

# Artikel Review

*by Nisa Ayu*

---

**Submission date:** 27-Jul-2021 12:09PM (UTC+0700)

**Submission ID:** 1624571536

**File name:** SI\_TERAPI\_FAVIPRAVIR\_TERHADAP\_PASIEN\_COVID\_Nisa\_Ayu\_Amalia.docx (45.57K)

**Word count:** 3062

**Character count:** 19061

## Review Artikel : EFIKASI TERAPI FAVIPIRAVIR TERHADAP PASIEN COVID-19

Nisa Ayu Amalia, Insan Sunan Kurniawan Syah

7

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran  
Jalan Raya Bandung – Sumedang Km 21, Jatinangor, Sumedang, Jawa Barat 45363  
[nisa16002@mail.unpad.ac.id](mailto:nisa16002@mail.unpad.ac.id)

### ABSTRAK

Wabah infeksi *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) menyebabkan penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) yang terjadi pada akhir Desember 2019 dan menyebar dengan cepat ke seluruh dunia serta berdampak kritis pada sistem kesehatan masyarakat. Gejala klinis COVID-19 meliputi gejala pernapasan, demam, batuk, dispnea, dan pneumonia. Tidak ada obat antivirus khusus yang disetujui untuk pengobatan COVID-19. Sejumlah antivirus yang telah disetujui dan dipasarkan sedang diuji untuk digunakan kembali, termasuk Favipiravir. Favipiravir adalah RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibitor dan telah dilaporkan menargetkan SARS-CoV-2 RdRp sehingga menghambat replikasi virus. Review artikel ini bertujuan untuk mengetahui efikasi terapi Favipiravir dalam pengobatan pasien COVID-19. Hasil review menunjukkan adanya efikasi terapi berupa peningkatan klinis yang signifikan pada pasien yang diberikan Favipiravir dibandingkan antivirus lainnya yang dipantau selama tujuh hari sampai empat belas hari setelah rawat inap. Selain itu, terjadi klirens virus dalam 7 sampai 14 hari setelah rawat inap dan terdapat perbaikan gejala seperti penurunan demam dan batuk.

**Kata Kunci :** SARS-CoV-2, COVID-19, Efikasi terapi, Favipiravir.

8

### ABSTRACT

An outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and its caused coronavirus disease 2019 (COVID-19) in late December 2019 and rapidly spread worldwide, critically impacting public health systems. The clinical characteristics of COVID-19 include respiratory symptoms, fever, cough, dyspnea and pneumonia. No specific antiviral drugs have been approved for the treatment of COVID-19. A number of already approved marketed antiviral are being tested for repurposing, including Favipiravir. Favipiravir is an RdRp inhibitor and reported to target the SARS-CoV-2 RdRp and therefore inhibit the viral replication. This review article aim to investigate the efficacy of Favipiravir in treatment of COVID-19 patients through a review article. The results of review article revealed efficacy therapy a significant clinical improvement in the patient in use Favipiravir versus the others antiviral during seven days until fourteen days after hospitalization, viral clearance was in 7 until 14 days after hospitalization and symptoms improvement of fever reduction and cough relief.

**Keywords :** SARS-CoV-2, COVID-19, Efficacy therapy, Favipiravir.

## PENDAHULUAN

COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*) adalah jenis penyakit yang disebabkan oleh virus dari golongan coronavirus, yaitu SARS-CoV-2 yang berupa virus RNA untai tunggal dan termasuk dalam genus betacoronavirus. Virus ini pertama kali muncul pada Desember 2019 di Wuhan, China dan pada 11 Maret 2020 *World Health Organization* (WHO) menyatakan COVID-19 sebagai pandemi (Lai et.al, 2020).

