

Hubungan antara Pemberian Remdesivir dan Durasi Rawat Inap Dibandingkan Favipiravir pada Pasien Covid-19

Alhilal Hamdi M. Nur*, Heni Muflihah, Uci Ary Lantika

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*aldhysfyn@gmail.com, hmuflihah.unisba@gmail.com, uci.lantika@yahoo.com

Abstract. Remdesivir is indicated for severe patients, while favipiravir is indicated for moderate to severe patients. The selection of remdesivir or favipiravir based on clinical characteristics and benefits in COVID-19 patients in Indonesia has not been widely carried out. The benefits of pharmacological therapy in hospitalized COVID-19 patients can be seen, one of which is based on the duration of hospitalization. This study aimed to analyze the relationship between remdesivir use and duration of hospitalization compared to favipiravir in hospitalized COVID-19 patients. This study is a retrospective observational analytic study using medical record data. The subjects of this study were hospitalized COVID-19 patients at Al-Ihsan Hospital for the period December 2020 to March 2021. The data studied included clinical characteristics, oxygen saturation (SpO₂), administration of remdesivir or favipiravir therapy, and duration of hospitalization. The subjects of this study were 102 people, consisting of 51 people in the remdesivir group and 51 people in the favipiravir group. Remdesivir is mostly given to patients aged > 50 years (72.5%) while favipiravir is mostly used in patients aged 18-50 years (53%). Severe grade patients (SpO₂ <90%) had a median duration of hospitalization of 11 days, while non-severe patients (SpO₂ >90%) had a median of 9 days. The remdesivir group had a median duration of hospital stay of 10 days while that of favipiravir was 11 days. Statistically there was no association between remdesivir administration and duration of hospitalization compared to favipiravir in COVID-19 patients (*p*-value = 0.2436). Remdesivir did not provide a clinical improvement in the duration of hospital stay when compared with favipiravir.

Keywords: COVID-19, Duration of Hospitalization, Remdesivir.

Abstrak. Remdesivir diindikasikan untuk pasien derajat berat, sedangkan favipiravir untuk pasien derajat tidak berat sampai berat. Pemilihan jenis antivirus remdesivir atau favipiravir berdasarkan karakteristik klinis dan manfaatnya pada pasien COVID-19 di Indonesia belum banyak dilakukan. Manfaat terapi farmakologi pada pasien COVID-19 rawat inap dapat dilihat salah satunya berdasarkan durasi rawat inap. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan penggunaan remdesivir dan durasi rawat inap dibandingkan favipiravir pada pasien COVID-19 rawat inap. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional *retrospective* menggunakan data rekam medik. Subyek penelitian ini adalah pasien COVID-19 rawat inap di RSUD Al-Ihsan periode Desember 2020 sampai Maret 2021. Data yang diteliti meliputi karakteristik klinis, saturasi oksigen (SpO₂), pemberian terapi remdesivir atau favipiravir, dan durasi rawat inap. Subyek penelitian ini berjumlah 102 orang yang terdiri dari 51 orang kelompok terapi remdesivir dan 51 orang kelompok favipiravir. Remdesivir banyak diberikan pada pasien berusia > 50 tahun (72.5%) sedangkan favipiravir banyak digunakan pada usia 18-50 tahun (53%). Pasien derajat berat (SpO₂ <90%) memiliki durasi rawat inap dengan median 11 hari sedangkan pasien derajat tidak berat (SpO₂ >90%) memiliki median 9 hari. Kelompok terapi remdesivir memiliki median durasi rawat inap 10 hari sedangkan favipiravir 11 hari. Secara statistik tidak terdapat hubungan antara pemberian obat remdesivir dan durasi rawat inap dibandingkan favipiravir pada pasien COVID-19 (*p*-value = 0.2436). Remdesivir tidak memberikan perbaikan klinis durasi rawat inap jika dibandingkan dengan favipiravir.

Kata Kunci: COVID-19, Durasi rawat inap, Remdesivir.

