogan M, Davis D. *Ascorbate as Prophylaxis and Therapy for COVID-19—Update From Shanghai and U.S. Medical Institutions.* *Glob Adv Heal Med.* 2020;9:216495612093476
39. Fowler AA, Truwit, Hite HD, Morris P, DeWilde C, Priday A, Dkk. *Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial.* *JAMA.* 2019; 13: 1261–1270.
40. Murray R K, Bender D A, Botham K M, et all. *Harper's illustrated biochemistry.* 28 th Ed. The McGrwaw Hill Lange : 938-940