https://doi.org/10.22435/bpk.v48i4.3184

# Tinjauan Literatur : Uji In Vivo pada Antiviral Terpilih COVID-19

## *LITERATURE REVIEW : IN VIVO TESTING OF SELECTED ANTIVIRAL COVID-19*

Risqa Novita

Puslitbang Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan, Balitbang Kemenkes RI
Jl. Percetakan Negara 23 Jakarta Pusat, Indonesia
*Email : rn_smile01@yahoo.com

*Submitted : 23-07-2020, Revised : 16-08-2020, Revised : 08-09-2020, Accepted : 28-11-2020*

***Abstract***

*The novel corona virus, Severe Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) caused COVID-19 established by World Health Organization as global pandemic because it has spread globally and high mortality as above 8%. It needs an action to reduce the mortality rate and morbidity rate of COVID-19. There was no specific antiviral for COVID-19. We used antiviral based on our last experience against another infectious corona virus, MERS and SARS. Antiviral need safety and efficacy test. Antiviral test is start from in vitro, in vivo and clinical testing. Selecting antiviral for COVID-19 should pass through in vivo testing. The purpose of this review is to study which antiviral has passed the in vivo testing. Methods. A method of writing literature review from Google scholar and PubMed, with using keywords : antiviral, animal model and COVID-19. Results. Based on literature review, specific antiviral for COVID-19 has conducted on in vivo testing based on MERS and SARS experience, not for SARS-CoV-2 yet. The antivirals are* Remdesivir, Lopinavir, Favipiravir dan Klorokuin

*Keywords: antiviral, animal model, COVID-19, SARS-CoV-2*

**Abstrak**

Virus novel korona yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*-2 (SARS-CoV-2). Adalah penyebab COVID-19 yang telah ditetapkan oleh WHO sebagai pandemi global karena telah menyebar mendunia dan menyebabkan kematian cukup tinggi di atas 8%. Tindakan pengendalian yang efektif dibutuhkan untuk menekan angka kematian, salah satunya adalah pemberian antiviral. Hingga saat ini belum ada antiviral khusus untuk COVID-19. Antiviral yang digunakan berdasarkan pengalaman terhadap infeksi korona sebelumnya. Pemilihan antiviral yang efektif dan aman sangat diperlukan. Tahapan uji antivial seyogyanya dimulai dari uji in vitro, in vivo dan klinis. Antiviral yang dipilih untuk penderita COVID-19 sebaiknya sudah melalui tahapan in vivo, yaitu di hewan coba. Tulisan penulisan ini untuk mengkaji antiviral untuk COVID-19 yang telah melewati tahapan uji praklinis di hewan coba Metode. Metode tulisan ini berupa kajian dari literatur-literatur yang ada di Google scholar dan Pubmed, dengan pencarian menggunakan kata kunci antiviral, COVID-19 dan hewan model Hasil. Berdasarkan hasil dari penelusuran literatur, didapatkan data bahwa antiviral spesifik yang digunakan untuk penderita COVID-19 yang telah melalui tahapan di hewan model adalah Remdesivir, Lopinavir, Favipiravir dan Klorokuin, namun antiviral tersebut baru diuji terhadap MERS dan SARS, belum terhadap virus SARS-CoV-2.

Kata kunci: antiviral, COVID-19, hewan model, SARS-CoV-2

## PENDAHULUAN

Saat ini dunia sedang berjuang menghadapi pandemi COVID-19 yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*-2 (SARS-CoV-2). Insidensi COVID-19 pertama kali terjadi di Wuhan, Cina pada Desember 2019. Hingga Maret tahun 2020 telah menyebar secara luas di Cina serta lebih dari 190 negara di dunia, sehingga pada tanggal 12 Maret 2020, *World Health Organization* (WHO) mengumumkan COVID-19 sebagai pandemi dunia.[1]

Virus SARS-CoV-2 adalah virus korona ketiga yang menyebabkan penyakit infeksi menular pada manusia. Virus korona memiliki kecenderungan untuk mencari induk semang atau *host* baru sehingga dapat menimbulkan varian virus baru yang ganas. Beberapa virus korona dapat menimbulkan penyakit *emerging* dan kematian cukup tinggi di manusia yaitu MERS dan SARS, serta COVID-19.[2] Penyakit *emerging* adalah penyakit baru yang muncul dan menyerang suatu populasi untuk pertama kalinya (*new emerging infectious disease*) atau telah ada sebelumnya namun meningkat dengan sangat cepat, baik dalam jumlah kasus baru di dalam satu populasi ataupun penyebarannya ke daerah geografis yang baru (*re-emerging infectious disease*).[3]

Virus SARS-CoV-2 memiliki kemiripan dengan virus SARS sebesar 79%, dan masuk dalam sub genus *Sarbecovirus* dari genus *Betacoronavirus*. Manusia semua umur rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2. Transmisi virus dapat terjadi melalui kontak, droplet (partikel yang berukuran 5-10 μm), udara (*airborne*), fomit (permukaan benda yang terkontaminasi oleh virus), dan dari hewan ke manusia. Droplet yang mengandung virus dikeluarkan oleh penderita melalui batuk atau bersin. Droplet ini dapat terbang sejauh 1-2 meter dan dapat menempel di permukaan benda. Virus SARS-CoV-2 dapat bertahan selama 3 jam di udara. Penularan virus terjadi melalui kontak dekat antar anggota keluarga sebesar 89%, kontak di dalam komunitas sebesar 33% dan kontak dengan pasien sebesar 22%.[4,5,6]

Hingga saat ini, COVID-19 telah menjadi pandemik di 215 negara di dunia. Tingkat mortalitas COVID-19 di dunia hingga tanggal 22 November 2020 sebesar 1,3 juta dan 57,8 juta kasus. Di beberapa minggu terakhir ini, kasus tertinggi COVID-19 berturut-turut ada di Amerika Serikat (lebih dari 1,1 juta kasus, penambahan kasus baru 14%), India (lebih dari 280.000 kasus, penurunan 8%), Italia (> 230.000 kasus, penurunan 3%), Brazil (> 200.000 kasus, penambahan kasus baru 17%), dan Perancis (>170.000 kasus baru, penurunan 16%), sedangkan Indonesia menduduki peringkat kedua terbesar di Asia Tenggara, di bawah India, yaitu sebesar 493.308 kasus.[7] Hal ini membutuhkan tindakan pengendalian yang efektif agar dapat menurunkan angka kematian.