A. Pendahuluan

Corona virus disease-19 (COVID-19) suatu penyakit pernapasan yang menyerang seluruh dunia. Virus yang menyebabkan penyakit ini disebut sebagai *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). COVID-19 dapat ditularkan dari manusia ke manusia yang lain melalui *respiratory droplet*.¹ Pada tanggal 31 Januari 2021, total di dunia terdapat lebih dari 102 ribu kasus terkonfirmasi COVID-19 dan lebih dari 2 juta kasus kematian (CFR 2,2%). Data COVID-19 di Indonesia sendiri sudah mencapai 1 juta kasus terkonfirmasi dengan jumlah kasus sembuh lebih dari 800 ribu orang dan jumlah kematian sebanyak 29 ribu orang (CFR 2,8%).²

Pasien yang dicurigai dan dikonfirmasi COVID-19 akan dirawat di rumah sakit.¹ Rata-rata durasi rawat inap pasien dari awal bergejala hingga masuk ICU diperkirakan 9,5 hari. Sebagian dari pasien tersebut kemudian akan dirawat di unit medis umum.³

Terapi farmakologi COVID-19 sesuai etiologi adalah pemberian antivirus.⁴ Menurut laporan terbaru dari WHO, *Food Drugs Association* (FDA) dan Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC), tidak adanya terapi antivirus yang terbukti mencegah dan mengobati infeksi SARS-CoV-2.⁵ Golongan antivirus yang dianjurkan untuk pasien COVID-19 menurut WHO setelah dilakukan penelitian laboratorium, hewan, dan juga klinis yaitu; remdesivir, lopinavir, ritonavir, *chloroquine*, dan *hydroxychloroquine*.⁶ Adapun obat untuk COVID-19 yang ditetapkan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia (BPOM) meliputi klorokuin fosfat, hidroksiklorokuin, oseltamivir, remdesivir, azitromisin, dan levofloksasin.⁷

Remdesivir terbukti memiliki manfaat dalam memperbaiki manifestasi klinis pasien COVID-19. Pasien COVID-19 pertama di Amerika Serikat berhasil sembuh setelah diobati dengan remdesivir untuk kondisi pneumonia pasien pada hari ke tujuh rawat inap pada Januari 2020.⁸ Pasien COVID-19 dalam kelompok remdesivir memiliki waktu pemulihan yang lebih singkat dibandingkan pasien dalam kelompok plasebo yaitu 11 hari dan 15 hari.⁹ Remdesivir berfungsi sebagai *RNA polymerase inhibitor* dari *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) yang menargetkan proses replikasi genom virus.¹⁰ Remdesivir telah menjadi obat paling menjanjikan untuk terapi pengobatan infeksi COVID-19.¹

Obat antivirus yang direkomendasikan buku pedoman tatalaksana COVID-19 di Indonesia adalah remdesivir dan favipiravir.¹¹ Favipiravir merupakan inhibitor selektif kuat dari RNA polimerase virus influenza dan dapat masuk ke dalam untai RNA virus, mencegah perkembangan lebih lanjut.¹² Studi dari China membandingkan efek favipiravir vs lopinavir/ritonavir dalam pengobatan COVID 19. Pasien dalam kelompok favipiravir menunjukkan rata-rata jangka waktu yang lebih pendek secara statistik signifikan untuk pembersihan virus pada tubuh.¹²

Indikasi terapi remdesivir pada pasien COVID-19 adalah pasien dengan derajat penyakit berat, sedangkan indikasi favipiravir pada pasien COVID-19 dengan derajat penyakit tidak berat sampai pasien dengan derajat penyakit berat.¹¹ Pemberian terapi farmakologi ditujukan untuk perbaikan klinis pada pasien rawat inap salah satunya diukur dengan durasi rawat inap.¹⁴ Selain terapi farmakologi, terdapat beberapa faktor yang berhubungan dengan durasi rawat inap seperti karakteristik klinis dan derajat penyakit COVID-19. Penentuan derajat penyakit COVID-19 beragam, salah satunya adalah saturasi oksigen pasien.¹⁵ Manfaat pemberian remdesivir dan favipiravir perlu dievaluasi, karena kedua obat ini direkomendasikan oleh buku pedoman tatalaksana COVID-19 yang dibuat oleh PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI.

