

REVIEW ARTIKEL : Penggunaan Antivirus pada Pasien Covid-19

Athiyagusti P Putri*, Tina Rostinawati

Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

athiyagusti16001@mail.unpad.ac.id

diserahkan 31/07/2021, diterima 27/04/2022

ABSTRAK

SARS CoV-2 merupakan virus yang menyebabkan penyakit pada saluran pernafasan. Saat ini, belum tersedia obat antivirus khusus untuk melawan infeksi COVID 19 untuk terapi potensial pada manusia. Tujuan dibuatnya *review* artikel ini adalah untuk menghimpun tata laksana antivirus pada pasien COVID-19 dengan memaparkan data penggunaan dan bagaimana mekanisme antivirus tersebut bekerja terhadap virus SARS CoV-2 melalui metode *review* 36 jurnal penelitian. Sehingga dapat diketahui terkait respon dan efektivitas penggunaan antivirus terhadap pasien COVID-19 yang merupakan penyakit yang belum ditemukan pengobatan spesifiknya, serta dapat membantu penentuan penggunaan antivirus terhadap pasien COVID-19. Dimana antivirus yang diberikan kepada pasien COVID-19 berdasarkan derajat keparahan kasus, dan saat ini yang tetap digunakan untuk terapi pada COVID-19 adalah favipiravir dan remdesivir.

Kata Kunci: SARS CoV-2, penyakit pada saluran pernafasan, Antivirus

ABSTRACT

SARS CoV-2 is a virus that causes disease in the respiratory tract. Currently, there are no specific antiviral drugs against COVID-19 infection for potential therapy in humans. The purpose of this article review is to collect antiviral management in Covid-19 patients by describing the use data and how the antiviral mechanism works against the SARS CoV-2 virus through the review method of 36 research journals. So that it can be known regarding the response and effectiveness of using antivirals in Covid-19 patients, which are diseases for which no specific treatment has been found, and can help determine the use of antivirals in Covid-19 patients. Where the antiviral given to COVID-19 patients is based on the severity of the case, and currently those that are still used for therapy in COVID-19 are favipiravir and remdesivir.

Keywords: SARS CoV-2, respiratory tract disease, Antivirus

PENDAHULUAN

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2) adalah agen penyebab penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19), dinyatakan sebagai pandemi global oleh *World Health Organization (WHO)* pada 11 Maret 2020. SARSCoV-2 ditemukan pada Desember 2019 di Kota Wuhan, Hubei Provinsi, Cina (Yang W., *et al.* 2020). SARS-COV-2 memiliki kemiripan filogenetik dengan virus SARS (SARS-COV) sebesar 79.5% , sedangkan dengan *Middle East respiratory syndrome-related*

coronavirus (MERS-COV) sebesar 50% (Zhu, *et al.* 2020). Covid-19 merupakan penyakit yang menyerang pernafasan yang dapat mengakibatkan kelelahan, demam, nyeri otot, batuk, sesak napas dan dalam beberapa kasus menyebabkan pneumonia (Rothan dan Byrareddy, 2020).

Penularan dari manusia ke manusia terjadi melalui kontak langsung atau melalui droplet yang dikeluarkan pada saat batuk atau bersin dari orang yang terinfeksi (Rothan dan Byrareddy, 2020). Pasien yang terinfeksi COVID-19 menjalani isolasi untuk mengurangi transmisi virus yang

terjadi antara manusia ke manusia. Saat ini, tidak ada obat antivirus spesifik untuk melawan infeksi COVID 19 untuk terapi potensial pada manusia (Lu H, 2020). Meskipun beberapa *case report* atau studi observasi telah melaporkan beberapa obat antivirus yang efektif dalam meningkatkan perbaikan dari pasien COVID-19 (Zhang J., 2020). Lini terapi yang digunakan untuk SARS-CoV atau MERS-CoV efektif dalam pengobatan COVID-19, karena fakta bahwa semua virus ini berasal dari keluarga yang sama, dan menyebabkan penyakit pernapasan (Mahmoud Y., 2020). Pilihan yang tersedia menggunakan obat antivirus spektrum luas seperti analog Nukleosida, inhibitor neuraminidase, inhibitor analog nukleotida RNA polimerase SARS-CoV-2, inhibitor RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) dan juga HIV-protease inhibitor yang dapat melemahkan infeksi virus hingga antivirus tertentu tersedia (Lu H, 2020).

Infectious Diseases Society of America (IDSA) merekomendasikan *guideline* untuk pengobatan COVID 19 diantaranya adalah antimalaria (chloroquine, hydroxychloroquine), antivirus (lopinavir/ritonavir), antibakteri (azitromisin, dan imunomodulator (Tocilizumab) berdasarkan manfaat yang telah dilaporkan. Namun efektivitasnya masih menjadi kontroversi karena keterbatasan uji klinis untuk membuktikan efektivitasnya, dijelaskan pada **Tabel 1 dan 2**. (Bhimraj A, *et al.*, 2020).