Penyakit *emerging* yang disebabkan oleh virus umumnya masih baru, sehingga memerlukan waktu yang lama bagi peneliti untuk mengetahui sifat virus, cara penularan, cara replikasi, epidemiologi virus, interaksi antara reservoir dan pejamu serta bagaimana terapi yang efektif. Penemuan suatu antiviral atau vaksin yang efektif membutuhkan waktu yang lama, hal ini tidak berkorelasi dengan laju penularan virus yang cepat. Untuk mengatasi hal ini, antiviral yang terbukti efektif pada MERS dan SARS menjadi pilihan bagi penderita COVID-19.[3,5]

Antiviral yang ada di Pedoman Pencegahan, Diagnosa dan Terapi terhadap COVID-19 (*the Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus-induced Pneumonia*) yang dikeluarkan oleh Komisi Kesehatan Nasional Republik Cina( *the National Health Commission (NHC) of the People's Republic of China*) adalah Interferon α (IFN-α), Lopinavir/Ritonavir, Chloroquine Phosphate, Ribavirin, dan Arbidol.[2] Pada saat terjadi wabah COVID-19 di Wuhan, terdapat empat macam antiviral yang dijadikan acuan di dalam pengobatan, yaitu Lopinavir, Ribavirin, Interferon dan Remdesivir. Lopinavir dipilih karena terbukti efektif terhadap penderita SARS dan MERS yang menunjukkan perbaikan klinis pada penderitanya. Badan *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat telah menyetujui antiviral untuk COVID-19, yaitu Remdesivir. Namun hingga saat ini belum ada antiviral spesifik yang dapat digunakan sebagai pengobatan terhadap COVID-19.[7,8]

Untuk mengatasi hal tersebut, pengobatan yang pernah diberikan terhadap SARS dan MERS memberikan hasil yang memuaskan, sehingga dapat dijadikan acuan dalam pengobatan COVID-19. Antiviral sebelum digunakan pada manusia, sebaiknya telah lulus uji tahap invitro

dan praklinis pada hewan coba.[9,10]

Tulisan ini bertujuan untuk mengkaji antiviral yang telah digunakan pada penderita COVID-19 apakah telah melalui tahapan praklinis di hewan model. Manfaat tulisan ini agar dapat mengetahui antiviral mana yang cukup aman, yaitu yang telah lulus uji di hewan coba, sehingga dapat diketahui apakah antiviral itu tidak toksik dan efektif digunakan pada penderita COVID-19, serta tulisan artikel ini dapat menjadi acuan untuk dilakukan uji praklinis terhadap antiviral COVID-19.

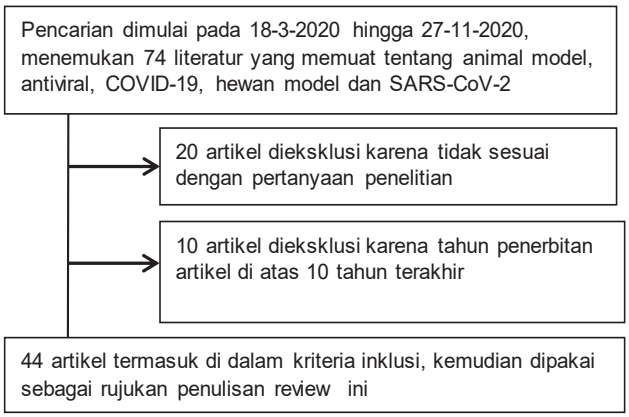
## BAHAN DAN METODE

Penelusuran kepustakaan dilakukan melalui internet dengan peramban *Google*, *PubMed* dan *Elsevier*. Penelusuran menggunakan kata kunci *animal model,* antiviral, COVID-19, hewan model dan SARS-CoV-2. Kepustakaan diambil dari unduhan jurnal seperti Pubmed, Google Scholar, Elsevier dan laman situs kesehatan internasional seperti *World Health Organization* (WHO) serta *Food Drug Administration* (FDA). Artikel yang digunakan sebagai rujukan sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria inklusi rujukan adalah semua artikel yang berasal dari: 1) artikel penelitian, seperti penelitian laboratorium, dan penelitian klinik, 2) artikel *systematic review*, yang menjawab pertanyaan penelitian yaitu apakah antiviral yang digunakan telah melalui tahapan uji praklinis. Kriteria eksklusi adalah artikel yang tidak sesuai dengan pertanyaan penelitian dan diterbitkan di atas 10 tahun terakhir.

Pencarian literatur dilakukan oleh 1 orang peneliti dan dilakukan sebanyak 10 kali dimulai pada 18 Maret 2020 hingga 27 November 2020. Kualitas pencarian ditingkatkan dengan mengutamakan artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi, setelah ditemukan artikel yang memenuhi kriteria inklusi langsung dilakukan telaah terhadap artikel-artikel tersebut yang dituangkan ke dalam tabel di bagian hasil.