COVID-19 merupakan penyakit menular yang menyerang sistem pernafasan dan ditularkan melalui droplet. Namun, pada pasien COVID-19 menunjukkan manifestasi klinis yang beragam mulai dari tanpa gejala (asimptomatik), gejala ringan, hingga penyakit yang menyebabkan keadaan kritis dengan pneumonia berat, sindrom gangguan pernafasan akut, kegagalan bernafas, atau kegagalan multipel organ. Selain itu, bukti yang terkumpul menunjukkan bahwa COVID-19 memiliki keterlibatan ekstrapulmoner, termasuk neurologis, indra penciuman, kardiovaskular, pencernaan, hepatobilier, ginjal, endokrinologi, sistem dermatologis, dan lain sebagainya (Tsai et.al,

2021). Penyakit ini dimulai dengan fase pertama replikasi virus diikuti fase kedua berupa respon inflamasi (Romagoli et.al, 2020).

Kasus COVID-19 yang semakin meningkat menjadi tantangan bagi para peneliti untuk mengembangkan vaksin dan terapi farmakologi, sehingga berbagai upaya dilakukan untuk mendapatkan efek atau khasiat obat antivirus yang dapat melawan COVID-19. Studi klinis telah menunjukkan bahwa obat antivirus yang sebelumnya diuji untuk virus corona lain seperti SARS-CoV-1 dan MERS-CoV serta infeksi virus lainnya dapat mempersingkat perjalanan penyakit COVID-19 dengan menargetkan enzim SARS-CoV-2 sehingga mengganggu siklus virus di dalam sel inang, mengurangi *viral load*, dan pelepasan virus (Saber-Ayad et.al, 2020).

Obat antivirus yang disarankan untuk digunakan bagi pengobatan COVID-19 antara lain seperti interferon- $\alpha$ , lopinavir atau ritonavir, ribavirin, remdesivir dan favipiravir (Du dan Chen, 2020).

Favipiravir sebelumnya dikenal sebagai T-705 adalah analog dari purin nukleotida favipiravir ribofuranosyl-5'-triphosphate. Mekanisme kerja Favipiravir (T-705) adalah melalui penghambatan replikasi genom virus dengan menghambat aktivitas RdRp. Favipiravir disetujui pada tahun 2014 oleh *Japan Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* dengan merek dagang AVIGAN® dan sejak itu telah disetujui di beberapa negara dan diindikasikan untuk pengobatan pasien dengan penyakit COVID-19 ringan hingga sedang (Agrawal et.al, 2020).

Pada April 2020, Fujifilm telah memulai uji klinis Avigan fase-II terhadap infeksi SARS-CoV-2. Data informal yang keluar dari penelitian ini menunjukkan bahwa favipiravir memiliki kemungkinan besar sebagai obat untuk penyakit COVID-19 (Bag et.al, 2020). Berdasarkan pernyataan tersebut, dapat dikatakan bahwa Favipiravir memiliki efikasi terapi yaitu kemampuan suatu obat menimbulkan efek terapeutik yang menguntungkan dari intervensi yang diberikan.

Revisi Protokol Tatalaksana COVID-19 di Indonesia yang dikeluarkan pada bulan Juli 2021 merekomendasikan penggunaan Favipiravir sebagai terapi farmakologis dalam pengelolaan penyakit COVID-19 derajat ringan, derajat sedang, hingga derajat berat atau kritis. Pada derajat ringan obat antivirus yang direkomendasikan yaitu Favipiravir (sediaan 200 mg) loading dose 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2- 5), pada derajat sedang obat antivirus yang direkomendasikan yaitu Salah satu antivirus berikut Favipiravir (sediaan 200 mg) loading dose 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5) Atau Remdesivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10), dan pada derajat berat atau kritis obat antivirus yang direkomendasikan yaitu Favipiravir (sediaan 200 mg) loading dose 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5) Atau Remdesivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10) (Perhimpunan Dokter Paru Indonesia et.al, 2021).

Masih diperlukan pendekatan pengobatan untuk COVID-19 serta kebutuhan mendesak untuk menanggapi tingginya angka kesakitan dan kematian akibat pandemi COVID-19, berbagai penelitian terkait antivirus masih dilakukan hingga saat ini. Akan tetapi, efikasi Favipiravir menunjukkan hasil yang berbeda dalam beberapa penelitian terhadap pasien COVID-19. Oleh karena itu, *review* artikel ini bermaksud untuk menyelidiki efikasi atau khasiat favipiravir dalam pengobatan pasien COVID-19.