Penggunaan antivirus bagi pasien COVID19 di Indonesia didasarkan pada berat gejalanya (PAPDI, 2020). Antivirus yang telah digunakan bagi pasien COVID19 di beberapa Negara adalah lopinavir/ritonavir, remdesivir, Oseltamivir, klorokuin, hidrosiklorokuin dan Favipiravir (Zhong H., *et al.* 2020). Tujuan dari *review* ini adalah untuk menghimpun tata laksana terapi pasien COVID19.

METODE

Strategi penelusuran dan pencarian data dilakukan secara elektronik melalui situs web *Google scholar; Pubmed, Science direct, Springer, NCBI*. Kata kunci yang digunakan saat proses pencarian seperti “*Antivirus Therapy for Covid-19*”, “*Effectiveness and safety of antivirus*”, “*Current Potential Antivirus for Covid-19*”, “*Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Antiviral Agents*”, dan “*Mechanism of antivirus for Covid-19*”. Dari hasil pencarian didapatkan jurnal yang berkaitan dengan telefarmasi sejumlah 200 jurnal, namun pada *review* artikel ini hanya digunakan artikel sejumlah 36 artikel untuk dijadikan pustaka, dengan kriteria inklusi yaitu jurnal penelitian, artikel primer, artikel ilmiah dengan jangka waktu penerbitan 2011 – 2021.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (2020), mengklasifikasikan penyakit Covid-19 berdasarkan pada berat kasusnya COVID-19, dijelaskan pada **Tabel 3**.

Patogenesis Covid-19

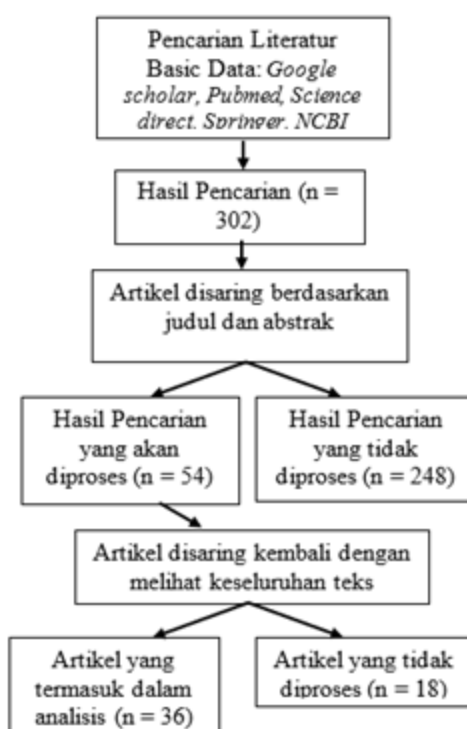
Terdapat dua proses utama dalam pathogenesis COVID-19 yang dapat dilihat pada **Gambar 2**. Pada proses pertama infeksi penyakit ini terjadi replikasi SARS-CoV-2. Di dalam tubuh, virus akan menempel pada saluran pernafasan sehingga akan menghasilkan protein yang disebut ACE-2. Kemudian pada *spike* protein ACE-2 virus yang berada pada permukaan mengikat reseptor ACE-2 pada permukaan sel target. Reseptor ACE-2 akan diikat dan dibelah oleh protease serin II transmembran (TMPRSS2) pada virus. Proses ini akan mengaktifkan *spike* protein dan dengan pecahan ACE-2 akan menjadi jalan masuk virus. Penyerapan seluler virus akan meningkat akibat mekanisme kerja dari TMPRSS2, sehingga sel

target akan dicapai oleh virus dan terjadi proses infeksi virus. Pada proses ini, potongan materi genetik (RNA) akan dilepaskan oleh virus (Susilo, *et al.*, 2020). Replikasi CoV dimediasi oleh kompleks replikasi transkripsi dari protein nonstruktural virus (nsp). Komponen utama dari kompleks tersebut yaitu subunit katalitik (nsp12) dari RNA-dependent RNA Polymerase (RdRp). Aktivitas penghambatan RdRp menjadi salah satu target pada pengobatan infeksi CoV melalui mekanisme penghambatan replikasi dan transkripsi virus tersebut. Kemudian, infeksi ini selanjutnya didorong oleh respon imun atau inflamasi yang berlebihan terhadap virus tersebut hingga menyebabkan kerusakan jaringan (NIH, 2020). Hingga saat ini, belum terdapat terapi spesifik untuk COVID-19. Berdasarkan patofisiologinya, terapi untuk COVID-19 terbagi menjadi dua yakni antivirus dan imunomodulator. Antivirus digunakan sebagai pencegahan virus berkembang biak, sedangkan imunomodulator digunakan untuk membantu sistem imun melawan atau menghentikan virus agar tidak menghasilkan reaksi yang berlebihan.

