

## Perkembangan Penatalaksanaan Covid-19

F. Dea Chika Putri<sup>1</sup>, Asep Sukohar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Farmakologi dan Etik Medikolegal Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

### Abstrak

Corona Virus Disease 2019 atau COVID-19 pertama kali dilaporkan muncul di Wuhan, China pada akhir tahun 2019. COVID-19 termasuk dalam genus betacoronavirus, hasil analisis menunjukkan adanya kemiripan dengan SARS. Gejala yang muncul pada pasien dengan COVID-19 umumnya adalah sesak napas, batuk kering, demam dan kelelahan. Hingga saat ini COVID-19 telah menyebar keseluruh negara di dunia sehingga statusnya ditetapkan menjadi pandemi oleh World Health Organization pada 11 Maret 2020. Di Indonesia kasus COVID-19 muncul pertama kali pada bulan Maret 2020. Sejak saat itu persebaran COVID-19 makin meluas hingga saat ini jumlah angka positif COVID-19 di Indonesia mencapai 4,07 juta jiwa dengan korban meninggal mencapai 132 ribu. Tatalaksana pasti untuk COVID-19 belum ditemukan, pasien dengan COVID-19 hanya diberikan terapi suportif. Meskipun tidak ada obat antivirus dan vaksin yang disetujui secara klinis untuk COVID-19, upaya sedang berlangsung untuk uji klinis dari beberapa obat antivirus yang diketahui, kombinasinya, serta pengembangan vaksin pada pasien dengan COVID-19 yang dikonfirmasi. Ulasan ini berfokus pada pendekatan terbaru untuk diagnostik dan terapi COVID-19. Kami telah merangkum kemajuan terbaru pada terapi konvensional seperti obat antivirus, vaksin, perawatan antibodi anti-SARS-CoV-2, dan terapi plasma konvalesen yang saat ini sedang dalam penelitian ekstensif dan uji klinis untuk pengobatan COVID-19.

**Kata kunci:** Antibodi anti-SARS-CoV-2, epidemiologi, vaksin antivirus

## Developments on Therapeutic Approaches for COVID-19

### Abstract

Corona Virus Disease 2019 or COVID-19 was first reported to appear in Wuhan, China at the end of 2019. COVID-19 is included in the betacoronavirus genus, the results of the analysis show similarities to SARS. Symptoms that appear in patients with COVID-19 are generally shortness of breath, dry cough, fever and fatigue. Until now, COVID-19 has spread to all countries in the world so that its status was declared a pandemic by the World Health Organization on March 11, 2020. In Indonesia, the first case of COVID-19 appeared in March 2020. Since then the spread of COVID-19 has been increasingly widespread. Currently, the number of positive COVID-19 cases in Indonesia has reached 4.07 million with the death toll reaching 132,000. Definite treatment for COVID-19 has not been found, patients with COVID-19 are only given supportive therapy. Although there are no clinically approved antiviral drugs and vaccines for COVID-19, efforts are underway for clinical trials of several known antiviral drugs, their combinations, and development of vaccines in patients with confirmed COVID-19. This review focuses on the latest approaches to COVID-19 diagnostics and therapy. We have summarized recent advances in conventional therapies such as antiviral drugs, vaccines, anti-SARS-CoV-2 antibody treatments, and convalescent plasma therapies that are currently under extensive research and clinical trials for the treatment of COVID-19.

**Key words:** Anti-SARS-CoV-2 antibody, antiviral vaccines, epidemiology

Korespondensi: Franciska Dhea Chika, alamat Perumahan Raffles residence Blok G 01, Rajabasa, Bandar Lampung, HP 082228317008, e-mail [Dheachika08@gmail.com](mailto:Dheachika08@gmail.com)

### Latar Belakang

COVID-19 (coronavirus disease 2019) adalah jenis penyakit baru yang disebabkan oleh virus dari golongan coronavirus, yaitu SARS-CoV-2 yang juga sering disebut virus Corona. Infeksi yang disebabkan oleh coronavirus jenis baru, yakni: severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), merupakan salah satu permasalahan kesehatan global.<sup>1,2</sup> World Health Organisation (WHO) memberi nama atau identitas penyakit

yang disebabkan SARS-CoV-2 sebagai coronavirus disease 2019 atau yang dikenal juga dengan istilah COVID-19.<sup>1</sup>

