

PENEMUAN DAN PENGEMBANGAN VAKSIN DAN OBAT COVID-19

Binar Asrining Dhiani dan Yunia Annisa

Sejak diumumkannya COVID-19 sebagai *global pandemic* oleh WHO pada Februari 2020, upaya penemuan vaksin dan obat COVID-19 sangat gencar dilakukan oleh ilmuwan di seluruh penjuru dunia. Hingga kini, terdapat hampir 130-an vaksin yang berada dalam tahap pengembangan untuk menanggulangi COVID-19 dan 10% diantaranya telah berada pada tahap uji klinis (*National Library of Medicine*, 2020). Vaksin yang dikembangkan terdiri dari beberapa jenis, baik yang merupakan vaksin dari virus dilemahkan, virus inaktif, subunit/protein virus, maupun DNA/RNA virus (Lurie *et al.*, 2020). Tercatat lebih banyak lagi penelitian pengembangan obat untuk COVID-19 di seluruh dunia. Ribuan upaya penemuan obat dan uji klinis telah dilakukan (*National Library of Medicine*, 2020). Kebutuhan mendesak akan ditemukannya obat COVID-19 maka pengembangan obat tersebut dilakukan lebih mengarah pada strategi *drug repurposing* walaupun upaya penemuan dengan entitas baru tetap banyak dilakukan (Mak & Pichika, 2019).

Secara umum pengembangan vaksin dan obat harus melalui beberapa tahapan uji untuk menjamin keamanan dan khasiatnya hingga akhirnya mendapatkan ijin edar dari pihak yang berwenang.

Tahapan pengembangan dari senyawa obat baru atau vaksin tersebut yaitu tahap uji pra-klinik dan uji klinis fase 1, fase 2, fase 3 dan fase 4 (Gambar 13). Tahap uji pra-klinik dilakukan untuk memastikan keamanan dari entitas baru obat atau vaksin. Uji pra-klinik dilakukan berupa kajian penentuan aktivitas secara *in vitro* dan *in vivo* pada hewan uji yang sesuai. Apabila tahap uji pra-klinik obat atau vaksin terbukti tidak menunjukkan toksisitas baik *in vitro* maupun *in vivo*, maka tahap pengembangan dilanjutkan ke uji klinik. Pada uji klinik fase 1, entitas baru dari suatu obat atau vaksin diujikan pada manusia sehat untuk menentukan khasiat dan keamanannya. Uji klinik Fase 2 dilakukan pada pasien dalam jumlah sedikit. Bila kemudian terbukti khasiatnya pada pasien serta tidak menunjukkan efek samping yang berbahaya maka uji klinik dilanjutkan pada fase 3 dimana uji dilakukan pada pasien dengan jumlah yang lebih besar. Bila kandidat obat dan vaksin lolos pada uji klinis fase 3 ini maka ijin edar diberikan oleh pihak yang berwenang [di Indonesia dilaksanakan oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM)]. Uji klinis fase 4 merupakan *post-marketing surveillance* dari obat atau vaksin yang telah beredar dan digunakan secara luas oleh masyarakat (Mak & Pichika, 2019, Lurie *et al.*, 2020).



Gambar 13. Tahapan umum pengembangan obat dan vaksin.

Keseluruhan tahap pengembangan obat atau vaksin sejak dari pencarian senyawa aktif atau target aksi hingga mendapatkan ijin edar umumnya memakan waktu hingga 10 sampai 15 tahun. Lamanya pengembangan obat tersebut akhirnya berkembang upaya pengembangan obat dengan pendekatan *drug repurposing* (Mak & Pichika, 2019). *Drug repurposing* merupakan pendekatan untuk menggali khasiat baru dari dua macam obat, yaitu dari obat yang

telah diijinkan beredar untuk tujuan pengobatan tertentu, atau dari kandidat obat yang telah mencapai uji klinis tahap 1 atau 2 namun gagal mendapatkan ijin edar untuk khasiat yang diajukan ijin edarnya tersebut. Dengan menggali khasiat baru dari obat yang sudah memiliki bukti keamanan dan efek sampingnya pada orang sehat, maka uji klinis dapat langsung dilakukan uji klinis fase 2 atau 3. Tentunya, hal ini akan mempersingkat total waktu yang biasanya dibutuhkan untuk pengembangan obat atau vaksin. Strategi ini sangat menguntungkan untuk menemukan obat yang aman dan berkhasiat dalam kondisi pandemik global COVID-19 seperti sekarang ini.

APAKAH VAKSIN ITU?

Vaksin merupakan salah satu bentuk terapi untuk pengobatan infeksi virus dengan menstimulasi sistem kekebalan tubuh dengan memasukkan virus yang dilemahkan, virus inaktif maupun bagian dari virus ke dalam tubuh manusia. Vaksin terdapat dalam beberapa bentuk, antara lain virus yang dilemahkan, virus inaktif, virus dengan pembawa, bagian protein maupun RNA (<http://www.vaccine.gov>, 2020). Beberapa jenis vaksin yang dikenal saat ini terangkum dalam Tabel 1.

Tabel 1. Jenis-jenis vaksin beserta contohnya.