Beberapa jenis antivirus diteliti potensinya sebagai terapi untuk COVID-19, diantaranya oseltamivir, favipiravir, remdesivir, lopinavir/ritonavir, klorokuin, dan hidroksiklorokuin. Namun untuk Klorokuin fosfat, hidroksiklorokuin, dan kombinasi lopinavir/ritonavir tidak digunakan kembali di Indonesia karena BPOM telah mencabut *emergency use authoriazation* (EUA), dikarenakan terdapat laporan keamanan dari 7 rumah sakit di Indonesia yang melakukan penelitian obsevasional selama 4 bulan terhadap penggunaan klorokuin dan hidroksiklorokuin. Laporan menunjukkan bahwa 28.2% dari 213 kasus yang menggunakan klorokuin dan hidroksiklorokuin terjadi gangguan ritme jantung berupa perpanjangan interval QT (waktu dari awal QRS sampai akhir gelombang T yang diukur, dan dilihat sebagai aktivitas ventrikel) (BPOM, 2021). Obat-obatan ini dapat digunakan ketika tidak tersedia antivirus lainnya.

Oseltamivir

Oseltamivir diketahui sebagai pengobatan dan pencegahan influenza tipe A dan B.



Tabel 1. Penggunaan Antivirus dalam Kasus COVID-19

Author	Obat	Kasus	Konklusi	Efek samping
Cao <i>et al.</i> , 2020	Lopinavir/ritonavir	Uji coba terkontrol dengan terapi lopinavir / ritonavir pada pasien dewasa dengan COVID-19 parah yang dirawat di rumah sakit di Cina. Kelompok. Pengobatan dalam uji coba ini menerima lopinavir / ritonavir 400 mg / 100 mg selama 14 hari selain perawatan standar.	Hasil perbaikan klinisnya serupa tetapi angka kematian pada kelompok dengan pengobatan lopinavir/ritonavir masih lebih rendah dibandingkan dengan yang hanya perawatan standar.	Efek samping gastrointestinal termasuk mual, muntah, dan diare lebih umum pada kelompok lopinavir-ritonavir.
Hillaker E, Belfer J, 2020.	Remdesivir	kasus laki-laki berusia 40 tahun yang sakit kritis dinyatakan positif COVID-19 dan diobati dengan klorokuin bersama dengan terapi suportif selama 5 hari, dan remdesivir diberikan hingga hari ke 9. 60 jam kemudian, secara klinis membaik dan dilanjutkan untuk dipulangkan.	Pemberian remdesivir untuk pasien COVID 19 masih efektif meskipun terjadi keterlambatan.	
Goldman, <i>et al.</i> , 2020	Remdesivir	Dalam uji klinis dengan 397 pasien ini, terdapat kelompok yang menerima remdesivir selama 5 hari dan kelompok yang menerima remdesivir selama 10 hari.	Tidak ada perbedaan yang signifikan antara keduanya. Pemberian remdesivir selama 5 hari dan 10 hari dapat meningkatkan status klinis	Mual, gagal napas akut, ALT meningkat, konstipasi
Takahash H., <i>et al.</i> , 2020	Favipiravir	Dua pasien dalam kondisi kritis membutuhkan 100% nasal oksigen aliran tinggi atau ECMO, dan satu pasien dalam kondisi parah membutuhkan asupan oksigen maksimal 8 L / menit. Semua pasien memulai pemberian favipiravir pada hari ke 11 setelah timbulnya gejala yang memburuk	favipiravir dapat memperlambat / menghentikan perkembangan pneumonia dan peningkatan sitokin, memperbaiki fungsi pernafasan, dan menghasilkan efek langsung bahkan pada pasien kondisi parah atau kritis	
Noda A., <i>et al.</i> , 2020	Favipiravir	Pasien laki-laki 60 tahun penderita hipertensi dan diabetes melitus yang dirawat dengan kasus COVID-19 berat mendapat perawatan suportif dengan Favipiravir. Sejak memulai pengobatan, suhu menurun dan peningkatan oksigenasi serta asupan makanan dicatat.	Pada pasien COVID-19 dengan hipoksemia, Favipiravir menunjukkan efek yang menjanjikan.	