Penularan SARS-CoV-2 diyakini melalui droplet yang dikeluarkan ketika seseorang yang terinfeksi bersin atau batuk dan kontak. Droplets tersebut kemudian dapat terhirup secara langsung melalui saluran pernapasan atau masuk ke saluran napas melalui tangan yang terpapar virus karena menyentuh permukaan benda yang terdapat virus.<sup>3,4</sup>

Diperkirakan satu orang dapat menyebarkan virus kepada dua sampai tiga orang yang berarti SARS-CoV-2 lebih menular dibandingkan dengan infeksi coronavirus yang lain, yakni: Middle East Respiratory Syndrome coronavirus (MERS-CoV).<sup>3</sup> Selain itu, penting untuk diketahui bahwa seseorang yang sudah terpapar dengan coronavirus dapat tidak menunjukkan gejala apapun dan tetap dapat menularkan kepada orang lain. Setiap individu, termasuk yang merasa sehat, perlu semaksimal mungkin untuk menghindari pertemuan secara fisik, khususnya dalam skala besar, sebagai salah satu strategi memutus mata rantai penularan.<sup>5</sup>

Pada tanggal 14 April 2020, jumlah kasus positif COVID-19 di seluruh dunia telah mencapai 1.936.700 orang. Amerika Serikat, Spanyol dan Italia masih menjadi 3 negara dengan angka kasus infeksi tertinggi di dunia. Di Spanyol, penambahan kasus dalam sehari terakhir bahkan mencapai 2.442 pasien. Ketiga negara tersebut juga memiliki angka kematian akibat COVID-19 yang terbanyak. Hingga saat ini tanggal 24 Juni 2021, jumlah kasus positif COVID-19 di 223 negara telah mencapai 179.241.734 orang.<sup>6</sup> Hingga hari ini, total kematian akibat infeksi virus corona di level global telah menyentuh angka 3.889.723 orang. Sedangkan total pasien COVID-19 yang berhasil sembuh di dunia, sudah berjumlah 459.015 orang.<sup>7</sup>

Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19 mengumumkan, total jumlah kasus positif corona di Indonesia menanjak menjadi 4.839 pasien. 3.954 pasien positif Covid-19 di Indonesia masih menjalani perawatan dan isolasi. Jumlah itu setara 81,7% dari total kasus positif virus corona di tanah air. Pasien corona yang berhasil sembuh juga bertambah menjadi 426 orang. Namun, jumlah ini masih di bawah total angka kematian pasien Covid-19 di Indonesia yang meningkat lagi jadi 459 jiwa.<sup>6</sup>

Selama proses menunggu keberadaan vaksin yang efektif dan aman untuk COVID-19, berbagai upaya preventif perlu dilakukan untuk menekan penyebaran antara lain dengan menerapkan menjaga jarak aman antara satu orang dengan yang lain (physical distancing) dan isolasi diri maupun isolasi wilayah.<sup>8,9</sup> Selain pencegahan, pemberian terapi pada mereka yang sudah dinyatakan positif terjangkit COVID-19 juga perlu

diupayakan seoptimal mungkin dengan tujuan menekan angka CFR. Sampai saat ini, belum terdapat satu jenis obat yang telah mendapat izin edar untuk indikasi COVID-19. Oleh karena itu, berbagai jenis obat digunakan sebagai upaya untuk menyelamatkan nyawa pasien, khususnya mereka dengan tingkat keparahan tinggi. Dengan mempertimbangkan adanya kesamaan struktur gen dengan dua jenis coronavirus yang lain, yakni: severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-1) yang mewabah pada tahun 2003 dan MERS-CoV sebesar 79% dan 50% secara berturut-turut, maka terapi obat yang terbukti efektif atau menjanjikan digunakan untuk terapi infeksi SARS-CoV-1 dan MERS-CoV, saat ini, juga dieksplorasi efektivitasnya untuk terapi SARS-CoV-2.<sup>9</sup>

## Isi

Mewabahnya SARS-CoV-2 di antara manusia menjadikannya sebagai virus zoonosis ketiga yang berpindah dari hewan ke manusia setelah SARS-CoV dan MERS-CoV. Setelah menetapkan bahwa virus yang menyebabkan penyakit pernapasan akut bersifat zoonosis, studi epidemiologi dan patologi lebih lanjut telah dilakukan untuk memahami struktur virus dan kemungkinan pengembangan vaksin untuk melawan virus tersebut.<sup>10,11,12</sup>