Jenis vaksin	Apa itu?	Contoh
Virus dilemahkan	Versi mikroba hidup yang dilemahkan sehingga tidak menyebabkan penyakit	MMR, polio (vaksin Sabin), yellow fever
Virus inaktif	Mikroba yang dibunuh dengan senyawa kimia, panas atau radiasi	Kolera, flu, hepatitis A, polio (vaksin Salk), rabies
Subunit/bagian	Mengandung antigen (atau epitope) yang sangat baik merangsang sistem kekebalan tubuh	Hepatitis B, pertussis, pneumonia akibat <i>S. pneumonia</i>
Toksoid	Toksin yang diawetkan dengan formalin dan digunakan sebagai vaksin	Difteri, tetanus

Konjugat	Subunit vaksin dimana antigen dihubungkan dengan polisakarida	<i>H. influenza</i> tipe b, pneumonia akibat <i>S. pneumonia</i>
DNA	DNA yang mengandung antigen dimasukkan ke dalam sel	Influenza dan herpes, juga HIV
V e k t o r rekombinan	Virus yang dilemahkan atau bakteri yang digunakan untuk memasukkan DNA ke dalam sel	HIV, rabies, campak

Keterangan: isi tabel diambil dari *Protein Data Base website* (www.pdb.org) dengan modifikasi.

VAKSIN COVID-19

Menurut data yang dirilis WHO per 24 Juni 2020, terdapat 16 vaksin untuk infeksi SARS-COV2 yang telah masuk dalam tahap uji klinis dan 125 vaksin sedang dalam tahap pengembangan pre-klinis di seluruh dunia (*World Health Organization*, 2020). Daftar kandidat vaksin-vaksin COVID-19 yang dalam tahap uji klinis terangkum dalam Tabel 2. Beberapa *platform* kandidat vaksin tersebut antara lain:

Non-replicating Viral Vector

Kandidat vaksin COVID-19 ChAdOx1-S dikembangkan oleh *University of Oxford* bersama *AstraZeneca*. Vaksin ini merupakan jenis vaksin yang mengandung vektor adenovirus yang tidak dapat bereplikasi dalam tubuh manusia. Vektor yang membawa adenovirus kimera yang dimasukkan kedalam tubuh akan merangsang pembentukan sitem imun dalam tubuh. Dilaporkan bahwa ChAdOx-1 mengurangi muatan virus pada cairan bronkoalveoli dan jaringan saluran pernafasaan dari hewan *macaque* yang diinfeksi dengan virus SARS-CoV2 (van Doremalen *et al.*, 2020). Hingga kini tahap pengembangan vaksin ini berada pada tahap uji klinik fase 3 (WHO, 2020b).

Inactivated

Perusahaan berbasis di China, Sinovac mengembangkan vaksin berupa virus yang di-inaktifkan dengan adjuvan berupa aluminium. Saat ini, vaksin tersebut telah masuk pada tahap uji klinis fase 2 (WHO, 2020b).

DNA

Inovio pharmaceuticals yang merupakan perusahaan bioteknologi Amerika Serikat mengembangkan vaksin untuk COVID-19 berupa DNA sintetik yang dapat mengekspresikan Spike (S) protein (Smith *et al.*, 2020). Uji klinis vaksin dengan platform ini masih dalam fase 1 (WHO, 2020b).

mRNA ter-enkapsulasi LNP

Modena/NIAID mengembangkan vaksin yang berupa mRNA yang terenkapsulasi pada nanopartikel lipid. mRNA dari virus SARS-COV2 yang terbungkus dalam partikel lipid berukuran sangat kecil akan memudahkan mRNA masuk ke dalam sel manusia sehingga akan menstimulasi sistem imun tubuh. Kandidat ini telah masuk uji klinis fase 2 (WHO, 2020b).

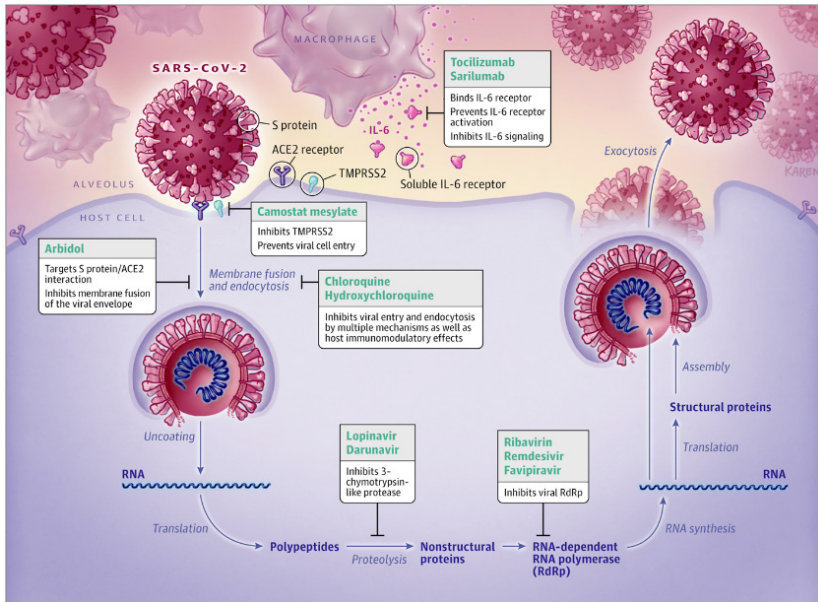
Protein Subunit

Kandidat vaksin COVID-19 terbaru yang masuk ke tahap uji klinis fase 1 adalah vaksin yang dikembangkan oleh *Clover Biopharmaceutical Inc.* bekerja sama dengan *Glaxo-Smith Kline* dan *Dynavax* (WHO, 2020b). Vaksin ini berupa subunit protein Spike dari virus SARS-COV2. Protein S ini merupakan antigen umum untuk menstimulasi sistem imun tubuh manusia memerangi infeksi virus SARS-COV2.

OBAT COVID-19

Berdasarkan informasi yang telah ditemukan mengenai virus SARS-CoV2, baik dari struktur partikel, susunan nukleotida

asam nukleat, model penularan, dan tingkat keparahan penyakit yang disebabkan, obat untuk COVID-19 dikembangkan dengan menasar beberapa target aksi. Kajian target aksi obat tersebut melibatkan penghambatan pada tahap siklus hidup virus (Gambar 14), modulasi sistem kekebalan tubuh manusia (Sanders *et al.*, 2020) dan obat penunjang lainnya.