Data COVID-19 di Kota Bandung pada tanggal 24 Februari 2021, 11 ribu kasus terkonfirmasi, 10 ribu kasus sembuh, dan 89 kasus kematian. Data COVID-19 di Kabupaten Bandung sendiri sudah mencapai 8 ribu kasus terkonfirmasi, 8 ribu kasus sembuh, dan 38 kasus kematian. RSUD Al-Ihsan merupakan salah satu RS rujukan untuk kasus COVID-19 di Kota Bandung dan Kabupaten Bandung. Oleh karena itu pada penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan pemberian obat remdesivir dan durasi rawat inap pasien COVID-19 di RSUD Al-Ihsan. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan antara pemberian obat remdesivir dan durasi rawat inap dibandingkan favipiravir pada pasien COVID-19 di RSUD

Al-Ihsan.

B. Metodologi Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan metode observasional analitik dengan desain penelitian *retrospective*. Subyek penelitian ini adalah pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Al-Ihsan Bandung pada periode Agustus 2020–Maret 2021. Teknik pengambilan sampel menggunakan *accidental sampling* yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi pada penelitian meliputi, usia minimal 18 tahun pada bulan Januari tahun 2020, terdapat data hasil laboratorium RT-PCR dan saturasi oksigen pada saat masuk rawat inap, terdapat data pemberian obat remdesivir dan favipiravir dan terdapat data tanggal mulai rawat inap dan dipulangkan. Kriteria eksklusi penelitian meliputi pasien dengan durasi rawat inap kurang dari 3 hari. Jumlah minimal sampel ditentukan dengan rumus estimasi perbedaan mean antara dua populasi, sehingga didapatkan minimal sampel per kelompok adalah 51 orang.

Pasien terkonfirmasi COVID-19 didefinisikan sebagai pasien dengan hasil pemeriksaan RT-PCR positif. Derajat penyakit pasien dikategorikan menjadi berat jika SpO₂ < 90% dan derajat tidak berat jika SpO₂ > 90%. Durasi rawat inap didefinisikan dihitung sejak tanggal masuk hingga keluar rawat inap selama diagnosis perawatan COVID-19.

Penelitian ini menggunakan analisis statistik *univariate* dan *bivariate*. Pemberian obat remdesivir ditampilkan dalam bentuk distribusi frekuensi dan proporsi. Data durasi rawat inap tidak terdistribusi normal setelah dilakukan uji normalitas *Kolmogorov-Smirnov test*, sehingga ditampilkan dalam median dan IQR (*inter quartil range*). Hubungan antara pemberian obat remdesivir dan durasi rawat inap dibandingkan favipiravir pada pasien COVID-19 dianalisis dengan metode uji *Mann Whitney*. Perbedaan atau adanya hubungan dianggap bermakna secara statistik jika *p value* < 0.05. Tools atau alat yang akan digunakan dalam melakukan analisa statistika pada penelitian kali ini adalah *GraphPad Prism version 9.2.0*.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Jumlah sampel penelitian ini sebanyak 102 orang terdiri dari 51 orang pasien pada kelompok remdesivir dan 51 orang kelompok favipiravir. Derajat keparahan penyakit dan karakteristik klinis pada subjek penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1. Berdasarkan derajat penyakit, pasien yang diberikan remdesivir sebagian besar pasien memiliki derajat penyakit berat (71%). Pada pasien yang diberikan favipiravir sebagian besar pasien memiliki derajat penyakit berat (63%). Berdasarkan usia, pasien yang diberikan remdesivir sebagian besar berusia ≥ 50 tahun (72.5%). Apabila dibandingkan dengan remdesivir, pada pasien yang diberikan favipiravir didominasi oleh usia 18–50 tahun (53%). Berdasarkan komorbid, pasien yang diberikan remdesivir sebagian besar memiliki komorbid (72.5%). Pasien yang diberikan favipiravir Sebagian besar memiliki komorbid (59%).