Author	Obat	Kasus	Konklusi	Efek samping
Ding, <i>et al.</i> , 2020	Osetamivir	Dari 115 kasus COVID-19 yang dikonfirmasi, 5 pasien ditemukan koinfeksi virus influenza dan ditindaklanjuti. Semua pasien menerima terapi antivirus (termasuk Osetalmivir), antibakteri, dan terapi suportif (bila diindikasikan). Tidak ada pasien yang dibawa ke unit perawatan intensif yang pulih dan keluar dari rumah sakit tanpa kematian	Pasien koinfeksi COVID-19 dan virus influenza yang mendapatkan terapi osetamivir tidak menunjukkan kondisi yang lebih parah	
Wang <i>et al.</i> , 2020.	Klorokuin	Dilakukan uji <i>in vitro</i> pada klorokuin.	Aktifitas antivirus klorokuin dimana berdasarkan nilai EC50. SARS-CoV-2 dilawan dengan nilai EC50 pada sel Vero E6 cells adalah sebesar 1,13 µM. dan EC90 = 6,90 µM. Dengan pemberian klorokuin 500 mg, nilai EC90 dapat dicapai.	
Gautret <i>et al.</i> , 2020.	Hidroksiklorokuin	Di Prancis yang melibatkan 36 pasien COVID-19 positif (baik tanpa gejala atau dengan gejala infeksi saluran pernapasan atas dan bawah) membandingkan terapi hidroksiklorokuin sulfat 200 mg tiga kali sehari (n = 16) selama 10 hari dengan terapi suportif simptomatik (n = 26).	Pada hari ke-6, lebih banyak pasien dalam kelompok hidroksiklorokuin (70%) yang memiliki klirens virologi yang diukur dengan usap saluran napas, dibandingkan dengan 12,5% pada kelompok terapi suportif.	

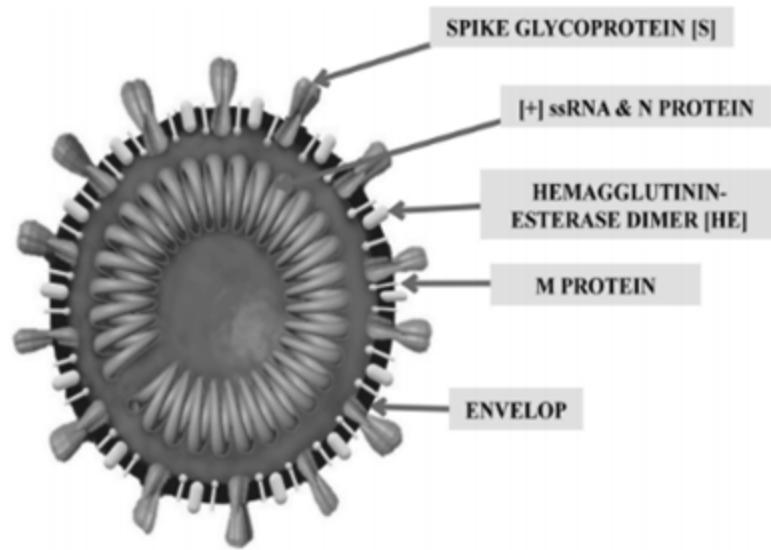
Tabel 2. Data Farmakokinetik dan Farmakodinamik Obat Antivirus pada Pasien Covid-19

Obat dan Pustaka	Jenis studi	Dosis	Rute Admini strasi	Konsentrasi dalam darah	Rute eliminasi
Remdesivir (Zeitlinger, M. <i>et al.</i> , 2020)	<i>In vitro</i> (Sel Vero E6)	200 mg per hari diikuti 100 mg per hari pada hari ke 2–10	IV	Saat dosis 10 mg/kg IV, konsentrasi dalam darah mencapai 10 µM	74% Remdesivir dieliminasi dalam urin dan 18% dieliminasi dalam feses.
Favipiravir (Zeitlinger, M. <i>et al.</i> , 2020)	<i>In vitro</i> (Sel Vero E6)	1600 mg/ 12 jam pada hari pertama diikuti 600 mg/ 12 jam pada hari ke 2 – 5	PO; IV	Konsentrasi 1190±478 µM dicapai setelah 1 jam pemberian favipiravir 400 mg. Catatan : Klirens virus lebih cepat dan perbaikan radiologi dilaporkan pada pasien yang menggunakan favipiravir dibanding LPV/r	Favipiravir dimetabolisme menjadi bentuk tidak aktifnya dan dieksresikan melalui urin.