Setelah melalui penelusuran melalui sistematika diatas, terpilih referensi yang diambil sebagai acuan penulisan ini yang mencakup 44 artikel ilmiah yang berasal dari hasil penelitian dan review artikel, seperti terlihat di dalam gambar berikut ini :




**Gambar 1. Metode Penelitian**

Hasil review sejumlah 10 artikel dituangkan di dalam sub bab pendahuluan, dan 34 artikel dituangkan di dalam sub bab hasil serta pembahasan sehingga pertanyaan penelitian akan terjawab di sub bab kesimpulan.

## HASIL

Berdasarkan sekuensing genom, virus SARS-CoV-2 memiliki kemiripan dengan virus SARS-CoV sebesar 79%. Virus masuk ke sel *host* atau pejamu melalui penempelan antara tonjolan virus yang mengandung glikoprotein dengan reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme* 2 (ACE2) dari pejamu, akibat terbentuk ikatan tersebut maka virus dapat masuk ke sel pejamu dan melakukan proses replikasi untuk perbanyakan jumlah virus, sehingga antiviral yang dapat dipakai sebagai terapi terhadap COVID-19 adalah yang memiliki target di reseptor ACE2 untuk mencegah agar virus tidak dapat masuk ke dalam sel pejamu. Antiviral tersebut telah digunakan sebagai terapi pada penderita MERS dan SARS.[11]

Prinsip dasar antiviral yang dapat diberikan adalah menghambat fusi atau masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel pejamu, menghambat replikasi SARS-CoV-2, menghambat terjadinya proses peradangan di dalam sel dan lama pemberian tidak lebih dari 10 hari.[12]

Pengobatan yang dapat diberikan terhadap COVID-19 masih terbatas. Mengacu pada *National Health Commission* (NHC) Republik Cina, beberapa antiviral yang pernah diberikan pada pasien COVID-19 dan memberikan hasil memuaskan adalah IFN-α, Lopinavir/Ritonavir, Ribavirin, *Klorokuin Phosphate* dan Arbidol.

IFN-α adalah antiviral spektrum luas yang biasa digunakan pada penderita HIV.[9,13] Enzim utama pada poliprotein virus korona adalah proteinase, sehingga penelitian antiviral terhadap SARS dan MERS dititikberatkan pada hambatan proteinase. Salah satu penghambat proteinase adalah Lopinavir. Kadar serum Lopinavir sebesar 5.5µg/mL-9.6µg/mL dapat menghambat proteinase. Beberapa antiviral yang sedang dievaluasi adalah Oseltamivir, Nafamostat, Nitazoxanide, Ribavirin, Ivermectin, Penciclovir, Favipiravir, Lopinavir, Darunavir, Ritonavir, AAK1, Baricitinib, Cobicistat dan Arbidol.[14,15]

Menurut WHO, suatu bahan yang akan digunakan sebagai obat harus melalui tahapan uji praklinis dan klinis. Uji praklinis dilakukan pada hewan coba dan bertujuan untuk mengetahui keamanan dan khasiat bahan tersebut melalui uji toksisitas dan uji aktivitas.[10]

Berdasarkan hasil uji penapisan in vitro, pengujian suatu antiviral membutuhkan hewan coba untuk mengevaluasi daya kerja antiviral di tingkat makhluk hidup, mengetahui replikasi dan patogenesis virus. COVID-19 telah menyebabkan ancaman di kesehatan masyarakat, sehingga memerlukan terapi yang efektif. Beberapa antiviral telah terbukti efektif pada infeksi virus, terutama SARS dan MERS, sehingga diperkirakan dapat dipilih sebagai terapi untuk COVID-19 adalah sebagai berikut ini :

**Tabel 1. Antiviral Yang Berpeluang Efektif Terhadap Virus SARS-CoV-2[15–20]**

| No | Nama Obat | Dosis | Indikasi sebelumnya | Daya kerja terhadap SARS-CoV-2 |
|---|---|---|---|---|
| 1. | Lopinavir/ritonavir | 400mg/100mg untuk dewasa, 2 x sehari | 1. Pengobatan Human Immunodeficiency Virus (HIV) pada orang dewasa dan anak di atas usia 14 th<br>2. SARS tahap awal | Memiliki daya hambat terhadap SARS-CoV-2 secara in vitro. Pada saat ini sedang dalam uji klinis. |
| 2 | Ribavirin | 500 mg untuk dewasa, intra vena, 2-3 x per hari, dapat dikombinasi dengan IFN-α/ lopinavir/ritonavir/Klorokuin phosphate 500 mg (300 mg klorokuin), dewasa, 2x/hari | Analog nukleotida, antiviral spektrum luas | |
| 3 | Arbidol | 200 mg, untuk dewasa, 3 x/ hari | antiviral yang digunakan untuk influenza | Menghambat SARS-CoV-2 pada konsentrasi 10-30 µM in vitro (Arbidol dan darunavir dapat menghambat virus korona |
| 4 | Remdesivir | Hari I :200 mg, Hari II-IX : 100 mg, iv | | Remdesivir efektif menghambat COVID-19 in vitro and in vivo |
| 5 | Klorokuin | Hidroksikloroluin 400 mg per hari selama 5 hari | Antimalaria yang telah digunakan secara luas dan antiviral spektrum luas sejak tahun 2006 | Menghambat infeksi SARS-CoV-2 pada konsentrasi mikromolar rendah dengan Effective Concentration (EC50) 1.13 µM dan nilai -Cytotoxic Concentration 50 (CC50) diatas 100 µM 8. |
| 6 | Favipiravir atau T-705 atau Avigan | Hari I : 1600 mg 2xsehari<br>Hari II-V : 600 mg 2 x sehari | Influenza pandemik baru atau kambuh kembali | Favipiravir menghambat secara selektif RdRp dari virus influenza. |