Covid-19 adalah infeksi penyakit yang disebabkan oleh virus golongan coronavirus dan telah menjadi pandemi covid-19 sejak tahun 2019. Dari hasil sekuensing genom virus menunjukkan bahwa virus COVID-19 ini memiliki kemiripan 75 hingga 80% dengan SARS-CoV, 50% dengan MERS-CoV dan lebih banyak kesamaan dari hasil pengamatan pada virus corona lain seperti pada kelelawar. Dalam upaya mengembalikan kondisi dunia sebagaimana sebelum pandemi, telah diusung program vaksinasi oleh pemerintah di seluruh dunia, termasuk Indonesia. Para peneliti di berbagai bidang menemukan solusi untuk mengatasi tantangan kesehatan global COVID-19.<sup>13</sup>

Pasien dengan COVID-19 memiliki beberapa gejala ringan yang menyerupai gejala flu, seperti demam, batuk, sakit tenggorokan, produksi sputum, dan malaise.<sup>14</sup> Namun demikian, peradangan pada parenkim paru-paru akibat adanya infeksi patogen, atau dalam istilah medis dikenal sebagai

pneumonia, dengan berbagai tingkat keparahan (ringan sampai berat), juga merupakan manifestasi klinis yang banyak dijumpai pada kasus infeksi COVID-19. Pada beberapa pasien, perburukan kondisi dapat terjadi dengan manifestasi klinis acute respiratory distress syndrome (ARDS), kegagalan pernapasan, dan kegagalan fungsi berbagai macam organ (multiple organ dysfunction). Walaupun jarang, keluhan pada sistem pencernaan seperti diare dan mual juga dapat terjadi pada pasien dengan COVID-19.<sup>15,16</sup>

Perburukan kondisi lebih cepat terjadi pada kelompok geriatrik, khususnya mereka yang berusia  $\geq 65$  tahun dan memiliki komorbid penyakit menahun seperti diabetes melitus (DM) dan /atau hipertensi. Selain kelompok geriatrik, pasien anak-anak, khususnya bayi yang baru lahir (neonates), juga perlu mendapat perhatian dengan mempertimbangkan bahwa sistem kekebalan tubuh yang belum terbentuk sempurna. Sampai saat ini, diperkirakan 80% kasus positif COVID-19 merupakan kasus infeksi yang relatif ringan atau bahkan tidak menunjukkan gejala sama sekali, 15% adalah kasus infeksi parah yang membutuhkan terapi oksigen dan 5% lainnya adalah kasus kritis yang membutuhkan ventilator.<sup>16,17</sup>

Pada bulan Maret 2020, WHO mengeluarkan pedoman tata laksana pengobatan untuk pasien dengan COVID-19.<sup>18</sup> Pada kasus ringan, yang didefinisikan sebagai pasien dengan infeksi saluran napas bagian atas tanpa komplikasi dengan gejala yang tidak spesifik, antara lain: demam, lemas, batuk (baik dengan maupun tanpa gejala), kehilangan nafsu makan, malaise, nyeri otot, sakit tenggorokan, sesak napas, hidung tersumbat, atau sakit kepala; dan kemungkinan disertai gejala yang jarang terjadi seperti diare, mual, atau muntah"; berikut merupakan tata laksana terapinya: (1) Terapi simptomatis, seperti: antipiretik untuk demam; (2) Edukasi pasien terkait perburukan gejala yang membutuhkan penanganan medis lebih lanjut; dan (3) Umumnya, pasien dengan tingkat keparahan ringan, tidak membutuhkan perawatan di rumah sakit. Perlu ditekankan bahwa pasien perlu melakukan isolasi diri sebagai upaya untuk meminimalkan sebaran virus. Tempat untuk melakukan isolasi sangat

ditentukan oleh ketersediaan sumber daya setempat maupun negara. Walaupun dapat dilakukan di rumah, isolasi di rumah sakit perlu diupayakan pada setting dengan risiko terjadinya penularan secara sporadis.<sup>7</sup>