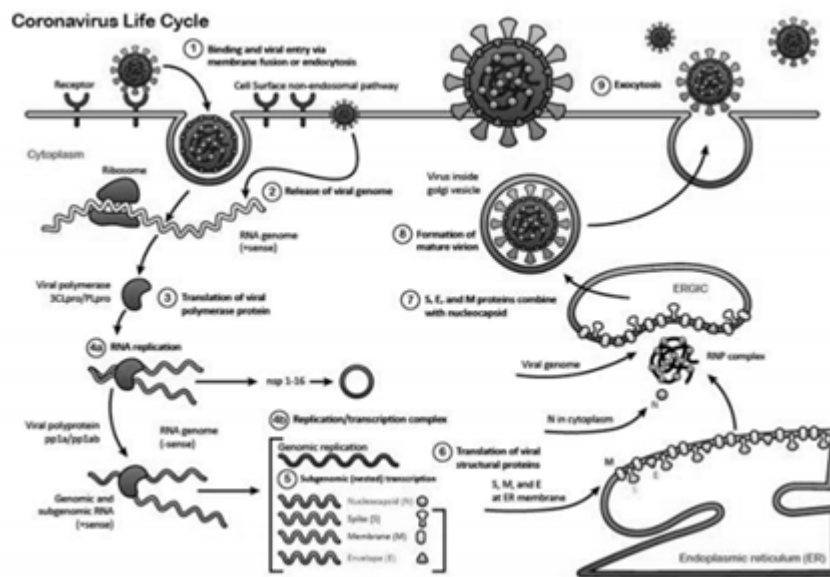
Obat dan Pustaka	Jenis studi	Dosis	Rute Admini strasi	Konsentrasi dalam darah	Rute eliminasi
Osetamivir (Jefferson T, <i>et al.</i> , 2014)	<i>In vivo</i>	30 mg, 40 mg dan 75 mg/ kg BB, dua kali sehari selama 5 hari.	PO	Saat dosis 2 mg/kg, konsentrasi mencapai 3.63–26.75 ng/mL (orang kaukasia) dan 3.95–22.05 ng/mL (orang jepang).	90% osetamivir dieliminasi dengan osetamivir karboksilat dan seluruhnya dieliminasi melalui ginjal. Dan kurang dari 20% dieliminasi melalui feses.
Lopinavir/ Ritonavir (Zeitlinger, M. <i>et al.</i> , 2020)	<i>In vitro</i> (Sel Vero E6)	400/100 mg/12 jam selama 14 hari	PO	Nilai rata – rata Cmax LPV 12,72 M (dengan p2,5 dari 6,36 M hingga p97,5 dari 23,85 M) dan nilai rata – rata Cmax ritonavir 0,7 M (dengan p2,5 dari 0,2 M hingga p97,5 dari 2,22 M)	LPV: dimetabolisme oleh CYP3A Ritonavir: CYP3A4 dan, pada tingkat lebih rendah, CYP2D6
Klorokuin (Zeitlinger, M. <i>et al.</i> , 2020)	<i>In vitro</i> (Sel Vero E6)	600 mg/12 jam di hari ke-1 diikuti 2 kali 300 dalam sehari di hari ke 2 – 5	PO; IV	Konsentrasi 6,9 M dapat dicapai pada pasien setelah dosis 500 mg. Catatan: efek samping dan kematian yang lebih tinggi ditemukan pada pasien dengan COVID-19 yang menerima 600 mg/12 jam selama 10 hari dibandingkan dengan 450 mg/12 jam pada hari 1 dan sekali sehari antara hari 2 dan 5	50% pembersihan ginjal (diekskresikan tidak berubah dalam urin); dimetabolisme oleh CYP2C8, CYP3A4 dan, pada tingkat lebih rendah, CYP2D6
Hidroksi klorokuin (Zeitlinger, M. <i>et al.</i> , 2020)	<i>In vitro</i> (Sel Vero E6)	400 mg/12 jam pada hari pertama diikuti 200 mg/ 12 jam pada hari ke 2 – 5	PO	Konsentrasi >1,49 M (>500 ng/ml) dapat dicapai setelah rejimen dosis 6 mg/kg/hari.	50% pembersihan ginjal (diekskresikan tidak berubah dalam urin); dimetabolisme oleh CYP2C8, CYP3A4 dan, pada tingkat lebih rendah, CYP2D6

Tabel 3. Klasifikasi Pasien Covid-19 berdasarkan Berat Kasusnya

Berat Kasus	Gejala
Tanpa gejala	Paling ringan, tidak ditemukan gejala
Ringan	demam, batuk, fatigue, anoreksia, napas pendek, myalgia, tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia.
Sedang	demam, batuk, sesak, napas cepat tetapi tidak ada pneumonia berat (SpO2 > 93%)
Berat	Pneumonia dengan hipoxemia (SpO2 < 93%)
Kritis	Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), sepsis dan syok sepsis.



Gambar 1. Struktur Virus SARS-Cov2 (Shanmugam C., et al. 2020)



Gambar 2. Siklus Hidup Virus SARS-Cov2 (Vagmita dan Keith M., et al. 2020)

Oseltamivir di pasaran merupakan bentuk *prodrug* nya yakni Oseltamivir fosfat yang kemudian dimetabolisme menjadi bentuk aktifnya yaitu Oseltamivir karboksilat. Metabolit aktifnya dengan neuraminidase akan berinteraksi sehingga menyebabkan konformasi yang berubah dalam situs aktif enzim, dan aktifitasnya dihambat. Hasil dihambatnya neuraminidase ini adalah terhambatnya agregasi virus di permukaan sel yang terinfeksi dan meminimalisir tersebarnya virus dalam saluran pernapasan (Acosta *et al*, 2018; Dou *et al*, 2018). Di lain hal, inhibitor neurominidase tidak diharapkan dapat efektif sebagai pencegahan atau pengobatan Covid-19, karena SARS CoV-2 tidak memiliki neurominidase.