Gambar 14. Target aksi obat yang dikembangkan untuk COVID-19 (Sanders *et al.*, 2020).

Penghambatan protein TMPRSS2

Kandidat obat bernama *camostat mesylate* menghambat suatu *serine protease protein* TMPRSS2. Protein ini adalah protein yang berfungsi sebagai penunjuk bagi virus untuk masuk ke dalam sel paru-paru manusia. Penghambatan protein ini akan menghambat masuknya virus ke dalam tubuh manusia (McKee *et al.*, 2020).

Penghambatan interaksi antara protein S dan ACE2

Bagian protein S dari virus SARS-COV2 akan berikatan dengan reseptor ACE2 untuk bisa masuk ke dalam sel manusia. Contoh kandidat obat yang memiliki mekanisme aksi untuk menghambat ikatan ini adalah Arbidol. Arbidol merupakan obat anti-fluenza umum yang mentarget *hemagglutinin* (HA) virus (Wang *et al.*, 2020b).

Penghambatan endositosis virus

Klorokuin dan hidrosiklorokuin merupakan kandidat obat yang awalnya dikembangkan untuk SARS. Mekanisme aksinya adalah dengan meningkatkan pH endosom sehingga mencegah terjadinya fusi virus dengan sel, juga mengganggu glikosilasi reseptor seluler pada coronavirus SARS yang memiliki kedekatan dengan SARS-CoV2 (Savarino *et al.*, 2003, Yan *et al.*, 2013).

Penelitian awal tentang penggunaan kombinasi remdesivir dan klorokuin menunjukkan adanya aktivitas inhibisi paling tinggi terhadap virus SARS-CoV2 pada penelitian *in vitro* (Wang *et al.*, 2020a). Namun, dari beberapa penelitian lanjutan yang dilakukan dengan jumlah sampel yang lebih *representative*, diketahui bahwa tidak ditemukan bukti adanya aktivitas antiviral yang kuat atau keuntungan klinis dari penggunaan kombinasi antara hidrosiklorokuin dan azitromisin pada manajemen COVID-19 (Molina *et al.*, 2020, Rosenberg *et al.*, 2020). Penelitian juga menunjukkan pemanjangan interval QT dan mungkin bertanggung jawab atas aritmia yang mengancam jiwa dalam bentuk TdP sesuai yang dikhawatirkan oleh para ahli (Chorin *et al.*, 2020).

Pelaksanaan uji klinis penggunaan hidrosiklorokuin dan klorokuin secara luas di seluruh dunia telah dilakukan. Namun, saat ini WHO tidak merekomendasikan untuk sementara pemakaian hidrosiklorokuin dan klorokuin tunggal maupun kombinasi baik sebagai pengobatan maupun uji klinis sampai keamanan obat ini selesai dievaluasi (WHO, 2020d).

Penghambatan protease 3CLPro

Beberapa antivirus yang telah digunakan sebagai antivirus lainnya misalnya HIV dan influenza, yaitu lopinavir, darunavir dan oseltamivir juga telah dilakukan uji klinis untuk COVID-19. Penggunaan antivirus tersebut untuk COVID-19 didasarkan pada kemampuan antivirus dalam menghambat enzim protease atau neuraminidase.

Oseltamivir adalah salah satu obat penghambat neuraminidase yang dikembangkan pada 1990-an yang secara selektif memblokir aktivitas enzimatik yang terjadi pada semua virus influenza, menjadikannya berguna sebagai antivirus lini depan dalam profilaksis dan pengobatan untuk penyakit flu musiman dan pandemi (von Itzstein *et al.*, 1993, Hayden, 2001). Virus corona mengkode enzim protease seperti *papain-like protease* (PLpro) dan *main protease* (Mpro) yang memainkan peran utama dalam replikasi virus, yang menunjukkan 40-40% kemiripan sekuens pada SARS-CoV dan MERS-CoV (Yang *et al.*, 2003). Oseltamivir digunakan juga dalam pengobatan SARS yang membuat oseltamivir memiliki potensi sebagai salah satu obat yang dapat digunakan dalam pengobatan COVID-19 (Dobson *et al.*, 2015). Oseltamivir sudah digunakan sebagai pengobatan sejak awal merebaknya pandemi COVID-19 di China dan menjadi salah satu pilihan utama dalam penatalaksanaan COVID-19 di berbagai negara termasuk Indonesia (Burhan *et al.*, 2020) dan masih terus dilakukan uji klinisnya di China untuk memastikan efikasi obat ini (Rosa and Santos, 2020).

Lopinavir adalah obat antivirus berupa *inhibitor* protease tipe 1 pada *human immunodeficiency virus* (HIV) yang biasanya digunakan bersama dengan ritonavir untuk meningkatkan waktu paruhnya. Obat ini pernah diujikan secara klinis pada kasus SARS dengan hasil yang positif (Chu *et al.*, 2004). Uji *in vitro* menunjukkan bahwa lopinavir mempunyai aktivitas antiviral yang signifikan terhadap SARS-CoV2 (Choy *et al.*, 2020). Uji klinis yang dilakukan terhadap pasien COVID-19 dengan menggunakan Lopinavir+ritonavir

(LPV/r) menunjukkan hasil yang beragam (Cao *et al.*, 2020, Li *et al.*, 2020c, Lim *et al.*, 2020). Dalam satu studi menunjukkan bahwa penggunaan LVP/r yang dikombinasikan dengan arbidol mempunyai efek perbaikan klinis lebih baik dibandingkan hanya menggunakan LPV/r (Deng *et al.*, 2020). Penggunaan obat ini di Indonesia didasarkan karena sediaan obat ini mudah diperoleh dan tersedia dalam jumlah lebih banyak daripada sediaan antivirus lainnya.