## **METODE**

Proses *review* artikel ini dilakukan dengan cara pencarian di internet dengan menggunakan kata kunci “*Efficacy of Favipiravir for The Treatment of COVID-19*”, “*The Efficacy of Antivirus Drug for COVID-19*”, dan “*Guidelines for COVID-*

<sup>7</sup>19”. Sumber data primer yang diperoleh yaitu jurnal internasional dan jurnal nasional, kemudian jurnal dan artikel tersebut diseleksi lebih lanjut. Sumber data juga berasal dari artikel, dan *guidelines* atau tatalaksana. Kriteria inklusi yang ditetapkan yaitu sumber data yang diterbitkan selama 3 tahun terakhir (2019-2021). Kriteria eksklusi yang ditetapkan yaitu sumber data yang tidak memiliki referensi yang dapat dipercaya serta tidak dapat diakses.

## **POKOK BAHASAN**

Berdasarkan sumber data bahwa favipiravir berpotensi untuk mengobati COVID-19. Efikasi terapi yang ditunjukkan oleh favipiravir terhadap pasien COVID-19 berdasarkan berbagai percobaan dan penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1. Efikasi Favipiravir terhadap pasien COVID-19**

No	Tipe studi	Dosis	Hasil	Referensi
1.	<i>Prospective, randomized, controlled, open-label multicenter trial</i> Favipiravir pada 236 pasien COVID-19 derajat sedang/berat. 116	Favipiravir 600 mg 2x1 pada hari ke-1, diikuti 600 mg 2x1 pada hari ke 7-10	Favipiravir secara signifikan dapat meredakan gejala.	Chen et.al, 2020

	pasien diberikan Favipiravir selama 10 hari dan 120 pasien diberikan Umifenovir (Arbidol) selama 10 hari			
2.	<i>Multicenter randomized</i> pada skala pilot uji klinis fase II/III AVIFAVIR (Favipiravir) berdasarkan <sup>1</sup> <i>Standard of care of Russian guidelines for treatment of COVID-19</i>	AVIFAVIR 1600 mg 2x1 <sup>4</sup> pada hari ke-1, diikuti 600 mg 2x1 pada hari ke-2 sampai 14 dan AVIFAVIR 1800 mg 2x1 pada hari ke-1, diikuti 800 mg 2x1 pada hari ke-2 sampai 14	Pembersihan virus ( <i>viral clearance</i> ) SARS-CoV-2 pada 62,5% pasien dalam waktu 4 hari, aman dan dapat ditoleransi dengan baik	Ivashchenko et.al, 2020
3.	<i>Non-randomized interventional</i> Favipiravir pada 80 pasien dibandingkan dengan Lopinavir/Ritonavir (400 mg/100 mg 2x1) hari ke-1 sampai hari ke-14	Favipiravir 1600 mg 2x1 <sup>4</sup> pada hari ke-1, diikuti 600 mg 2x1 pada hari ke-7 sampai 14	Peningkatan pembersihan virus ( <i>viral clearance</i> ) saat pengobatan hari ke-7 dan efek perawatan yang lebih baik	Cai et.al, 2020
4.	<i>Prospective, randomized, open-label, multicenter trial.</i> Favipiravir diberikan terlambat (tidak diberikan	Favipiravir diberikan pada awal penyakit 1800 mg	Berkurangnya waktu demam pada pasien, tapi tidak secara signifikan	Doi et.al, 2020