Favipiravir

Favipiravir adalah antivirus *spectrum* luas yang menunjukkan aktivitas *in vitro* terhadap SARS-CoV2. Favipiravir memiliki mekanisme sebagai inhibitor RdRp sehingga dapat menghambat aktivitas polimerasi RNA. Favipiravir disetujui di Jepang dan RRC untuk terapi influenza. Favipiravir disetujui oleh pemerintah Cina untuk mengobati COVID19. Efikasi dan keamanan favipiravir untuk COVID-19 belum ditetapkan.

Remdesivir

Remdesivir adalah inhibitor analog nukleotida RNA polimerase SARS-CoV-2 yang diindikasikan untuk pasien dewasa dan anak (pasien dengan umur lebih dari 12 tahun dan 40 kg) saat mendapat perawatan di rumah sakit. Remdesivir merupakan antivirus spektrum luas yang sebelumnya dikembangkan dalam terapi infeksi virus Ebola. Remdesivir merupakan bentuk *prodrug* dari analog adenosin yang dimetabolisme dalam tubuh menjadi nukleosida trifosfat, bentuk aktifnya (Amirian, *et al.*, 2020).

Mekanisme kerja Remdesivir berhubungan dengan replikasi virus. Remdesivir akan bekerja dengan cara menghambat RdRp virus, protein kompleks yang digunakan untuk replikasi genom berbasis RNA, lebih jelas dapat dilihat pada **Gambar 2**. Bentuk aktif RTP (ribofuranosil fosfat) bersaing dengan adenosin trifosfat (nukleotida untuk pembentukan RNA) dan bergabung dengan untai RNA, menyebabkan penghentian sintesis RNA secara dini sehingga dapat menghentikan proses replikasi RNA (Brown, 2019).

Lopinavir / Ritonavir

Lopinavir / Ritonavir adalah koformulasi inhibitor protease yang disetujui untuk pengobatan infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) sejak tahun 2000. Lopinavir yang bekerja sebagai penghambat protease, akan menahan aksi 3CL protease (biasa disebut 3CLpro / Mpro) yang berperan penting dalam proses replikasi virus, sehingga dapat mengganggu proses replikasi virus dan pelepasannya dari sel inang (Chandwani, 2008). Sudah dilakukan penelitian secara *in vitro* terkait kemampuan lopinavir dapat menghambat 3CL protease SARS-CoV (Meini, *et al.*, 2020).

Meskipun Lopinavir bekerja 3-4 kali lebih aktif daripada Ritonavir, tetapi bioavailabilitasnya sangat kurang. Penambahan Ritonavir dosis rendah, yang merupakan penghambat CYP3A4 kuat dimaksudkan sebagai peningkat farmakokinetik dari Lopinavir, yang secara dramatis akan meningkatkan konsentrasi darah Lopinavir (Jackson *et al.*, 2011).

Beberapa negara pada pedoman tatalaksana COVID-19 nya, telah mencantumkan Lopinavir/ Ritonavir sebagai salah satu pilihan terapi. Di Korea Selatan, untuk pasien geriatri atau pasien yang memiliki komorbid dengan kondisi infeksi yang parah salah satu pilihan terapinya dalam mengatasi replikasi virus adalah Lopinavir 400 mg

dan Ritonavir 100 mg sebanyak 2 kali sehari secara oral selama 10 hari (Sungsun, 2020). Di Indonesia sendiri penggunaan Lopinavir/Ritonavir sebagai salah satu pilihan terapi antivirus digunakan untuk pasien COVID-19 dengan derajat ringan hingga berat jika tidak tersedia antivirus yang lain (PAPDI, 2020).

Klorokuin

Klorokuin sudah dikenal penggunaannya sebagai antimalarial. Klorokuin merupakan sintesis 4-aminoquiniline yang diketahui dalam beberapa studi *in vitro* memiliki potensi aktivitas antivirus spektrum luas, termasuk diantaranya SARS-CoV. Namun studi terkait efikasi dan keamanan sebagai terapi COVID-19 masih sangat terbatas (Vincent, 2005; Wang, 2020).

Mekanisme kerja klorokuin terhadap SARS-CoV2 diduga melalui beberapa cara. Pertama, klorokuin mengganggu fusi sel inang virus dengan cara meningkatkan pH endosom, sehingga lingkungan membrane sel menjadi basa (Vincent, 2005). Dengan lingkungan basa ini, akan mendegradasi virurs. Kedua, klorokuin menghambat terminal glikosilasi ACE-2 yang akan menyebabkan berkurangnya afinitas ACE-2 dan spike protein SARAS-CoV sehingga dapat menghambat infeksi (Nugrahaningsih dan Eko, 2020). Ketiga, klorokuin dapat menghambat quinone reductase 2 yang berperan dalam pembentukan asam sialat yang ada pada protein sel transmembran, komponen penting pada pengikatan virus pada reseptornya (Devaux *et al.*, 2020).