Tabel 1. Karakteristik Klinis dan Derajat Keparahannya Penyakit Pada Kelompok Pasien COVID-19 yang Mendapatkan Remdesivir dan Favipiravir

Karakteristik	All	Remdesivir (n=51)		Favipiravir (n=51)	
	N (%)	Jumlah (n)	Persentase (%)	Jumlah (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin					
Laki–Laki	61(60)	32	63%	29	57%
Perempuan	41(40)	19	37%	22	43%
Usia					
18–50	41(40)	14	27.4%	27	53%
≥ 50	61(60)	37	72.5%	24	47%

Penyakit Lain:					
Tanpa Komorbid	31(30)	10	19%	21	41%
Dengan Komorbid	71(70)	41	81%	30	59%
Diabetes Meilitus	8(8)	6	12%	2	4%
Hipertensi	10(10)	4	8%	6	12%
Jantung	7(7)	4	8%	3	6%
CAP	35(34)	21	41%	14	27%
Lainnya	11(11)	6	12%	5	10%
Derajat Keparahan					
Berat	68(67)	36	71%	32	63%
Tidak Berat	34(33)	15	29%	19	37%
Total		51		51	

Durasi rawat inap berdasarkan derajat pasien COVID-19 dapat dilihat pada tabel 2. Lama rawat inap pasien dengan derajat penyakit berat adalah 11 hari, dengan IQR 8–13 hari. Pada pasien dengan derajat ringan memiliki median lama durasi rawat inap adalah 9 hari, dengan IQR: 8–13,25 hari.

Tabel 2. Durasi Rawat Inap Berdasarkan Derajat Pasien COVID-19

Derajat Penyakit	Durasi (Hari)	
	Median	IQR
Berat (n=68)	11	8–13
Tidak Berat (n=34)	9	8–13.25

Hubungan antara pemberian obat remdesivir dan durasi rawat inap dibandingkan favipiravir pada pasien COVID-19 dapat dilihat pada Tabel 3. Pasien yang mendapatkan terapi remdesivir memiliki durasi rawat inap dengan median 10 hari, sedangkan favipiravir 11 hari. Selisih satu hari ini secara statistik tidak bermakna ($p\text{-value}=0,2436$). Tidak ada hubungan antara pemberian obat remdesivir dan durasi rawat inap pasien COVID-19 di RSUD Al-Ihsan.

Tabel 3. Hubungan antara Pemberian Obat Remdesivir dan Durasi Rawat Inap Dibandingkan Favipiravir Pada Pasien COVID-19 di RSUD Al-Ihsan

Kelompok terapi	Durasi (Hari)		p-value
	Median	IQR	
Remdesivir	10	8–13	0,2436
Favipiravir	11	8–14	

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui manfaat pemberian terapi remdesivir terhadap durasi rawat inap pasien COVID-19 dibandingkan dengan terapi favipiravir. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa durasi rawat inap pada pasien yang mendapat remdesivir lebih pendek 1 hari dibandingkan dengan favipiravir, namun secara statistik tidak bermakna.

Pada pasien yang diberikan remdesivir sebagian besar pasien memiliki derajat penyakit berat (71%). Hasil ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Dhanapalan Aiswarya (2020) yang mengemukakan pasien dengan derajat berat paling banyak mendapat obat remdesivir (56%).¹⁶ Hasil penelitian ini sesuai dengan panduan terapi WHO untuk pasien COVID-19 yaitu, derajat penyakit berat merupakan indikasi pemberian remdesivir.¹⁵ Pada pasien yang diberikan favipiravir sebagian besar memiliki derajat penyakit berat (63%).