	diawal penyakit) 1800 mg	diberikan jeda	meningkatkan	
	diberikan jeda setidaknya	setidaknya empat	pembersihan virus	
	empat jam pada hari ke-1,	jam pada hari ke-	( <i>viral clearance</i> )	
	diikuti 800 mg 2x1, selama	1, diikuti 800 mg		
	lebih dari 10 hari	2x1 selama lebih		
		dari 10 hari		
5.	<i>Multicenter, randomized trial</i>	Favipiravir 1600	Tocilizumab yang	Zhao et.al,
	Favipiravir pada 26 pasien	mg 2x1 <sup>4</sup> pada hari	dikombinasikan	2020
	diantaraya 14 pasien termasuk	ke-1, diikuti 600	dengan atau tanpa	
	kelompok kombinasi	mg 2x1 pada hari	favipiravir dapat	
	(Favipiravir dan	ke-2 sampai 7	secara efektif	
	Tocilizumab), 7 pasien		memperbaiki	
	termasuk kelompok		peradangan paru	
	Favipiravir dan 5 pasien		pasien COVID-19	
	termasuk kelompok		dan menghambat	
	Tocilizumab		perburukan	
			penyakit	
6.	<i>Randomized, open-label,</i>	Favipiravir 1800	Waktu perbaikan	Udwadia
	<i>parallel-arm, multicenter, uji</i>	mg 2x1 pada hari	klinis secara	et.al, 2020
	klinis fase III Favipiravir pada	ke-1, diikuti 800	signifikan lebih	
	150 pasien yang diberikan	mg 2x1 ditambah	cepat pada pasien	
	Favipiravir dibandingkan	terapi suportif	yang diberikan	
	dengan pasien yang diberikan	samapi hari ke-	favipiravir	
	terapi suportif saja seperti	14		
	vitamin, antibiotik, antipiretik			
	dan obat batuk			

7.	<sup>1</sup> <i>Exploratory single center, open-label, randomized, controlled trial</i> Favipiravir, Baloxavir marboxil (80 mg 3x1), dan Lopinavir/Ritonavir (400 mg/100 mg 2x1) atau <sup>1</sup> <i>Darunavir/Cobicistat (800 mg/150 mg 4x1) dan Arbidol (200 mg 3x1) sebagai kontrol.</i>	Favipiravir 1600 mg atau 2200 mg diikuti 600 mg 3x1 selama tidak lebih dari 14 hari	Persentase pasien yang negatif COVID-19 setelah 14 hari pengobatan <sup>5</sup> adalah 70%, 77%, dan 100% pada kelompok baloxavir marboxil, favipiravir, dan kontrol.	Lou et. al, 2020
8.	<i>Computer based randomized controlled interventional, uji klinis fase III pada 50 pasien menerima Favipiravir dan 50 pasien menerima Hidroksiklorokuin (HCQ) 800 mg <sup>5</sup> pada hari 1 diikuti oleh 200 mg 2x1 (hari ke 2-10) dan <sup>4</sup> oseltamivir oral 75 mg 2x1 selama 10 hari</i>	Favipiravir 3200 mg <sup>4</sup> pada hari ke-1 diikuti 600 mg 2x1 pada hari ke-2 sampai 10.	55,1% dari pasien kelompok HCQ menjadi negatif COVID-19 pada atau sebelum hari ke-7 dari diagnosis dibandingkan dengan 48% pada pasien kelompok favipiravir	Dabbous et.al, 2021
9.	<sup>3</sup> <i>Randomized clinical trials (RCTs), observational studies, and case series</i> pada lebih dari 10 Pasien COVID-19 derajat ringan-sedang	Favipiravir 1600 mg <sup>4</sup> 2x1 pada hari ke-1, diikuti 600 mg 2x1 pada hari ke-2 sampai 14	Pembersihan virus ( <i>viral clearance</i> ) pada hari ke-7 serta perbaikan klinis dalam 14 hari	Manabe et.al, 2021
10.	<i>Multicentre randomised</i>	Favipiravir 1800	Pembersihan virus	Bosaeed

<i>double-blinded placebo-controlled trial</i>	Favipiravir	mg 2x1 pada hari ke-1, diikuti 800 mg 2x1 hari ke-2 sampai hari ke-7	( <i>viral clearance</i> ) lebih cepat dibandingkan kontrol plasebo	et.al, 2021
--	-------------	--	--	-------------

Didapatkan sebanyak 10 artikel memenuhi kriteria inklusi. Artikel

membahas tentang hasil observasi terapi favipiravir yang diberikan selama perawatan pasien COVID-19, dan terdapat hasil uji klinis.