Hidroksiklorokuin

Hidroksiklorokuin memiliki karakteristik yang mirip dengan klorokuin karena merupakan derivat klorokuin, namun dalam penggunaan jangka panjang memiliki profil keamanan yang

lebih baik (Vinetz, 2018).

Mekanisme kerja hidroksiklorokuin pada COVID-19 belum diketahui secara jelas, tetapi diduga mirip dengan klorokuin, melalui penghambatan fusi dan pelepasan virus, alkalinisasi lisosom, penghambatan interaksi virus dengan reseptor ACE2, dan sebagai imunomodulator (Zhou *et al.*, 2020). Di Indonesia sendiri penggunaan hidroksiklorokuin sebagai salah satu pilihan terapi antivirus digunakan untuk pasien COVID-19 jika tidak tersedia antivirus yang lain (PAPDI, 2020).

SIMPULAN

Virus COVID-19 merupakan virus baru yang menyerang saluran pernafasan manusia. Sejak kasus pertama yang terjadi di Wuhan, hingga saat ini sudah banyak yang terjangkit virus ini. Saat ini, belum tersedia obat antivirus spesifik untuk melawan infeksi COVID-19. Terapi yang digunakan untuk pasien COVID-19 saat ini adalah lini terapi yang digunakan untuk SARS-CoV atau MERS-CoV, karena virus ini berasal dari keluarga yang sama, dan menyebabkan penyakit pernapasan. Berdasarkan kajian *review* yang dilakukan, beberapa jenis antivirus sebagai terapi untuk COVID-19, diantaranya oseltamivir, favipiravir, remdesivir, lopinavir/ritonavir, klorokuin, dan hidroksiklorokuin. Antivirus yang diberikan berdasarkan derajat keparahan kasus, dan saat ini yang tetap digunakan untuk terapi pada COVID-19 adalah favipiravir dan remdesivir.

DAFTAR PUSTAKA

Acosta, P.E. 2018. Antiviral agents (non retroviral). In: Brunton, L.L., Hilal-Dandan, R., Knollmann, B.J., editors. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics 13th Ed. New York: McGraw-

- Hill Education.
- Alavi-Moghaddam M. 2020. A Novel coronavirus outbreak from Wuhan city in china, rapid need for emergency departments preparedness and response; a letter to editor. *Arch Acad Emerg Med*;8(1):e12.
- Amirian, E.S., Levy, J.K. 2020. Current knowledge about the antivirals remdesivir (GS-5734) and GS-441524 as therapeutic options for coronaviruses. *One Health*. 9:100128.
- Bhimraj A, Morgan R, Shumaker A, Lavergne V, Baden L, Cheng V, et al. 2020. Infectious diseases society of america guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa478>.
- BPOM, 2021. Penjelasan Badan POM RI Tentang Pencabutan Emergency Use Authorization Hidroksiklorokuin dan Klorokuin untuk Pengobatan COVID-19. Tersedia di : <https://www.pom.go.id> (Diakses pada tanggal 30 Juli 2021).
- Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinnon III KH, Sims AC, Feng JY, et al. 2019. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res*.169:104541
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of Lopinavir–Ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med*. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2001282>.
- Chandwani A, Shuter J. 2008. Lopinavir/ritonavir in the treatment of HIV-1 infection: a review. *Ther Clin Risk Manag*. 4(5):1023–33.
- Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. 2020. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol*. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25781>, 10.1002/jmv.25781. Advance online publication.
- Dou D, Revol R, Östbye H, Wang H, Daniels R. 2018. Influenza A virus cell entry, replication, virion assembly and movement. *Front Immunol*. 9:1581.
- Fagbo SF, Skakni L, Chu DK, Garbati MA, Joseph M, Peiris M, et al. 2015. Molecular epidemiology of hospital outbreak of middle east respiratory syndrome, Riyadh, Saudi Arabia, 2014. *Emerging Infect Dis*. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2111.150944>.
- FDA, 2012. Oseltamivir (Tamiflu) Prescribing Information. Tersedia di : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021087s062lbl.pdf (diakses pada tanggal 15 Juli 2021).
- Goldman J, Lye D, Hui D, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. 2020. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19. *NEJM*. Doi: 10.1056/NEJMoa2015301.
- H. Lu, Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). 2020. *Biosci. Trends* <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01020>
- H. Takahashia, Yoshinobu Iwasakia , Takayasu Watanabea , Naoki Ichinoseb , Yasusei Okadac , Akito Oiwad , Takehiro Kobayashid , Mariko Moriyad , Toshimi Oda. 2020. Case studies of SARS-CoV-2 treated with favipiravir among patients in critical or severe condition. *International Journal of Infectious Diseases*.
- J. Lei, J. Li, X. Li, X. Qi. 2020. CT imaging of the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia, *Radiology* 200236, <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200236>