Penghambatan RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)

Beberapa obat yang awalnya dikembangkan untuk menghambat replikasi material genetik virus lain juga dikembangkan untuk virus SARS-COV2 dengan target menghambat enzim RNA polymerase virus. Penghambatan enzim RNA-*dependent* RNA *polymerase* (RdRp) akan mencegah perbanyakan RNA sebagai material genetik virus sehingga tidak dapat berintegrasi dengan material genetik dari sel inang manusia.

Obat antiviral berspektrum luas yang ditemukan pada tahun 2016 dengan kode GS-5734, remdesivir dibuat spesifik untuk pengobatan penyakit virus ebola (EDV) dengan memasukkan analog adenosin ke dalam RNA virus yang memicu *prematur chain termination* dan inhibisi replikasi virus (Warren *et al.*, 2016). Penelitian *in vitro* memperlihatkan aktivitas antiviral yang signifikan pada remdesivir terhadap SARS-CoV2 (Wang *et al.*, 2020c). Hal ini dilanjutkan dengan berbagai uji klinis yang hingga saat ini masih berlangsung. Beberapa uji klinis remdesivir di Amerika Serikat, Asia dan Eropa menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam hal mempersingkat waktu pemulihan namun tidak signifikan secara statistik terkait pemakaian remdesivir pada pengobatan COVID-19 (Beigel *et al.*, 2020, Mahase, 2020, Wang *et al.*, 2020c).

Favipiravir adalah obat antiviral berspektrum luas lain berupa analog asam nukleat purin yang merupakan inhibitor RdRp kuat yang penggunaannya disetujui untuk digunakan pada kasus influenza (Furuta *et al.*, 2017). Uji klinis obat ini terhadap penyakit virus ebola

(EDV) pernah dilakukan dan menunjukkan tren perbaikan kondisi pasien (Bai *et al.*, 2016). Adanya kemiripan gen RdRp pada RNA MERS-CoV, SARS-CoV dan SARS-CoV2 (Lu *et al.*, 2020) membuat favipiravir menjadi kandidat kuat sebagai obat COVID-19. Beberapa uji klinis menunjukkan hasil waktu pembersihan virus menjadi lebih singkat secara signifikan dan tingkat peningkatan pencitraan dada yang lebih tinggi (Cai *et al.*, 2020) dan adanya perbaikan klinis yang signifikan pada pasien tanpa dan dengan komorbid (Chen *et al.*, 2020a).

Modulasi pensinyalan sel imun

Antibodi monoklonal yang dikembangkan untuk pengobatan penyakit autoimun seperti tocilizumab dan sarilumab juga diselidiki untuk aktivitasnya pada modulasi interleukin-6 yang dihasilkan dari mekanisme stimulasi sistem imun akibat infeksi virus SARS-COV2 (Zhang *et al.*, 2020).

Obat penunjang lain untuk COVID-19

Obat simtomatis

Pemberian obat *n-acetylcysteine* pada pasien COVID-19 bertujuan untuk meningkatkan GSH (Van Hecke and Lee, 2020).

Suplemen tambahan

Studi tentang Vitamin C, D dan E menunjukkan dengan berjemur dan mengkonsumsi sayur, buah dan suplemen vitamin diketahui dapat meningkatkan imun tubuh serta mengurangi resiko terjadinya ISPA (Martineau *et al.*, 2017, Lee and Han, 2018, Grant *et al.*, 2020, McCartney and Byrne, 2020). Suplemen vitamin D sebesar 100 ug/d dinyatakan aman untuk orang dewasa. Suplemen vitamin D direkomendasikan terutama pada pasien yang memiliki komorbiditas diabetes melitus, memiliki penyakit *immunocompromised*, memiliki kulit lebih gelap, vegetarian, *overweight* atau *obese*, perokok, dan tenaga kesehatan (Martineau *et al.*, 2017, McCartney and Byrne,

2020).

Herbal

Penelitian mengenai terapi herbal pada COVID-19 belum banyak dilakukan. Beberapa penelitian *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan senyawa aktif ekstrak herbal dapat membantu kekebalan tubuh dan inhibisi reseptor ACE2 yang diketahui memiliki andil yang signifikan pada proses replikasi virus COVID-19. Negara China sudah melakukan pengembangan penelitian herbal sebagai terapi tradisional pilihan COVID-19 (Li *et al.*, 2020d). *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, *Armeniacae Semen Amarum*, *Ephedrae Herba*, dan *Gypsum Fibrosum* banyak digunakan di China sebagai terapi herbal alternatif untuk menangani COVID-19 (Ang *et al.*, 2020). Saat ini China sudah menyetujui kapsul *lianhua qingwen* sebagai obat tambahan pada COVID-19 dengan gejala ringan hingga sedang dikarenakan efek antiviral dan pendukung imunitas tubuh yang ditunjukkan (Runfeng *et al.*, 2020).

Terapi Plasma Convalescent

Terapi plasma *convalescent* atau terapi imunoglobulin menjadi alternatif terapi yang dapat meningkatkan angka harapan hidup, memperpendek lama rawat di rumah sakit, dan menurunkan tingkat kematian pasien dengan COVID-19 (Chen *et al.*, 2020b, Tanne, 2020). Suatu penelitian meta analisis yang dilakukan oleh menunjukkan hasil bahwa tidak ada efek samping atau komplikasi akibat terapi plasma *convalescent* pada kasus dengan ISPA yang berat (Mair-Jenkins *et al.*, 2015). Dosis terapi plasma *convalescent* sebanyak 1 (satu) dosis sejumlah 200ml memberikan hasil signifikan meningkatkan kadar antibodi sehingga gejala dan tanda penyakit COVID-19 mulai menghilang setelah 3 (tiga) hari terapi, viremia hilang dalam 7 (tujuh) hari setelah terapi disertai perbaikan fungsi paru yang dapat dilihat dengan CT scan dada sedangkan efek samping yang terjadi berupa ruam merah pada wajah muncul pada

2 (dua) orang subjek penelitian (Duan *et al.*, 2020). Diketahui pula bahwa terapi plasma *convalescent* aman dilakukan pada pasien COVID-19 dengan komorbid DM dan gangguan fungsi hati (Pawar *et al.*, 2020).