Catatan diberikan untuk kelompok pasien geriatrik dan pasien dengan gangguan sistem kekebalan tubuh karena kedua kelompok tersebut dapat memiliki gejala atypical. Selain kedua kelompok tersebut, penanganan pasien dalam kondisi hamil perlu mendapat perhatian khusus karena beberapa gejala COVID-19 dapat serupa dengan gejala yang terjadi sebagai respon terhadap adaptasi fisiologis kondisi hamil: sesak napas, demam, dan gejala pada saluran cerna seperti mual.<sup>7,16</sup>

Pasien dewasa dengan tingkat keparahan tinggi sebagai akibat pneumonia, pneumonia berat, ARDS, sepsis, maupun syok sepsis membutuhkan perawatan di rumah sakit. Detail definisi untuk setiap manifestasi klinis, baik untuk dewasa maupun anak-anak, dapat dilihat pada pedoman terapi WHO.<sup>18</sup> Berikut adalah beberapa langkah tata laksana pasien COVID-19 dengan tingkat keparahan tinggi.<sup>18</sup>

Di Indonesia terdapat 2 (dua) pedoman terapi untuk pasien dengan COVID-19, yakni pedoman yang dikeluarkan Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia edisi Maret 2020 dan pedoman terapi oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). Pada prinsipnya, tata laksana pasien COVID-19 yang dijelaskan dalam kedua pedoman terapi di Indonesia tersebut serupa dengan yang dinyatakan WHO dengan modifikasi sesuai kearifan dan ketersediaan sumber daya di Indonesia.<sup>19</sup>

Pedoman terapi yang dikeluarkan oleh Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit menyatakan secara jelas peran serta tanggung jawab seluruh pemangku kepentingan dalam penanganan wabah COVID-19 mulai dari pusat kesehatan masyarakat (puskesmas), fasilitas pelayanan kesehatan lain (rumah sakit dan klinik), rumah sakit rujukan, Dinas Kesehatan Kabupaten/Kota, Dinas Kesehatan Provinsi, Kementerian Kesehatan Pusat.<sup>20</sup> Dalam pedoman tersebut, dianjurkan agar pasien dalam pengawasan (PDP), dengan gejala sedang atau gejala ringan yang tidak memiliki fasilitas karantina

rumah yang memadai perlu mendapatkan karantina dan tatalaksana di fasilitas khusus atau rumah sakit darurat COVID-19. Selain itu, orang dalam pemantauan (ODP) yang berusia di atas 60 tahun dengan penyakit penyerta terkontrol juga perlu mendapatkan tata laksana sesuai kondisi di fasilitas khusus atau rumah sakit darurat COVID-19.<sup>21</sup>

PDP dengan tingkat keparahan berat perlu untuk mendapatkan tatalaksana di rumah sakit rujukan. Terkait dengan tatalaksana infeksi penyerta, yakni pneumonia, PDPI juga merujuk pedoman terapi ATS-IDSA terbaru sebagaimana juga dipaparkan pada kajian pustaka kami.<sup>22</sup> Baik WHO maupun pedoman di Indonesia, saat ini belum merekomendasikan secara spesifik obat untuk virus SARS-CoV. Namun demikian, terdapat beberapa negara yang memasukkan obat yang diduga efektif untuk SARS-CoV-2 sebagai bagian dari tata laksana terapi pasien dengan COVID-19.<sup>18,20,21</sup>

Wang et al, (2020) melakukan uji in-vitro terhadap beberapa obat untuk melawan SARS-CoV-2, termasuk klorokuin. Hasil dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa klorokuin berfungsi pada tahap entry maupun post-entry infeksi SARS-CoV-2 pada sel Vero E6. Aktivitas antivirus klorokuin yang ditunjukkan dengan 50% maximal effective concentration (EC50) untuk melawan SARS-CoV-2 pada sel Vero E6 cells adalah sebesar 1,13  $\mu$ M.<sup>23</sup>

Penelitian selanjutnya oleh Liu et al, (2020) membandingkan aktivitas antivirus klorokuin versus hidroksiklorokuin terhadap SARS-CoV-2. Kurva dosis-respons kedua obat tersebut ditentukan dengan menggunakan empat multiplicities of infection (MOIs) yang berbeda (0,01; 0,02; 0,2 dan 0,8); EC50 klorokuin (2,71; 3,81; 7,14; dan 7,36  $\mu$ M) lebih rendah dibandingkan hidroksiklorokuin (4,51; 4,06; 17,31; dan 12,96  $\mu$ M). Data ini menunjukkan bahwa hidroksiklorokuin tampaknya memiliki aktivitas anti- SARS-CoV-2 yang lebih rendah dibandingkan dengan klorokuin.<sup>24</sup>