**Tabel 2. Antiviral Tang Telah Melalui Tahapan Praklinis di Hewan Model**

| No | Antiviral | Penyakit | Hewan model | Referensi |
|---|---|---|---|---|
| 1 | c LPV/r dan IFN-β s | MERS | Marmut, NHP | (17,32) |
| 2 | Favipiravir | Virus RNA ss positif | Mencit | (21) |
| 3 | Klorokuin | Korona strain HCoV-O43 | Mencit | (33) |
| | | SARS | Mencit | (34) |
| 4 | Remdesivir | Ebola, SARS | Monyet, mencit | (23) |

Mekanisme kerja berbagai antiviral tersebut diuraikan dalam beberapa alinea berikut ini. Proteinase adalah enzim utama pada proses poliprotein virus korona, sehingga antiviral yang dapat digunakan adalah yang menghambat proteinase virus korona. Antiviral yang memiliki mekanisme kerja menghambat proteinase adalah Lopinavir (LPV). Lopinavir dan Ritonavir adalah *inhibitor protease* dan bekerja pada *proteinase* virus korona, yaitu 3C-*like protease* dan 3CLpro. 3CLpro bertanggungjawab pada proses *translasi polipeptida* dari genom RNA ke protein.[17]

Antiviral yang berbentuk *monophosphoramidate* adalah Favipiravir, Ribavirin dan Remdesivir. Favipiravir dan Ribavirin merupakan analog guanin.[21] Favipiravir merupakan jenis baru dari *inhibitor RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp). Selain sebagai anti influenza, Favipiravir juga dapat menghambat replikasi virus Flavi-, Alpha-, Filo-, Bunya-, Arena-, Noro-, dan virus RNA lainnya. Favipiravir berubah menjadi bentuk aktif yaitu *phosphoribosylated* (favipiravir-RTP) di dalam sel, dan dikenali sebagai substrat oleh enzim RNA polimerase virus, dan kemudian menghambat aktifitas RNA polimerase.[21,25] Remdesivir merupakan analog adenosin. Bentuk aktifnya dapat bergabung dengan virus RNA melalui RNA *dependent RNA polimerase* (RdRps), yang kemudian dapat menghentikan sintesis RNA virus.[9,22]

Antiviral lainnya adalah Klorokoin dan Arbidol. Mekanisme kerja Klorokuin pada tahap replikasi virus yaitu mengganggu masuknya virus pada endosom sel di tahap akhir replikasi virus,[23,24] sedangkan mekanisme kerja Arbidol adalah menghambat masuknya virus ke membran sel manusia.[26]

## PEMBAHASAN

*Emerging disease* adalah wabah penyakit menular yang tidak diketahui sebelumnya atau penyakit menular baru yang insidennya meningkat signifikan dalam dua dekade terakhir. COVID-19 termasuk dalam kategori penyakit menular baru. Infeksi COVID-19 telah menimbulkan dampak negatif terhadap kesehatan masyarakat, sehingga sangat memerlukan terapi yang efektif. Untuk mendapatkan terapi yang efektif, membutuhkan pengembangan hewan model agar diketahui patogenesis virus. Hewan model digunakan juga untuk melihat apakah memiliki gejala klinis yang sama dengan manusia, dan secara patologis memiliki kadar virus yang tinggi di paru serta infiltrasi inflamasi.[26–28]

Hewan model yang pernah digunakan dalam uji SARS-CoV adalah mencit. Beberapa antiviral untuk SARS-CoV telah diuji coba pada mencit. Keuntungan penggunaan mencit adalah tingkat reproduksi yang tinggi, murah dan mudah dalam penanganan, baik dalam inokulasi virus, pengamatan maupun *post mortem*. Kelemahan penggunaan mencit adalah; 1) tidak dapat mendeteksi jika terdapat mutasi pada genom virus SARS-CoV-2, sehingga tidak dapat digunakan untuk antiviral yang memiliki target gen virus, 2) belum diketahui perbedaan antara respon imun manusia dan mencit.[29,30]

Beberapa antiviral yang pernah melalui tahapan uji praklinis di hewan model adalah di Tabel 2.

Uji in vivo yang pernah dilakukan terhadap antiviral tersebut diuraikan sebagai berikut ini : Lopinavir (LPV), sebelum dilakukan uji in vivo, terlebih dahulu dilakukan uji in vitro terhadap LPV. Hasil uji in vitro menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 dapat dihambat oleh LPV. Setelah lulus di tahapan uji in vitro, kemudian dilakukan uji in vivo, yang dimulai dengan uji praklinis di hewan coba. Uji in vivo LPV terhadap penyakit SARS belum dilaporkan hingga saat ini, hanya mengenai penelitian hewan model untuk SARS.[19,10] Uji in vivo LPV terhadap virus korona lainnya yaitu MERS pernah dilaporkan. Hewan model yang digunakan adalah mencit dan kera kecil. Hasil penelitian ini menunjukkan dosis profilaksis Lopinavir yang dikombinasi dengan Ritonavir (LPV/r) dan IFN-β dapat menurunkan jumlah virus di dalam hewan coba.[20] Kombinasi LPV/r dengan interferon menunjukkan perbaikan secara klinis pada hewan model, kera kecil dan juga pada pasien MERS.[17]