Hingga kini terdapat beberapa kandidat obat COVID-19 yang telah melalui uji klinis. Dari laman database [clinical.trial.gov](https://clinicaltrials.gov), sebanyak 964 uji klinis terdaftar menggunakan intervensi berupa ‘*drug*’ (obat) baik yang konvensional maupun ‘*traditional medicine*’ (obat tradisional). Sebanyak 38 uji klinis dinyatakan ‘*completed*’ (selesai) dan 19 uji klinis dinyatakan ‘*terminated*’ (dihentikan) atau ‘*suspended*’ (ditunda). Uji klinis yang dihentikan atau ditunda pelaksanaannya antara lain yaitu uji klinis yang melibatkan penggunaan Yinhu Qingwen granula, remdesivir, tocilizumab serta klorokuin atau hidrosiklorokuin tunggal maupun kombinasi di beberapa negara. Daftar kandidat obat dan status uji klinisnya terangkum dalam Tabel 2.

Tabel 2. Daftar jenis intervensi dan status uji klinis kandidat obat dan obat herbal untuk COVID-19

Target Aksi Obat	Intervensi	Status pasien	Lokasi	Status
Penghambatan enzim neuraminidase virus	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arbidol hidroklorida ▪ Oseltamivir ▪ Lopinavir/ritonavir 	Semua	China	Aktif
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hidroksiklorokuin ▪ Oseltamivir ▪ Azitromisin 	Semua	Pakistan	Aktif
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ASC09F+Oseltamivir ▪ Ritonavir+Oseltamivir ▪ Oseltamivir 	Semua	China	Aktif
Penghambatan RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) virus	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Favipiravir ▪ Treatmen standar 	Semua	Bangladesh A m e r i k a Serikat Mesir Rusia Italia China	Aktif
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Favipiravir ▪ Hidroksiklorokuin 	Rawat inap	Iran Bahrain Arab Saudi	Aktif
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Favipiravir+tocilizumab ▪ Favipiravir ▪ Tocilizumab 	Semua	China	Aktif
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Favipiravir ▪ Hidroksiklorokuin ▪ Loponavir/ritonavir 	Semua	Iran	Selesai
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Favipiravir ▪ Hidroksiklorokuin ▪ Azitromisin ▪ Zinc Sulfat 	Semua	Inggris	Aktif
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Remdesivir ▪ Remdesivir plasebo 	Ringan dan sedang Parah	China	Ditunda
Penghambatan 3CLPro	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lopinavir/ritonavir ▪ Hidroksiklorokuin sulfat 	Ringan	Korea	Dihentikan

Target Aksi Obat	Intervensi	Status pasien	Lokasi	Status
Penghambatan masuknya virus dan endositosis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hidroksiklorokuin ▪ Azitromisin ▪ Tablet oral plasebo 	Semua	A m e r i k a Serikat	Ditunda
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hidroksiklorokuin ▪ Sarilumab ▪ Azitromisin 	Semua	Perancis	Ditunda
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hidroksiklorokuin ▪ Vitamin C 	Terdiagnosa awal	A m e r i k a Serikat	Ditunda
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hidroksiklorokuin ▪ Plasebo 	Pasien rawat jalan	A m e r i k a Serikat Belgia	Ditunda
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hidroksiklorokuin sulfat ▪ Tablet azitromisin 	S e d a n g hingga parah R i n g a n (p a s i e n ambulatori)	Brazil	Ditunda
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hidroksiklorokuin 	Parah	Kanada	Ditunda
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hidroksiklorokuin Klorokuin sulfat ▪ Perawatan penunjang standar 	S e d a n g hingga parah	Belanda	Dihentikan
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hidroksiklorokuin ▪ Plasebo: Kalsium Sitrat 	Semua	A m e r i k a Serikat	Ditunda
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hidroksiklorokuin sulfat ▪ Azitromisin ▪ Klorokuin sulfat 	Semua	A m e r i k a Serikat	Ditunda
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hidroksiklorokuin + placebo ▪ Hidroksiklorokuin + azitromisin 	Semua	Perancis	Dihentikan
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hidroksiklorokuin ▪ Azitromisin ▪ Hidroksiklorokuin plasebo 	L a i n n y a (pencegahan infeksi)	Perancis	Ditunda
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Klorokuin analog (GNS561) ▪ Nivolumab ▪ Tocilizumab ▪ Monalizumab ▪ Avdoralimab 	L a i n n y a (terinfeksi S A R S - C O V 2 d e n g a n k a n k e r s t a d i u m akhir dan metastasis)	Perancis	Ditunda
	Modulasi pensinyalan sel imun	Tocilizumab	Semua	Italia

Target Aksi Obat	Intervensi	Status pasien	Lokasi	Status
Traditional Chinese Medicine (TCM) (= obat tradisional China)	▪ Dekokta YinHu QingWen	Ringan Parah	China	Ditunda
	▪ Dekokta YinHu QingWen dosis rendah			
	▪ Granul Yinhu Qingwen	Parah	China	Ditunda
	▪ Granul Yinhu Qingwen dosis rendah			