Namun, penelitian Yao et al, (2020) menunjukkan bahwa hidroksiklorokuin (EC50=0,72  $\mu$ M) terlihat lebih poten dibandingkan klorokuin (EC50=5,47 $\mu$ M). Penyebab dari perbedaan hasil antara kedua penelitian tersebut tidak diketahui secara

pasti. Terlepas dari perbedaan hasil yang ditemukan pada kedua penelitian tersebut, secara in-vitro, klorokuin maupun hidroksiklorokuin memiliki aktivitas anti-SARS-CoV-2 yang baik.<sup>25</sup>

Selain pengobatan dengan obat-obatan upaya global untuk mengurangi efek pandemi, dan untuk mengurangi dampak kesehatan dan sosial ekonomi, sebagian besar bergantung pada upaya pencegahan. Upaya besar dari komunitas ilmiah dan industri farmasi yang didukung oleh dukungan pemerintah diarahkan untuk mengembangkan vaksin yang efektif dan aman untuk SARS-CoV2. WHO (2020) mengatakan upaya tersebut diwujudkan dengan disetujuinya beberapa vaksin untuk penggunaan darurat, selain lebih dari 60 calon vaksin dalam uji klinis. Selain itu, lebih dari 170 kandidat vaksin COVID-19 berada dalam fase praklinis.<sup>26</sup>

Vaksinasi COVID-19 telah mengalami perjalanan yang panjang untuk memastikan keamanan dan keampuhannya melalui berbagai penelitian dan uji coba. Program vaksinasi dianggap sebagai kunci dalam mengakhiri pandemi karena dapat digunakan dalam rangka mengurangi angka morbiditas dan mortalitas serta membentuk kekebalan kelompok terhadap virus COVID-19. Namun, perjalanan vaksin hingga diterima dengan baik dan didistribusikan kepada masyarakat luas saat ini membutuhkan proses yang lebih panjang karena masih terdapat pro dan kontra terhadap vaksinasi.<sup>26</sup>

World Health Organisation (WHO) merekomendasikan beberapa jenis-jenis vaksin yang telah di evaluasi dan aman untuk di gunakan diantaranya mRNA COVID-19 BNT162b2 (Pfizer), vaksin mRNA-1273 (Moderna), vaksin ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 (AstraZeneca), Ad26.COV2.S (Jessen), Sinopharm dan terakhir vaksin Sinovac.<sup>27</sup> Namun, sejak pengembangan vaksin COVID19 pertama, masyarakat enggan mengikuti vaksinasi karena khawatir akan keamanan dan efektivitasnya. Banyak dari masyarakat yang tidak mempercayai penggunaan vaksin sebagai solusi dalam mengakhiri pandemi. Berdasarkan survei mengenai penerimaan vaksin COVID-19 yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan (Kemenkes) Republik Indonesia, Indonesian

Technical Advisory Group on Immunization (ITAGI), United Nations Children's Fund (UNICEF), dan World Health Organization (WHO) yang dilakukan pada September 2020 dan melibatkan 115.000 responden, mendapatkan hasil bahwa masih banyak masyarakat yang ragu bahkan menolak vaksinasi COVID-19, di mana sebanyak 7,6% menolak dan 27% ragu-ragu. Alasan dibalik penolakan dan keraguan mengenai vaksin tersebut sangatlah beragam, seperti tidak yakin terhadap keamanan vaksin, ragu terhadap efektivitas vaksin, takut terhadap efek samping vaksin, tidak mempercayai kegunaan vaksin, dan karena keyakinan agama.<sup>26,27</sup>

### Simpulan

Terdapat beragam terapi seperti terapi antivirus (penggantian obat molekul kecil), terapi tambahan (antibodi penetral, pengobatan plasma konvalesen, dll.), nanoterapi (terapi dan vaksin berbasis nanopartikel), dan penemuan obat dengan bantuan komputasi. Sementara upaya signifikan telah dilakukan dalam pengembangan pendekatan terapeutik dan diagnostik baru untuk penyakit COVID-19, masih banyak pertanyaan dan tantangan seperti tingkat sensitivitas dan spesifisitas tes serologis untuk mendeteksi anti-SARS-CoV-2. Antibodi dalam sampel klinis, apakah keberadaan antibodi tersebut dapat menghasilkan kekebalan terhadap virus corona, masih harus ditangani. Oleh karena itu, diagnosis dini, pelacakan kontak, karantina individu yang terinfeksi, dan pengobatan suportif yang efektif terhadap individu yang terinfeksi SARS-CoV-2 adalah kunci untuk mengendalikan penyakit ini.