Pemberian LPV/r dengan IFN-β pada mencit dapat memperbaiki fungsi paru, namun tidak dapat menurunkan replikasi virus dan perdarahan paru. Pada kera kecil, terapi LPV/r and IFN-β memiliki skor klinik yang baik, sedikit penurunan berat badan, sedikit infiltrasi paru dibandingkan dengan kera kecil yang tidak diterapi. Pada nekropsi paru dan jaringan

ekstrapulmonari pada kelompok kera yang diterapi memiliki jumlah virus yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol.[10]

Setelah melalui tahapan uji praklinis, dilanjutkan dengan uji klinis di manusia. Pada uji SARS desain retrospektif kohor, menunjukkan bahwa LPV/r memiliki hasil yang memuaskan secara klinik, terutama pada stadium awal penyakit. Namun LPV memiliki efek samping antara lain diare (40,9%), nausea (40,9%), stomatitis (18,2%), demam (13,6%), anemia (45,0%), leukopenia (40,0%), dan hiperbilirubinemia (100%). Efek samping akan hilang pada saat konsumsi LPV dihentikan.[32] Lopinavir yang merupakan *inhibitor protease* dapat menjadi terapi efektif untuk SARS-CoV-2, karena telah diuji pada penderita SARS dan MERS dan memberikan hasil memuaskan. Paska pemberian terapi, 3 orang pasien menunjukkan perbaikan gejala pneumonia, 2 orang hasil pemeriksaan COVID-19 menjadi negatif. Namun pada uji klinis lainnya di 134 pasien yang mendapatkan terapi LPV/r menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang nyata antara kelompok terapi dan kelompok kontrol. Menurut Komisi Kesehatan Nasional Cina, LPV/r memiliki prospek yang dapat dikembangkan sebagai antiviral COVID-19, karena LPV/r dapat menghambat protease virus korona, yang dibuktikan pada saat terjadi ledakan kasus SARS dan MERS yang lalu.[17,32]

Favipiravir adalah molekul kecil yang berpotensi sebagai antiviral spektrum luas. Gugus kimia Favipiravir adalah *6-fluoro-3-hydroxy-2-pyrazinecarboxamide*. Favipiravir juga dikenal dengan nama T-705. Pertama kali ditemukan oleh Toyama Chemical Co., melalui modifikasi kimia dari *analog pyrazine*, kemudian secara in vitro diuji terhadap virus influenza. Favipiravir adalah inhibitor RNA polymerase dari virus influenza dan efektif terhadap berbagai subtipe dan strain virus influenza. Favipiravir juga dapat menghambat replikasi virus RNA. Pada bulan Maret 2014 disetujui di Jepang sebagai antiviral terhadap influenza.[21]

Penelitian in vivo terhadap Favipiravir dilakukan pada mencit untuk mengetahui efikasinya pada infeksi influenza. Mencit diinfeksi dengan dosis letal influenza, yaitu H3N2 (A/Victoria/3/ 75), H3N2 (A/Osaka/5/70) atau H5N1 (A/Duck/MN/ 1525/81). Favipiravir kemudian diberikan secara per oral pada 1 jam setelah infeksi. Angka survival meningkat secara signifikan pada mencit yang diberi dosis Favipiravir lebih dari 30mg/kg BB/hari, sebanyak 2x sehari atau 4x sehari. Pada kelompok kontrol, tidak ada mencit yang bertahan hidup paska infeksi. Jumlah virus dihitung pada tikus yang telah diinfeksi oleh virus H1N1 (A/California/04/09). Pemberian oral Favipiravir sebanyak 60 mg/kg BB/hari dan 300 mg/Kg BB/hari menurunkan jumlah virus di paru hari ke 3 dan 6 paska infeksi.[36]

Pada tanggal 15 Februari 2020 Favipiravir juga telah disetujui di Cina untuk antiviral influenza jenis baru. Saat ini, Favipiravir sedang dalam tahap uji klinis untuk COVID-19. Pada tanggal 14 Februari, dilakukan uji klinis terhadap Favipiravir terhadap pasien COVID-19 yang diinisiasi oleh *Clinical Medical Research Center of the National Infectious Diseases and the Third People's Hospital of Shenzhen* yang memberikan hasil memuaskan pada 80 orang pasien (kelompok perlakuan dan kontrol). Hasil uji juga menunjukkan bahwa Favipiravir memiliki antiviral yang lebih kuat daripada Lopinavir/Ritonavir, serta efek samping yang ditimbulkan lebih rendah daripada Lopinavir/Ritonavir.[14]

Penelitian in vivo Remdesivir telah dilakukan untuk menguji Ebola dan SARS. Hewan model yang digunakan untuk Ebola adalah monyet rhesus (*Macaca mulatta*). Pemberian Remdesivir sebanyak 10 mg/kg BB selama 12 hari pada monyet rhesus yang sudah diinfeksi Ebola menunjukkan penurunan replikasi virus Ebola dan menurunkan angka mortalitas monyet rhesus paska pemberian Remdesivir.[12]

Tikus pernah digunakan sebagai hewan model SARS. Paska pemberian Remdesivir dosis pencegahan dan pengobatan menunjukkan penurunan jumlah virus di paru dan perbaikan fungsi paru. Pemberian Remdesivir pada hewan pengerat lainnya yaitu mencit, menunjukkan penurunan kadar Remdesivir di dalam tubuh, akibat adanya kadar serum esterase (*carboxylesterase 1c, Ces1c*) yang tinggi di dalam tubuh mencit.[20]