Keterangan: Data diambil dari informasi yang tercantum pada clinicaltrials.gov pada 27 Juni 2020

DAFTAR PUSTAKA

- Adhikari, S. P., Meng, S., Wu, Y.-J., Mao, Y.-P., Ye, R.-X., Wang, Q.-Z., Sun, C., Sylvia, S., Rozelle, S. & Raat, H. 2020. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infectious diseases of poverty*, 9, 1-12.
- Ang, L., Lee, H. W., Choi, J. Y., Zhang, J. & Lee, M. S. 2020. Herbal medicine and pattern identification for treating COVID-19: a rapid review of guidelines. *Integrative Medicine Research*, 100407.
- Anonim. 2020a. Arti Contact Tracing dan Efektivitas Melacak Sebaran COVID-19. *CNN Indonesia*.
- Anonim. 2020b. Studi: Faktor Biologis Buat Pria Lebih Rentan Kena Corona. *CNN Indonesia*.
- Bai, C.-Q., Mu, J.-S., Kargbo, D., Song, Y.-B., Niu, W.-K., Nie, W.-M., Kanu, A., Liu, W.-W., Wang, Y.-P. & Dfafe, F. 2016. Clinical and virological characteristics of Ebola virus disease patients treated with favipiravir (T-705)—Sierra Leone, 2014. *Clinical Infectious Diseases*, 63, 1288-1294.
- Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., Hohmann, E., Chu, H. Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez De Castilla, D., Finberg, R. W., Dierberg, K., Tapsen, V., Hsieh, L., Patterson, T. F., Paredes, R., Sweeney, D. A., Short, W. R., Touloumi, G., Lye, D. C., Ohmagari, N., Oh, M.-D., Ruiz-Palacios, G. M., Benfield, T., Fätkenheuer, G., Kortepeter, M. G., Atmar, R. L., Creech, C. B., Lundgren, J., Babiker, A. G., Pett, S., Neaton, J. D., Burgess, T. H., Bonnett, T., Green, M., Makowski, M., Osinusi, A., Nayak, S. & Lane,

- H. C. 2020. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*.
- Burhan, E., Santoso, A., Nasution, S., Ginanjar, E., Pitoyo, C. & Susilo, A. 2020. Protokol Tatalaksana COVID-19. Jakarta: PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI.
- Cai, Q., Yang, M., Liu, D., Chen, J., Shu, D., Xia, J., Liao, X., Gu, Y., Cai, Q. & Yang, Y. 2020. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering*.
- Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., Ruan, L., Song, B., Cai, Y. & Wei, M. 2020. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*.
- Cheema, M., Aghazadeh, H., Nazarali, S., Ting, A., Hodges, J., Mcfarlane, A., Kanji, J. N., Zelyas, N., Damji, K. F. & Solarte, C. 2020. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A case report. *Canadian Journal of Ophthalmology*.
- Chen, C., Huang, J., Cheng, Z., Wu, J., Chen, S., Zhang, Y., Chen, B., Lu, M., Luo, Y. & Zhang, J. 2020a. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv*.
- Chen, L., Xiong, J., Bao, L. & Shi, Y. 2020b. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, 20, 398-400.
- Chorin, E., Wadhvani, L., Magnani, S., Dai, M., Shulman, E., Nadeau-Routhier, C., Knotts, R., Bar-Cohen, R., Kogan, E. & Barbhैया, C. 2020. QT interval prolongation and torsade De pointes in patients with COVID-19 treated with Hydroxychloroquine/azithromycin. *Heart rhythm*.
- Choy, K.-T., Wong, A. Y.-L., Kaewpreedee, P., Sia, S.-F., Chen, D., Hui, K. P. Y., Chu, D. K. W., Chan, M. C. W., Cheung, P. P.-H. & Huang, X. 2020. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro.

Antiviral research, 104786.

- Chu, C., Cheng, V., Hung, I., Wong, M., Chan, K., Chan, K., Kao, R., Poon, L., Wong, C. & Guan, Y. 2004. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*, 59, 252-256.
- Cieloszczyk, A., Lewko, A., Śliwka, A., Włoch, T. & Pyszora, A. 2020. Recommendations for physiotherapy of adult patients with COVID-19.
- Deng, L., Li, C., Zeng, Q., Liu, X., Li, X., Zhang, H., Hong, Z. & Xia, J. 2020. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *Journal of Infection*.
- Direktorat Jenderal Pencegahan Dan Pengendalian Penyakit, D. P. P. 2020. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19).
- Dobson, J., Whitley, R. J., Pocock, S. & Monto, A. S. 2015. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*, 385, 1729-1737.
- Drosten, C., Günther, S., Preiser, W., Van Der Werf, S., Brodt, H.-R., Becker, S., Rabenau, H., Panning, M., Kolesnikova, L. & Fouchier, R. A. 2003. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *New England Journal of Medicine*, 348, 1967-1976.
- Duan, K., Liu, B., Li, C., Zhang, H., Yu, T., Qu, J., Zhou, M., Chen, L., Meng, S. & Hu, Y. 2020. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117, 9490-9496.
- Duramaz, B. B., Yozgat, C. Y., Yozgat, Y. & Turel, O. 2020. Appearance of skin rash in pediatric patients with COVID-19: Three case presentations. *Dermatologic Therapy*.
- Ewert, B. & Loer, K. 2018. *Behavioural policies for health promotion and disease prevention*, Springer.