Pedoman Tatalaksana COVID-19 di Indonesia merekomendasikan penggunaan Favipiravir untuk pengobatan pasien COVID-19 derajat ringan hingga berat atau kritis. Favipiravir bekerja secara selektif dan berpotensi menghambat *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) dari virus RNA dan menyebabkan mutasi transversi RNA yang menyebabkan fenotipe virus tidak dapat hidup. Favipiravir dimetabolisme menjadi bentuk aktifnya yaitu favipiravir *ribofuranosyl-50-triphosphate*. Favipiravir dimetabolisme di hati dan tidak menghasilkan interaksi obat yang signifikan, selain itu tidak mempengaruhi DNA polimerase subunit  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  pada manusia (hingga 100 g/mL) sehingga tidak

menimbulkan efek toksik (Dehelean et.al, 2020).

Selain itu, dosis standar favipiravir untuk influenza adalah 1600 mg dua kali sehari pada hari pertama diikuti oleh 600 mg dua kali sehari selama total 5 hari (Xi et.al, 2010). Sebagian besar studi yang memenuhi syarat mengikuti rejimen standar, dan durasi pengobatan umumnya 14 hari. Namun, beberapa penelitian meningkatkan dosis menjadi 1800 mg dua kali sehari pada hari pertama diikuti oleh 800 mg dua kali sehari.

Berbagai rejimen dosis telah diusulkan berdasarkan jenis indikasi infeksi, dosis pemuatan 2400–3000 mg setiap 12 jam (dua dosis) telah dipertimbangkan untuk pengobatan COVID-19, diikuti dengan dosis pemeliharaan 1200-1800 mg setiap 12 jam (Sanders et.al, 2020).

Hasil review literatur tercantum pada Tabel 1. Berbagai tipe studi ini dilakukan untuk upaya pengobatan COVID-19, uji klinis yang telah berhasil dilakukan, serta

berdasarkan studi observasional. Dari berbagai studi yang dilakukan, terdapat parameter yang menunjukkan efikasi terapi favipiravir terhadap pasien COVID-19 seperti terjadi perbaikan klinis pasien dan peningkatan pembersihan virus (*viral clearance*) yang menggambarkan bersihan virus didalam tubuh pasien.

Terdapat variabel yang menentukan perbaikan klinis pasien COVID-19 antara lain tingkat respirasi, saturasi oksigen, batuk mereda, dan perbaikan hasil *Computed Tomography scan* pada dada. Tanda dan gejala klinis dipengaruhi oleh infeksi paru-paru atau pneumonia serta kondisi organ utama yang terkena SARS-CoV-2 (Walsh et.al, 2020).

Pada berbagai studi penelitian ini meskipun digunakan antivirus lain sebagai pembanding, favipiravir tetap diperkirakan dapat meningkatkan pembersihan virus yang lebih tinggi secara signifikan pada hari ke-7 dan tidak berbeda secara signifikan pada hari ke-14. Hal tersebut didukung oleh adanya <sup>12</sup> perbaikan klinis diamati pada hari ke-7 dan ke-14 selama perawatan pasien rawat inap (Shrestha et.al, 2020).

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Chen et.al, 2020 pemberian favipiravir dapat mengurangi gejala demam dan batuk pasien, dan tingkat pembersihan virus yang lebih tinggi pada pasien COVID-19 yang menerima favipiravir meskipun tidak secara signifikan menunjukkan perbaikan klinis. Hasil berbeda dilaporkan dari studi yang dilakukan oleh Udwardia et.al, 2020 yang menunjukkan waktu perbaikan klinis secara signifikan lebih cepat pada pasien yang diberikan Favipiravir dibandingkan pasien yang diberikan antivirus lain.