Hasil ini berlawanan dengan penelitian yang dilakukan oleh Zarir F. Udwadia (2020) yang mengemukakan pasien dengan derajat ringan paling banyak mendapat obat favipiravir dengan persentase 61%.¹⁷ Hasil ini sesuai dengan pedoman tatalaksana COVID-19 yang dibuat oleh PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. Pada pedoman tersebut dijelaskan bahwa indikasi pemberian obat favipiravir salah satunya adalah pasien dengan derajat penyakit tidak berat sampai pasien dengan derajat penyakit berat.¹¹

Pasien yang diberikan remdesivir sebagian besar berjenis kelamin laki-laki (63%). Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Yeming Wang (2020) yang mengemukakan sebagian besar yang mendapatkan remdesivir adalah laki-laki (56%).¹⁸ Pada pasien yang diberikan favipiravir sebagian besar berjenis kelamin laki-laki (57%). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Zarir F. Udwadia (2020) yang mengemukakan bahwa jenis kelamin laki-laki sebagian besar mendapat favipiravir dengan persentase 70%.¹⁷

Pasien yang diberikan remdesivir sebagian besar berusia ≥ 50 tahun (72,5%). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh WHO *Solidarity Trial Consortium* (2021), bahwa sebagian besar yang mendapat remdesivir berusia ≥ 50 (65%).¹⁹ Apabila dibandingkan dengan remdesivir, pada pasien yang diberikan favipiravir didominasi oleh usia 18-50 tahun (53%). Hasil ini sejalan dengan penelitian Zarir F. Udwadia (2020) yang menyatakan usia rata-rata pasien yang mendapat obat favipiravir adalah 43,6.¹⁷

Pasien yang diberikan remdesivir sebagian besar memiliki komorbid (81%). Hasil ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Yeming Wang (2020), bahwa pasien dengan komorbid paling banyak diberikan obat remdesivir dengan persentase 71%.¹⁸ Hasil ini sesuai dengan pedoman tatalaksana COVID-19 yang dibuat oleh PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. Pada pedoman tersebut dijelaskan bahwa salah satu indikasi penggunaan obat remdesivir adalah pasien dengan atau tanpa komorbid.¹¹ Pasien yang diberikan favipiravir didominasi oleh pasien dengan komorbid (59%). Hasil dari penelitian ini berbanding terbalik dengan penelitian yang dilakukan oleh Zarir F. Udwadia (2020), bahwa persentase pasien dengan komorbid yang mendapat favipiravir lebih sedikit (26%).¹⁷ Hasil ini sesuai dengan penggunaan obat remdesivir yang disarankan pedoman tatalaksana COVID-19 yang dibuat oleh PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. Salah satu indikasi penggunaan obat favipiravir adalah pasien dengan komorbid.¹¹

Durasi rawat inap pasien berdasarkan derajat pada penelitian ini memiliki nilai median yaitu 11 hari untuk pasien derajat berat dan 9 hari untuk pasien derajat ringan. Hasil ini lebih lama dari temuan penelitian yang dilakukan oleh Abbas Al Mutair (2020) yang mengemukakan rata-rata durasi rawat inap pasien COVID-19 dengan derajat penyakit berat adalah 9,71 hari. Pada pasien dengan derajat ringan memiliki rata-rata durasi rawat inap 7,37 hari.²⁰

Pada penelitian ini didapatkan bukti bahwa tidak ada hubungan antara pemberian obat remdesivir dan durasi rawat inap pasien COVID-19 di RSUD Al-Ihsan. Efektivitas remdesivir terhadap perbaikan klinis pada uji klinis *The WHO SOLIDARITY trial* menunjukkan bahwa, pemberian remdesivir tidak memberikan perbaikan klinis dan penurunan angka kematian. Pada penelitian yang sama juga dijelaskan bahwa remdesivir hanya mempunyai pengaruh kecil atau tidak berpengaruh pada durasi rawat inap pasien.¹⁵