- Fertman, C. I. & Allensworth, D. D. 2016. *Health promotion programs: from theory to practice*, John Wiley & Sons.
- Fu, L., Wang, B., Yuan, T., Chen, X., Ao, Y., Fitzpatrick, T., Li, P., Zhou, Y., Lin, Y. & Duan, Q. 2020. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*.
- Furuta, Y., Komeno, T. & Nakamura, T. 2017. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 93, 449-463.
- Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L. & Bhattoa, H. P. 2020. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 12, 988.
- Gugus-Tugas-Percepatan-Penanganan-Covid-19 2020.
- Guo, W., Li, M., Dong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., Tian, C., Qin, R., Wang, H., Shen, Y. & Du, K. 2020a. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/ metabolism research and reviews*, e3319.
- Guo, Y.-R., Cao, Q.-D., Hong, Z.-S., Tan, Y.-Y., Chen, S.-D., Jin, H.-J., Tan, K.-S., Wang, D.-Y. & Yan, Y. 2020b. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*, 7, 11.
- Hayden, F. G. 2001. Perspectives on antiviral use during pandemic influenza. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 356, 1877-1884.
- Herophec, C. 2020. Latest Development in Epidemic Control.
<http://www.vaccine.gov>. 2020. Available: <http://www.vaccine.gov/moreinfo/types/> [Accessed June 2020].
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J. & Gu, X. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The*

- Lancet*, 395, 497-506.
- Ihsanuddin. 2020. Dua Orang di Indonesia Diduga Tertular Virus Corona dari Warga Jepang. *Kompas*.
- Joob, B. & Wiwanitkit, V. 2020. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82, e177.
- Kemenkes, R. 2011. Pedoman pembinaan perilaku hidup bersih dan sehat (PHBS). *Jakarta: Kementerian Kesehatan RI*.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, K.-R. 2020. Apa Yang Harus Dilakukan Masyarakat Untuk Cegah Penularan COVID-19.
- Keputusan Presiden Republik Indonesia No 7 2020. Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19.
- Lazzeri, M., Lanza, A., Bellini, R., Bellofiore, A., Cecchetto, S., Colombo, A., D'abrosca, F., Del Monaco, C., Gaudellio, G. & Paneroni, M. 2020. Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR). *Monaldi Archives for Chest Disease*, 90.
- Lee, G. Y. & Han, S. N. 2018. The role of vitamin E in immunity. *Nutrients*, 10, 1614.
- Li, B., Yang, J., Zhao, F., Zhi, L., Wang, X., Liu, L., Bi, Z. & Zhao, Y. 2020a. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*, 109, 531-538.
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S., Lau, E. H. & Wong, J. Y. 2020b. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England Journal of Medicine*.
- Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L. & Lu, S. 2020c. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 10, 102-108.

- Li, Y., Liu, X., Guo, L., Li, J., Zhong, D., Zhang, Y., Clarke, M. & Jin, R. 2020d. Traditional Chinese herbal medicine for treating novel coronavirus (COVID-19) pneumonia: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews*, 9, 1-6.
- Lim, J., Jeon, S., Shin, H.-Y., Kim, M. J., Seong, Y. M., Lee, W. J., Choe, K.-W., Kang, Y. M., Lee, B. & Park, S.-J. 2020. Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *Journal of Korean medical science*, 35.
- Lipsitch, M., Cohen, T., Cooper, B., Robins, J. M., Ma, S., James, L., Gopalakrishna, G., Chew, S. K., Tan, C. C. & Samore, M. H. 2003. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. *Science*, 300, 1966-1970.
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B. & Zhu, N. 2020. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395, 565-574.
- Lurie, N., Saville, M., Hatchett, R. & Halton, J. 2020. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *New England Journal of Medicine*, 382, 1969-1973.
- Mahase, E. 2020. Covid-19: Remdesivir is helpful but not a wonder drug, say researchers. British Medical Journal Publishing Group.
- Mair-Jenkins, J., Saavedra-Campos, M., Baillie, J. K., Cleary, P., Khaw, F.-M., Lim, W. S., Makki, S., Rooney, K. D., Group, C. P. S. & Nguyen-Van-Tam, J. S. 2015. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *The Journal of infectious diseases*, 211, 80-90.
- Mak, K.-K. & Pichika, M. R. 2019. Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. *Drug discovery*

today, 24 3, 773-780.

- Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Hooper, R. L., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Ganmaa, D. & Ginde, A. A. 2017. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *bmj*, 356.
- Mason, R. J. 2020. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respiratory Soc*.
- Mccartney, D. M. & Byrne, D. 2020. Optimisation of vitamin D status for enhanced Immuno-protection against Covid-19. *Ir Med J*, 113, 58.
- Mckee, D. L., Sternberg, A., Stange, U., Laufer, S. & Naujokat, C. 2020. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacological research*, 104859.
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J. & Collaboration, H. a. S. 2020. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*, 395, 1033.
- Mo, P., Xing, Y., Xiao, Y., Deng, L., Zhao, Q., Wang, H., Xiong, Y., Cheng, Z., Gao, S. & Liang, K. 2020. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*.
- Molina, J. M., Delaugerre, C., Le Goff, J., Mela-Lima, B., Ponscarne, D., Goldwirt, L. & De Castro, N. 2020. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect*, 50, 30085-30088.
- National Library of Medicine, N. 2020. *Listed Clinical Studies* [Online]. USA. Available: <https://clinicaltrials.gov/> [Accessed 27 June 2020].
- Nishiura, H., Linton, N. M. & Akhmetzhanov, A. R. 2020. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections.