Selain itu, menurut Doi et.al, 2020 meskipun pemberian favipiravir tidak secara signifikan meningkatkan pembersihan virus dalam 6 hari pertama, terdapat perbedaan yang signifikan dalam durasi rawat inap pasien yang diberikan favipiravir segera setelah dinyatakan positif COVID-19 dengan pasien yang lambat diberikan favipiravir. Selain itu, terjadi penurunan demam, dibandingkan dengan tanpa terapi favipiravir. Sehingga favipiravir yang diberikan segera setelah timbulnya gejala dapat mempersingkat perjalanan penyakit

dan dapat mengurangi penularan kepada orang lain.

Menurut studi yang dilakukan oleh Manabe et.al, 2021 Favipiravir memiliki kemungkinan kuat untuk mengobati COVID-19. Hal ini dibuktikan terutama pada pasien dengan derajat ringan hingga sedang yang memiliki tingkat pemulihan kondisi paru-paru dalam 14 hari sejak favipiravir diberikan. Sehingga perlunya inisiasi favipiravir dini bahkan untuk pasien dengan COVID-19 derajat ringan ringan sebelum terjadi pneumonia atau kerusakan paru-paru yang semakin buruk.

#### **SIMPULAN**

Secara keseluruhan, data efikasi terapi favipiravir menunjukkan bahwa <sup>12</sup> perbaikan klinis terjadi pada hari ke-7 dan ke-14 hari perawatan. Selain itu, adanya pembersihan virus setelah 7 hingga 14 hari rawat inap pada pasien yang memakai Favipiravir dibandingkan pasien yang diberi antivirus lain. Namun, masih diperlukan studi lebih lanjut untuk menilai efikasi, keamanan serta efektivitas Favipiravir pada pasien COVID-19, termasuk pemeriksaan dosis dan durasi terapi yang berbeda pada

pasien dengan tingkat keparahan penyakit yang berbeda.

Hasil berbeda dari setiap studi menunjukkan karena adanya beberapa keterbatasan. Hal ini dapat disebabkan oleh desain penelitian dan pembanding yang digunakan berbeda serta jumlah penelitian dan pasien yang terbatas. Oleh karena itu, studi lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui efikasi favipiravir dalam penanganan pasien COVID-19.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

- Agrawal, U., Raju, R. dan Udwadia, Z. F. 2020. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med. J. Armed Forces India*. 76, p. 370–376.
- Bag, S., Sinha S., dan Saito I. 2020. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Favipiravir (Avigan) for the Treatment of Novel COVID-19 Infections. *Medical Research Archives*. 8(8).
- <sup>9</sup> Bosaeed, M., Alharbi A., Hussein M., et.al. 2021. Multicentre randomised double-blinded placebo-controlled trial of

favipiravir in adults with mild COVID-

19. *BMJ*.11.

Cai, Q., Yang M., Liu D., et.al. 2020. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: an Open Label Control Study. *Engineering*. 6(10). p. 1192-1198.

<sup>3</sup> Chen, C., Zhan, Y., Huang J., Yin P., Cheng Z., Wu J., et al. 2020. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. Available at :<https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>

Dabbous, H. M., El-Sayed, M. H., El Assal, G., Elghazaly, H., Ebeid, F. F., Sherief, A. F. et al. 2021. Safety and efficacy of favipiravir versus hydroxychloroquine in management of COVID-19: A randomised controlled trial. *Sci. Rep.* 11, p. 1–7.

<sup>13</sup> Dehelean, C. A., Lazureanu, V., Coricovac, D., Mioc, M., Oancea, R., Marcovici, I., Pinzaru, I., Soica, C., Tsatsakis, A. M., & Cretu, O. 2020. SARS-CoV-2 : Repurposed

Drugs and Novel Therapeutic

Approaches-Insights into Chemical Structure-Biological Activity and Toxicological Screening. *Journal of Clinical Medicine*. 9(7), p. 1-40.

Doi Y, Hibino M, Hase R, Yamamoto M, et. al. 2020. A Prospective, Randomized, Open-Label Trial of Early versus Late Favipiravir Therapy in Hospitalized Patients with COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 17; 64(12).

Du, Y.X dan Chen X.P. 2020. Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. *Clin Pharmacol.* 108(2), p. 242–247.