Klorokuin adalah basa lemah yang dapat meningkatkan pH sel tubuh. Ketika memasuki cairan ekstraseluler tubuh, bagian Klorokuin yang

non proton memasuki sel berubah menjadi proton dan bersifat asam di sel tubuh yang memiliki pH rendah seperti endosom, apparatus golgi, dan lisosom. Klorokuin dapat mempengaruhi infeksi virus, karena memiliki daya antiviral, yaitu penggunaan endosom sebagai pintu masuk virus. Selain memiliki efek sebagai antiviral, klorokuin dapat bersifat imunomodulator, dengan menekan produksi tumor, yaitu *faktor alpha* dan *interleukin 6*.[23]

Klorokuin secara in vitro terbukti memiliki daya antiviral yang luas terhadap virus RNA yaitu Polio, HIV, Hepatitis A, Hepatitis C virus, Influenza A dan B, Influenza A H5N1 virus, Chikungunya, Dengue, Zika, Lassa virus, Hendra dan Nipah, *Crimean–Congo Hemorrhagic Fever* virus serta Ebola virus, dan juga virus DNA seperti Hepatitis B dan Herpes Simplex.[33]

Pada uji in vitro, efektif menghambat SARS-CoV-2 pada konsentrasi efektif maksimal (EC50) sebesar 1.13 μM dan konsentrasi sitotoksik (CC50) diatas 100 μM.[38] Uji in vivo terhadap Klorokuin telah dilakukan terhadap virus Influenza. Uji tersebut menunjukkan bahwa Klorokuin membawa antigen virus melalui sel dendrit ke sel T CD8+ T-cells dari limpa noda, keadaan ini menimbulkan respon perlindungan antibodi yang sistemik.[39]

Klorokuin dapat bekerja pada sistem kekebalan tubuh melalui pemberian sinyal ke sel dan pengaturan sitokin pro inflamasi. Klorokuin juga menghambat aktivasi p38 *protein kinase* (MAPK) pada sel THP-1 sebagai *caspase*-1.[33]

Aktivasi sel melalui pensinyalan yang dilakukan oleh MAPK dibutuhkan oleh virus untuk menyempurnakan siklus replikasinya. Hal serupa terjadi pada hewan model virus korona HCoV-229. Klorokuin menginduksi virus melalui hambatan p38 MAPK.[26] Klorokuin juga merupakan imunomodulator yang dapat menjadi perantara respon anti inflamasi.[33]

Uji in vivo Klorokuin terhadap virus korona pernah dilakukan oleh Shen, dkk yaitu bayi mencit yang diinfeksi oleh virus korona strain HCoV-O43, dapat terlindungi dari infeksi tersebut melalui pemberian Klorokuin pada induknya. Hal ini membuktikan bahwa Klorokuin yang diterima oleh bayi mencit melalui air susu induk dapat melindungi terhadap infeksi virus korona.[40]

Pemberian Klorokuin juga pernah diteliti pada bayi mencit terhadap infeksi SARS, yang menunjukkan Klorokuin tidak memiliki efikasi terhadap infeksi SARS karena tidak dapat menekan replikasi virus.[29]

Pada uji klinik terhadap 100 orang pasien, Klorokuin fosfat dapat mencegah terjadinya perburukan pneumonia, memperbaiki gambaran paru, dan memperpendek jalannya penyakit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Klorokuin memiliki spektrum luas dengan cara meningkatkan pH endosom yang dibutuhkan virus untuk berfusi. Hal ini akan mengganggu glikosilasi dari reseptor sel terhadap SARS-CoV-2. Berdasarkan hal ini, Klorokuin sebagai antiviral dan anti inflamasi dapat digunakan sebagai pilihan terapi terhadap pasien COVID-19.[31]

**Rekomendasi antiviral untuk COVID19**

Beberapa antiviral sedang dalam tahap uji klinis, yaitu Remdesivir, Favipiravir, Lopinavir/Ritonavir dan Arbidol. Diantara antiviral tersebut, Remdesivir memiliki potensi yang paling baik terhadap SARS-CoV-2.[8]

Remdesivir telah melalui tahapan uji in vitro dan in vivo. Remdesivir telah digunakan sebagai pengobatan SARS dan MERS. Pada uji in vivo, Remdesivir dapat menurunkan jumlah virus di paru dan lesi paru. Penderita SARS mengalami kesembuhan yang cepat paska pemberian Remdesivir secara intra vena. Saat ini Remdesivir dalam tahap uji keamanan dan efikasi terhadap SARS-CoV-2.[31,41]

Remdesivir merupakan antiviral yang berpotensi terhadap COVID-19. Remdesivir termasuk turunan nukleotida dan memiliki spektrum antiviral yang luas. Penelitian pada mencit yang diinfeksi oleh MERS, menunjukkan adanya penurunan jumlah virus di paru, perbaikan fungsi paru dan mengurangi kerusakan jaringan paru, sedangkan uji SARS-CoV-2 pada hewan coba memakai Remdesivir belum dipublikasikan.[35,42]

Penelitian in vitro yang dilakukan oleh Wang et al., menemukan bahwa Remdesivir sangat kuat menghambat infeksi SARS-CoV-2 pada konsentrasi rendah namun memiliki nilai tinggi pada *half-maximal effective concentration* (EC50), 0.77 μM; *half-cytotoxic concentration* (CC50) > 100 μM; SI > 129.87).[43]

Penelitian klinis terhadap Remdesivir pernah dilakukan oleh Holshue *et al.* yang memberikan hasil baik sebagai terapi terhadap penderita COVID-19 di Amerika Serikat. Uji efikasi dan keamanan terhadap Remdesivir dilakukan uji klinik fase tiga di Cina pada tanggal 5 Februari 2020. Pasien pada kelompok perlakuan diberikan dosis awal Remdesivir sebanyak 200 mg, dan berikutnya diberi dosis 100 mg selama 9 hari berturut-turut via intravena. Pasien pada kelompok kontrol mendapatkan plasebo dengan dosis dan cara pemberian yang sama dengan kelompok perlakuan. Penelitian ini berakhir pada akhir April 2020.[22,35]

Favipiravir sangat direkomendasikan sebagai antiviral COVID-19. Favipiravir pernah disetujui untuk diberikan sebagai antiviral terhadap influenza jenis baru pada tanggal 14 Februari, 2020 di Cina. Favipiravir saat ini sedang dalam tahap uji klinis sebagai antiviral COVID-19.