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien yang mendapat remdesivir memiliki durasi rawat inap dengan median 10 hari (IQR, 8-13 hari). Durasi ini lebih panjang dibandingkan penelitian yang dilakukan Michael E. Ohl (2020) yang mendapatkan hasil bahwa pasien yang menerima obat remdesivir memiliki durasi rawat inap dengan median 6 hari (IQR, 4-12 hari).²¹ Pasien yang mendapat obat remdesivir memiliki durasi rawat inap yang lebih lama karena, pengobatan COVID-19 bersamaan dengan pengobatan penyakit komplikasi atau komorbid seperti *kidney injury*.²¹ Rekomendasi penggunaan remdesivir adalah 5 sampai 10 hari, sehingga diperkirakan pasien tidak dipulangkan sebelum memenuhi rekomendasi durasi penggunaan obat remdesivir tersebut. Oleh karena itu, pasien yang mendapat remdesivir memiliki durasi rawat inap yang lebih lama.²¹

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pasien yang mendapat favipiravir memiliki

durasi rawat inap dengan median 11 hari (IQR, 8–14 hari). Durasi ini lebih panjang apabila dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nursel (2021) yang mendapat hasil bahwa pasien yang menerima obat favipiravir memiliki durasi rawat inap dengan median 7.5 hari.²² Pada penelitian yang dilakukan oleh Masaharu (2021) membandingkan obat favipiravir dan placebo. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa favipiravir mempersingkat durasi rawat inap sekitar 3 hari pada pasien COVID-19, hal ini dapat terjadi karena mekanisme kerja favipiravir yang mengganggu proses replikasi virus SARS-CoV-2.²³ Perbandingan obat remdesivir dan favipiravir apabila dilihat berdasarkan mekanisme, kedua obat ini sama-sama berperan dalam menghambat fungsi dari RdRp. 24,25

Berdasarkan hasil penelitian ini, peneliti menilai obat favipiravir lebih direkomendasikan apabila dibandingkan dengan obat remdesivir. Pasien yang mendapat favipiravir memiliki durasi rawat inap yang lebih panjang 1 hari apabila dibandingkan dengan remdesivir, tetapi hal ini secara statistik dinyatakan tidak bermakna. Hasil penelitian terdahulu juga mengemukakan bahwa median durasi rawat inap favipiravir lebih singkat jika dibandingkan dengan remdesivir. Oleh karena itu, peneliti menilai obat favipiravir lebih direkomendasikan apabila dibandingkan dengan remdesivir jika derajat penyakit hanya ditentukan berdasarkan SpO₂.

D. Kesimpulan

Pasien yang diberikan remdesivir didominasi oleh pasien derajat berat, berjenis kelamin laki-laki, berusia ≥ 50 tahun, dan memiliki komorbid. Pasien yang diberikan favipiravir didominasi oleh pasien derajat berat, berjenis kelamin laki-laki, berusia 18–50 tahun, dan memiliki komorbid. Durasi rawat inap lebih panjang pada pasien dengan derajat penyakit berat dibandingkan dengan pasien derajat penyakit tidak berat. Tidak terdapat hubungan antara pemberian obat Remdesivir dan durasi rawat inap dibandingkan favipiravir pada pasien COVID-19 di RSUD Al-Ihsan.

Acknowledge

Penulis ucapkan terima kasih kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Pada Masyarakat Universitas Islam Bandung (LPPM UNISBA) yang mendukung dalam pendanaan penelitian ini. Ucapan terimakasih untuk seluruh staff rekam medik RSUD Al-Ihsan, khususnya Andri Muhammad Ramdani yang membantu dalam akses terhadap rekam medis selama masa pandemi.