Furuta, Y., Komeno T, Nakamura T. 2017. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 93(7), p. 449–63

<sup>1</sup> Ivashchenko, A. A. et al. 2020. AVIFAVIR for treatment of patients with moderate COVID-19: Interim results of a phase

II/III multicenter randomized clinical trial. *Clin Infect*.

Lai, C.C, Shih T.P, Ko W.C, Tang H.J, Hsueh P.R. 2020. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 55(3):105924.

3 Manabe, T., Kambayashi, D., Akatsu, H. et al. 2021. Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 21, 489.

5 Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN), Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI). 2021. *Protokol Tatalaksana COVID-19 di Indonesia*. Kemenkes RI.

13 Romagnoli, S., Peris, A., De Gaudio, A.R., Geppetti, P. 2020. SARS-CoV-2 and COVID-19: From the Bench to the Bedside. *Physiol. Rev.* 100, p. 1455-1466

Saber-Ayad., M. Saleh., M.A., Abu-Gharbieh E. 2020. The rationale for potential pharmacotherapy of COVID-19. *Pharmaceuticals (Basel)*. 13: 96.

Sanders, J.M, Monogue M.L, Jodlowski T.Z, Cutrell J.B. 2020. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 323(18), p. 1824-36.

1 Shrestha, D. B. et al. 2020. Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: A rapid systematic review and meta-analysis. *Virology J.* 17, p. 141-141.

Tsai, Ping-Hsing., Lai, Wei-Yia., et. al. 2020. Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *Journal of the Chinese Medical Association*. 84(1) . p. 3-8.

<sup>1</sup> Udhwadia, Z. F. et al. 2020. 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. (IJID)*. 103, p. 62–71.

<sup>3</sup> Walsh KA, Jordan K, Clyne B, Rohde D, Drummond L, Byrne P, et al. 2020. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect.* 81(3). p. 357-71.

<sup>3</sup> Xi X, Xu Y, Jiang L, Li A, Duan J, Du B, et al. 2010. Hospitalized adult patients with 2009 influenza A(H1N1) in Beijing, China: risk factors for hospital mortality. *BMC Infect Dis.* 10: 256.

# Artikel Review

---

## ORIGINALITY REPORT

---

18%

SIMILARITY INDEX

15%

INTERNET SOURCES

11%

PUBLICATIONS

11%

STUDENT PAPERS

---

## PRIMARY SOURCES

---

1	Soheil Hassanipour, Morteza Arab-Zozani, Bahman Amani, Forough Heidarzad, Mohammad Fathalipour, Rudolph Martinez-de-Hoyo. "The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials", Scientific Reports, 2021 Publication	4%
2	<a href="http://alodokter-bucket.storage.googleapis.com">alodokter-bucket.storage.googleapis.com</a> Internet Source	2%
3	<a href="http://bmcinfectdis.biomedcentral.com">bmcinfectdis.biomedcentral.com</a> Internet Source	2%
4	<a href="http://idoc.pub">idoc.pub</a> Internet Source	2%
5	<a href="http://www.cdkjournal.com">www.cdkjournal.com</a> Internet Source	2%
6	<a href="http://poltekkes-tjk.ac.id">poltekkes-tjk.ac.id</a> Internet Source	2%
7	<a href="http://journal.unpad.ac.id">journal.unpad.ac.id</a> Internet Source	1%

---

8	<a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> Internet Source	1 %
9	Mohammad Bosaeed, Ahmad Alharbi, Mohammad Hussein, Mohammed Abalkhail et al. "Multicentre randomised double-blinded placebo-controlled trial of favipiravir in adults with mild COVID-19", BMJ Open, 2021 Publication	1 %
10	<a href="http://www.oborkeadilan.com">www.oborkeadilan.com</a> Internet Source	1 %
11	<a href="http://www.iitg.ac.in">www.iitg.ac.in</a> Internet Source	1 %
12	<a href="http://www.alomedika.com">www.alomedika.com</a> Internet Source	1 %
13	<a href="http://rcm.imrpress.com">rcm.imrpress.com</a> Internet Source	1 %

Exclude quotes  On

Exclude matches  < 1%

Exclude bibliography  On