- org/10.1148/radiol.2020200236
- Jackson A, Hill A, Puls R, Else L, Amin J, Back D, et al. 2011. Pharmacokinetics of plasma lopinavir/ritonavir following the administration of 400/100 mg, 200/150 mg and 200/50 mg twice daily in HIV-negative volunteers. *J Antimicrob Chemother.* 66(3):635–40.
- Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Thompson MJ, Spencer EA, Onakpoya I, Mahtani KR, Nunan D, Howick J, Heneghan CJ. 2014. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst.* doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
- Lu k HKH, Li X, Fung J, Lau SKP, Woo PCY. 2019. Molecular epidemiology, evolution and phylogeny of SARS coronavirus. *Infect Genet Evol* ;71:21–30.
- Lu, H. 2020. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends.* 14(1): 69–71. PMID: 31996494 DOI: 10.5582/bst.2020.01020.
- M. Wang, R. Cao, L. Zhang, X. Yang, J. Liu, M. Xu, et al. 2020. Remdesivir and Chloroquine Effectively Inhibit the Recently Emerged Novel Coronavirus (2019- nCoV) in Vitro. *Cell research.*
- Mahmoud Yousefifard. 2020. Antiviral Therapy in Management of COVID-19: a Systematic Review on Current Evidence.
- Meini, Alberto, Benedetta , Igor V, Davide P dan Carlo. 2020. Role of Lopinavir/ Ritonavir in the Treatment of Covid-19: A Review of Current Evidence, Guideline Recommendations, and Perspectives. *J. Clin. Med.* 9: 2050.
- N. Lian, H. Xie , S. Lin, J. Huang , J. Zhao, Q. Lin. 2020. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study. *Clinical Microbiology and Infection.*
- National Institutes of Health (NIH). 2020. Therapeutic Management of Patients with COVID-19. Updated 2020 Dec 3. From NIH website. Available online at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/> [Diakses 28 Desember 2020].
- Noda A, Shirai T, Nakajima H, Oda M, Saraya T, Ishii H, et al. 2020. Case report: Two cases of COVID-19 pneumonia including use of favipiravir. *The Japanese Association for Infectious Diseases.* 2020. http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200408_2.pdf
- Perhimpunan Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia. 2020. Pedoman Tatalaksana Covid-19. Tersedia online di <https://www.papdi.or.id/pdfs/938/Pedoman%20Tatalaksana%20COVID-19%20edisi%202.pdf>. [Diakses pada 15 Februari 2021]
- Rothan HA, Byrareddy SN. 2020. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity.* 109: 102433.
- Shanmugam C., Abdul Rafi Mohammed., Swarupa Ravuri., Vishwas Luthra., Narasimhamurthy Rajagopal., Saritha Karre. 2020. COVID-2019 – A comprehensive pathology insight. *Pathology - Research and Practice.* <https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.153222>.
- Sungsun Kwak. 2020. Physicians work out treatment guidelines for coronavirus. *Korean Biomedical Review.* Tersedia

- online di <https://www.koreabiomed.com/news/articleView.html?idxno=7428>. [Diakses pada 28 Desember 2020].
- Susilo, Martin R, Ceva W, Widayat D, et al. 2020. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 7:1
- Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG. 2005. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2:69.
- Vagmita dan Keith M., and Glenna B. 2020. SARS-CoV-2 and COVID-19 Pathogenesis: A Review. *LifeSpan BioSciences, Inc*.
- Zeitlinger, et al. Birgit C. P. Koch., Roger Bruggemann., Pieter De Cock., Timothy Felton., Maya Hites., Jennifer Le., Sonia Luque., et al. 2020. Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics of Antiviral Agents Used to Treat SARS-CoV-2 and Their Potential Interaction with Drugs and Other Supportive Measures: A Comprehensive Review by the PK/PD of Anti-Infectives Study Group of the European Society of Antimicrobial Agents. *Clinical Pharmacokinetics*. <https://doi.org/10.1007/s40262-020-00924-9>.
- Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W, Wang W, Chen X. 2020. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *The Lancet Respiratory Medicine*.
- Zhong H, Wang Y, Zhang ZL, Liu YX, Le KJ, Cui M, et al. 2020. Efficacy and safety of current therapeutic options for COVID-19 lessons to be learnt from SARS and MERS epidemic: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*.
- Zhu Z, Xihua L, Xiaoshan S, Weijing W, Giuseppe A, Yimin Z. 2020. From SARS and MERS to COVID-19: a brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. *Respiratory Research* (2020) 21:224