### Daftar Pustaka

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433
2. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020;76:71–6. doi: 10.1016/j.ijsu.2020.02.034Kjfkf
3. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382:1199–207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565–74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
5. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020;14 (1):58–60. doi: 10.5582/ddt.2020.01012
6. Kementerian Kesehatan. (2020). Peta Sebaran COVID-19. Diunduh pada tanggal 20 April 2020 melalui website : <https://covid19.go.id/>
7. World Health Organization/ WHO. (2021). Diunduh pada tanggal 25 Juni 2021 melalui website : <https://covid19.who.int/Rrr>
8. CDC. 2021a. COVID-19 and Your Health [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/index.html> [Accessed 23 Juli 2021]
9. Zhu, Guan X, Li Y, Huang JY, Jiang T, Hou LH et al. 2020a. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5- vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 396, 479- 488.
10. Drosten, Ghunter S, Preiser W, Van DW, Brodht HR, Becker et al. 2003. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*, 348, 1967-76.
11. Zaki, Van BS, Bestebroer T, M Osterhaus, Fouchier RA. 2012. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl JMed*, 367, 1814-20
12. Rothan and Byrareddy SN. 2020. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*, 109, 102433.
13. Kannan S, Ali PSS, Sheeza A, Hemalatha

- K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019)-Recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(4):2006–11. doi: 10.26355/eurrev\_202002\_20378
14. Mouffak S, Shubbar Q, Saleh E, Awady ER. Recent Advances in Management of Covid-19: A Review. *J Biomedicine.*2021; <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112107>
15. National Guidelines for Clinical Management and Treatment of COVID-19. 2020 1 June.
16. Cohen P., Blau J., Bloom A. COVID-19: Outpatient evaluation and management of acute illness in adults.
17. S Girard MP, Tam JS, Assossou OM, Kieny MP. The 2009 a (H1N1) influenza virus pandemic: a review. *Vaccine.* 2010;28(31):4895–902. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.05.031>
18. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet.* 2015;386(9997):995–1007. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60454-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60454-8).
19. Dackowski CM, Dzimianski JV, Clasman JR, Goodwin O, Mesecar AD, Pegan SD. Structural insights into the interaction of coronavirus papain-like proteases and interferon-stimulated gene product 15 from different species. *J Mol Biol.* 2017;429(11):1661–83. doi: 10.1016/j.jmb.2017.04.011
20. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. *Pneumonia COVID-19: Diagnosis & penatalaksanaan di Indonesia.* Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2020.
21. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit–Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Pedoman pencegahan dan pengendalian coronavirus disease (COVID-19)* Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; Maret 2020
22. Tan ELC, Ooi EE, Lin CY, Tan HC, Ling AE, Lim B, et al. Inhibition of SARS coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs. *Emerging Infectious Diseases.* 2004;10(4): 581–6. doi: 10.3201/eid1004.030458
23. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc.* 2020; 323(11):1061–9. doi: 10.1001/jama.2020.1585
24. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov.* 2020;6:16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0
25. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237
26. Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: An update on the epidemiological, clinical, preventive and therapeutic evidence and guidelines of integrative Chinese-Western medicine for the management of 2019 novel coronavirus disease. *Am J Chin Med.* 2020;48(3):737–62. doi: 10.1142/S0192415X20500378
27. Voysey, Meryn, Sue Ann Costa Clemens, Shabir A. Madhi, Lily Y. Weckx, Pedro M. Folegatti, Parvinder K. Aley, Brian Angus, et al. 2021. —Safety and Efficacy of the ChAdOx1 NCoV-19 Vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: An Interim Analysis of Four Randomised Controlled Trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet* 397 (10269): 99–111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)3266](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)3266)