Mengingat Favipiravir memiliki daya antiviral yang luas pada virus RNA, maka dapat berlaku juga untuk SARS-CoV-2 yang juga merupakan virus RNA. Untuk menguji hal ini, telah dilakukan uji klinis terhadap Favipiravir pada tanggal 14 Februari 2020, yang dilakukan oleh Pusat Penelitian Kedokteran Klinis, Penyakit Infeksi Nasional, Rumah Shenzhen, dan memberikan hasil yang memuaskan. Sebanyak 80 pasien COVID-19 yang diberi terapi dengan Favipiravir menunjukkan daya antiviral yang lebih baik dibandingkan dengan kelompok pasien yang diberi terapi dengan Lopinavir/Ritonavir. Efek samping yang ditimbulkan oleh kelompok Favipiravir juga lebih ringan dibandingkan dengan kelompok Lopinavir/Ritonavir.[8]

Anti viral yang baik, seyogyanya telah melalui tahap uji in vitro dan in vivo, dan terakhir uji klinis. Tahapan ini sangat diperlukan untuk mengetahui efikasi dan toksisitas yang mungkin ditimbulkan oleh antiviral tersebut. Uji in vivo menggunakan hewan model sebagai subyek penelitian. Hewan model terbaik yang dapat digunakan untuk mengetahui patogenesis COVID-19 setidaknya memiliki persyaratan, antara lain, angka kematian sebesar 10% pada hewan model, dan hewan model yang digunakan berumur tua karena lebih berespon. Beberapa hewan model yang dapat digunakan, sebaiknya mengacu pada hewan model yang umum dipakai pada penelitian Influenza A, B dan Ebola. Hewan model tersebut adalah mencit dan satwa primata.[32]

Hewan model yang dapat digunakan untuk penelitian patogenesis, pengembangan antiviral atau vaksinasi untuk COVID-19 adalah hewan model yang telah teruji pada penyakit SARS. Hal ini disebabkan karena virus SARS-CoV-2 memiliki kemiripan dengan virus SARS sebesar 79%.[32] Hewan model yang telah digunakan pada penelitian SARS adalah : Mencit strain *Balbc*, harmster, musang, satwa primata, yaitu monyet rhesus*, cynomolgus macaques, African green monkeys* dan kera kecil.[15,33]

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dari penelusuran literatur, didapatkan data bahwa antiviral spesifik yang digunakan untuk penderita COVID-19 yang telah melalui tahapan di hewan model adalah Remdesivir, Lopinavir, Favipiravir dan Klorokuin. Pemilihan antiviral untuk COVID-19 sebaiknya yang cukup aman yaitu telah melalui tahapan uji praklinis pada hewan coba.

## DAFTAR KONTRIBUTOR

RN adalah kontributor utama tunggal yang bertugas menemukan ide, mencari literatur, merumuskan dan menulis di dalam artikel.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada Dr. Sunarno di Puslitbang Biomedis dan Teknologi Dasar Kesehatan yang telah membimbing sehingga penulisan kajian ini berjalan dengan lancar dan tanpa hambatan.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, Chan CP, Jin DY. RESEARCH HIGHLIGHT SARS-CoV-2 and COVID-19 : The most important research questions. Cell Biosci. 2020;10(40):1–5. Available from: https://doi.org/10.1186/s13578-020-00404-4.
2. Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Dadar M,

Singh Y. COVID-19, an emerging coronavirus infection : advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. Hum Vaccin Immunother. 2020:1–7. Available from: https://doi.org/10.1080/21645515.202.1735227.