Daftar Pustaka

- [1] Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, dkk. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol.* 2020 Mar 21;30(3):313–24.
- [2] Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi Terkini Perkembangan Novel Coronavirus (COVID-19). (serial online) 2021 (diunduh pada 1 Februari 2021). Tersedia dari: <http://covid19.kemkes.go.id>
- [3] Yetmar ZA, Issa M, Munawar S, Burton MC, Pureza V, Sohail MR, dkk. Inpatient Care of Patients with COVID-19. *Am J Med.* 2020;133(9):10.
- [4] Stasi C, Fallani S, Voller F, Silvestri C. Treatment for COVID-19: An overview. *Eur J Pharmacol.* 2020;889(5):10.
- [5] Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, dkk. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol.* 2020 Jul 17;883(173375):1–12.
- [6] Lyer M, Jayaramayya K, Subramaniam MD, Lee SB, Dayem AA, Cho SG, dkk. COVID-19: An Update on Diagnostic and Therapeutic Approaches. *BMB Reports.* 2020;4(53):191–205.
- [7] Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia. Langkah strategis badan POM dalam penanganan obat COVID-19. Jakarta: BPOM RI; 2020.

- [8] Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol, Immunol Infect.* 2020;53(3):436–43.
- [9] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, dkk. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Eng J Med.* 2020;383(19):1813–26.
- [10] Hachfi W, Lasfa N Ben. COVID-19: Main therapeutic options. *Tunisie Medicale.* 2020;98(4):299–303.
- [11] PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020. (serial online) 2020 (diunduh pada 10 November 2021). Tersedia dari: <https://www.papdi.or.id>
- [12] Agrawal U, Raju R, Udwadia ZF. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med J Armed Forces India.* 2020;76(4):370–6.
- [13] 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.
- [14] McFee RB. COVID-19: Therapeutics and interventions currently under consideration. *Disease-a-Month.* 2020;66(9):101058.
- [15] World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: Living Guideline 6 July 2021. WHO;2021
- [16] Aiswarya D, Arumugam V, Dineshkumar T, Gopalakrishnan N, Lamech TM, Nithya G, dkk. Use of Remdesivir in Patients With COVID-19 on Hemodialysis: A Study of Safety and Tolerance. *Kidney Int Reports.* 2021;6(3):586–93.
- [17] Udwadia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, Pendese A, dkk. 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.* 2020 Nov 8;103:62–71.
- [18] Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, dkk. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569–78.
- [19] World Health Organization. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497–511.
- [20] Al Mutair A, Alhumaid S, Alhuqbani WN, Zaidi ARZ, Alkoraisi S, Al-Subaie MF, dkk. Clinical, epidemiological, and laboratory characteristics of mild-to-moderate COVID-19 patients in Saudi Arabia: an observational cohort study. *Eur J Med Res.* 2020;25(1):1–8..
- [21] Ohl ME, Miller DR, Lund BC, Kobayashi T, Richardson Miell K, Beck BF, dkk. Association of Remdesivir Treatment with Survival and Length of Hospital Stay among US Veterans Hospitalized with COVID-19. *JAMA.* 2021;4(7):1–14.
- [22] Başaran NC, Uyaroglu OA, Dızman GT, Özişik L, Şahın TK, Taş Z, dkk. Outcome of noncritical COVID-19 patients with early hospitalization and early antiviral treatment outside the ICU. *Turk J Med Sci.* 2021;51(2):411–20.
- [23] Shinkai M, Tsushima K, Tanaka S, Hagiwara E, Tarumoto N, Kawada I, dkk. 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):2489–509.
- [24] Jorgensen SCJ, Kebriaei R, Dresser LD. Remdesivir: review of pharmacology, pre-clinical data, and emerging clinical experience for COVID-19. *Pharmacotherapy.* 2020;40(7):659–71.
- [25] Instiaty, Darmayani IGAAPS, Marzuki JE, Angelia F, William, Siane A, dkk. Antiviral treatment of covid-19: a clinical pharmacology narrative review. *Med J Indones.* 2020 Jul 18;29(3):332–45.
- [26] Juliansyah, Moch Ikhsan, Garina, Lisa Adhia (2021). *Kemungkinan Mekanisme Peran Zink dalam Patogenesis Covid-19.* 1(2). 116-123