3. Abebe GM. Emerging and Re-Emerging Viral Diseases : The Case of Coronavirus Disease-19(COVID-19).Int J Virol AIDS. 2020;7(067):1–13.
4. Elrashdy F, Redwan EM. Why COVID-19 Transmission Is More E ffi cient and Aggressive Than Viral Transmission in Previous Coronavirus Epidemics ? Biomolecules.2019:10(1312):1-32.
5. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Napoli R Di. Features , Evaluation , and Treatment of Coronavirus. NCBI Bookshelf. National Institute of Health.2020:1-26.
6. WHO. Transmisi SARS-CoV-2 : implikasi terhadap kewaspadaan pencegahan infeksi. Programme E, Panel EA, Preparedness IPC, Guidance IPC, Group D 2020;1–10.
7. Food Drug Administration.FDA Approves First Treatment for COVID-19. FDA News release. 2020;1–4.
8. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 ( COVID-19 ). 2020;14(1):58–60.
9. Totura AL. Broad-spectrum coronavirus antiviral drug discovery. Expert Opin Drug Discov. Expert Opinion on Drud Discovery.2019;14(4):397–412.Available from: https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1581171.
10. Meles D.K. Peran Uji Praklinik Dalam Bidang Farmakologi. Pidato Guru Besar. Universitas Airlangga. 2010:1-37.
11. Teoh SL, Lim YH, Lai NM, Lee SWH. Directly Acting Antivirals for COVID-19 : Where Do We Stand ? Front. Microbiol.2020;11(1857):1-20.
12. Li Haioou et al. Updated Approaches Against SARS-CoV-2.Antimicrobial Agents and Chemotherapy.2020:1-25.
13. Guo Y, Cao Q, Hong Z, Tan Y, Chen S, Jin H, et al. The origin , transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 ( COVID-19 ) outbreak – an update on the status. 2020;1–10.
14. Madabhavi I, Sarkar M, Kadakol N. COVID-19 : a review. Monaldi Archives for Chest Disease. 2020;90(1298):1-11.
15. Mitjà O, Clotet B. Correspondence Use of antiviral drugs to reduce COVID-19. Lancet Glob Heal. 2020;(20):2019–20. Available from:http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30114-5.
16. Jin Z, Du X, Xu Y, Deng Y, Liu M. Structure-based drug design , virtual screening and high-throughput screening rapidly identify antiviral leads targeting COVID-19. bioR.2020;14:1-29.
17. Chan JF, Yao Y, Yeung M, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir / Ritonavir or Interferon- β 1b Improves Outcome of MERS- CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. JID.2015;212:1-10.
18. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Sinto R, et al. Coronavirus Disease 2019 : Tinjauan Literatur Terkini Coronavirus Disease 2019 : Review of Current Literatures. 2020;7(1):45–67.
19. YousefifardM,ZaliA,AliKM,NeishabooriAM, Zarghi A. Antiviral Therapy in Management of COVID-19 : a Systematic Review on Current Evidence. Archives of Academic Emergency Medicine.2020;8(1):1–9.
20. Bimonte S, Crispo A, Amore A, Celentano E, Cuomo A, Cascella M. Potential Antiviral Drugs for SARS-Cov-2 Treatment : Preclinical Findings and Ongoing Clinical Research. 2020;1602:1597–602.
21. Delang L, Abdelnabi R, Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging RNA viruses. Antiviral Res [Internet]. 2018; Available from: https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.03.003.
22. Yousuke B. Polymerase Activity (%) 100 μ mol / L Favipiravir Favipiravir-RMP Control. 2017;93(7):1-15.
23. Ko W, Rolain J, Lee N, Chen P, Huang C. Arguments in favour of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. Int J Antimicrob Agents.2020:30(40):1-3. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105933.
24. Tracker S, Frie K, Gbinigie K. Chloroquine and hydroxychloroquine : Current evidence for their effectiveness in treating COVID-19. CEBM.2020:1-7.
25. Touret F, Lamballerie X De. Of chloroquine and COVID-19. Antiviral Res.

2020;177(104762):1-4 Available from: https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762.
26. Zhu Z, Lu Z, Xu T, Chen C, Yang G, Zha T. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir / ritonavir in treating COVID-19. Journal of Infection.2020;81:e21–e23.
27. Dhama K, Sharun K. COVID-19 , an emerging coronavirus infection : advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. Hum Vaccin Immunother.2020;00(00):1–7. Available from: https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1735227.
28. Vergara-alert J, Vidal E, Bensaid A, Segalés J. Searching for animal models and potential target species for emerging pathogens : Experience gained from Middle East respiratory syndrome (MERS) coronavirus. One Health. 2017;3:34–40. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.onehlt.2017.03.001.
29. Yuan L, Tang Q, Cheng T, Xia N. Animal models for emerging coronavirus : progress and new insights. 2020;9(1):949-961.
30. Roberts A, Lamirande EW, Vogel L, Jackson JP, Paddock CD, Guarner J, et al. Animal models and vaccines for SARS-CoV infection. Virus Research. 2008;133:20–32.
31. Gretebeck LM, Subbarao K. ScienceDirect Animal models for SARS and MERS coronaviruses. Curr Opin Virol [Internet]. 2015;13:123–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2015.06.009.
32. Tian T, Doctor Y, Dan J, Doctor Q, Yan W, Doctor Z, et al. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus — A possible reference for coronavirus disease - 19 treatment option. J Med Virol.2020:1–8. https://doi.org/10.1002/jmv.25729.
33. Zhang D, Wu K, Zhang X, Deng S, Peng B. In silico screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus.Journal of Integrative Medicine. 2020;30(40):1-8.
34. Devaux CA, Rolain J, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus : what to expect for COVID-19 ? Int J Antimicrob Agents. 2020:105938. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938.
35. Martina B.E.E., et al. SARS virus infection of cats and ferrets. Brief Communication. Nature.2003;425:915.
36. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun. 2020;11(222):1-14. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-13940-6.
37. Sheahan TP, Med ST, Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. 2020;5883:1–21.
38. Couderc T, Chrétien F, Schilte C, Disson O, Brigitte M, Guivel-Benhassine F, et al. A mouse model for Chikungunya: Young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease. PLoS Pathog. 2008;4(2):1-12.
39. Touret F, Lamballerie X De. Of chloroquine and COVID-19. Antiviral Res.2020;177(104762):1-2.Available from:https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104762.
40. Yan Yiwu, et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. Cell Research.2013;23(2):300–2.
41. Keyaerts E, Li S, Vijgen L, Rysman E, Verbeeck J, Ranst M Van, et al. Antiviral Activity of Chloroquine against Human Coronavirus OC43 Infection in Newborn Mice . 2009;53(8):3416–21.
42. Angel M. crossm Compounds with Therapeutic Potential against Novel Respiratory 2019 Coronavirus. Antimicrob Agents Chemother.2020;64:e00399-20.
43. Du L, Tai W, Zhou Y, Jiang S. Expert Review of Vaccines Vaccines for the prevention against the threat of. Expert Rev Vaccines. 2016;15(9):1123–34. Available from: http://dx.doi.org/10.1586/14760584.2016.1167603.
44. Bao L, Deng W, Gao H, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques.bioR.2020;14:1-20.