- Nursastri, S. A. 2020. Faktor Risiko COVID-19, dari Usia sampai Penyakit Bawaan. *Kompas*.
- Pakar, T. 2020. Respon Penanganan COVID-19. Gugus Tugas COVID-19.
- Pawar, A. Y., Hiray, A. P., Sonawane, D. D., Bhambar, R. S., Derle, D. V. & Ahire, Y. S. 2020. Convalescent plasma: A possible treatment protocol for COVID-19 patients suffering from diabetes or underlying liver diseases. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*.
- Polizzi, C., Lynn, S. J. & Perry, A. 2020. STRESS AND COPING IN THE TIME OF COVID-19: PATHWAYS TO RESILIENCE AND RECOVERY. *Clinical Neuropsychiatry*, 17.
- Recalcati, S. 2020. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*.
- Rimer, B. K. & Glanz, K. 2005. *Theory at a glance: a guide for health promotion practice*, US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health
- Rosa, S. G. V. & Santos, W. C. 2020. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 44, e40.
- Rosenberg, E. S., Dufort, E. M., Udo, T., Wilberschied, L. A., Kumar, J., Tesoriero, J., Weinberg, P., Kirkwood, J., Muse, A. & Dehovitz, J. 2020. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA*.
- Runfeng, L., Yunlong, H., Jicheng, H., Weiqi, P., Qin Hai, M., Yongxia, S., Chufang, L., Jin, Z., Zhenhua, J. & Haiming, J. 2020. Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Pharmacological research*, 104761.

- Ruscitti, P., Berardicurti, O., Cipriani, P., Iagnocco, A. & Shoenfeld, Y. 2020. Severe hyper-inflammatory COVID-19, another piece in the puzzle of the “htperferritinemic syndrome”. *Rheumatol Point View*.
- Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z. & Cutrell, J. B. 2020. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 323, 1824-1836.
- Savarino, A., Boelaert, J. R., Cassone, A., Majori, G. & Cauda, R. 2003. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today’s diseases. *The Lancet Infectious Diseases*, 3, 722-727.
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N. & Siddique, R. 2020. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 24, 91-98.
- Smith, T. R. E., Patel, A., Ramos, S., Elwood, D., Zhu, X., Yan, J., Gary, E. N., Walker, S. N., Schultheis, K., Purwar, M., Xu, Z., Walters, J., Bhojnagarwala, P., Yang, M., Chokkalingam, N., Pezzoli, P., Parzych, E., Reuschel, E. L., Doan, A., Tursi, N., Vasquez, M., Choi, J., Tello-Ruiz, E., Maricic, I., Bah, M. A., Wu, Y., Amante, D., Park, D. H., Dia, Y., Ali, A. R., Zaidi, F. I., Generotti, A., Kim, K. Y., Herring, T. A., Reeder, S., Andrade, V. M., Buttigieg, K., Zhao, G., Wu, J.-M., Li, D., Bao, L., Liu, J., Deng, W., Qin, C., Brown, A. S., Khoshnejad, M., Wang, N., Chu, J., Wrapp, D., Mclellan, J. S., Muthumani, K., Wang, B., Carroll, M. W., Kim, J. J., Boyer, J., Kulp, D. W., Humeau, L. M. P. F., Weiner, D. B. & Broderick, K. E. 2020. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nature Communications*, 11, 2601.
- Tanne, J. H. 2020. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *bmj*, 368, m1256.
- Thomas, P., Baldwin, C., Bissett, B., Boden, I., Gosselink, R., Granger, C. L., Hodgson, C., Jones, A. Y., Kho, M. E. &

- Moses, R. 2020. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *Journal of Physiotherapy*.
- Undang-Undang Republik Indonesia No 6 Tentang Keekarantinaan Kesehatan 2018.
- Undang-Undang Republik Indonesia No 36 Tentang Kesehatan 2009.
- Vaira, L. A., Salzano, G., Deiana, G. & De Riu, G. 2020. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *The Laryngoscope*.
- Van Doremalen, N., Lambe, T., Spencer, A., Belij-Rammerstorfer, S., Purushotham, J. N., Port, J. R., Avanzato, V., Bushmaker, T., Flaxman, A. & Ulaszewska, M. 2020. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *bioRxiv*.
- Van Hecke, O. & Lee, J. 2020. N-acetylcysteine: A rapid review of the evidence for effectiveness in treating COVID-19. Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford University.
- Vitacca, M., Carone, M., Clini, E. M., Paneroni, M., Lazzeri, M., Lanza, A., Privitera, E., Pasqua, F., Gigliotti, F. & Castellana, G. 2020. Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: the Italian position paper. *Respiration*, 1-7.
- Von Itzstein, M., Wu, W.-Y., Kok, G. B., Pegg, M. S., Dyason, J. C., Jin, B., Van Phan, T., Smythe, M. L., White, H. F. & Oliver, S. W. 1993. Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. *Nature*, 363, 418-423.
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., Shi, Z., Hu, Z., Zhong, W. & Xiao, G. 2020a. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*, 30, 269-271.
- Wang, X., Cao, R., Zhang, H., Liu, J., Xu, M., Hu, H., Li, Y., Zhao,

- L., Li, W., Sun, X., Yang, X., Shi, Z., Deng, F., Hu, Z., Zhong, W. & Wang, M. 2020b. The anti-influenza virus drug, arbidol is an efficient inhibitor of SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discovery*, 6, 28.
- Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y., Fu, S., Gao, L., Cheng, Z. & Lu, Q. 2020c. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*.
- Warren, T. K., Jordan, R., Lo, M. K., Ray, A. S., Mackman, R. L., Soloveva, V., Siegel, D., Perron, M., Bannister, R. & Hui, H. C. 2016. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*, 531, 381-385.
- Whitcroft, K. L. & Hummel, T. 2020. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. *JAMA*.
- Who 2020a. Modes of Transmission of Virus Causing COVID-19: Implications for IPC Precaution Recommendations.
- Who, W. H. O. 2020b. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines-24 June 2020.
- Who, W. H. O. 2020c. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus: interim guidance, 20 March 2020. World Health Organization.
- Who, W. H. O. 2020d. Targeted Update: Safety and efficacy of hydroxychloroquine or chloroquine for treatment of COVID-19.
- World Health Organization, W. 2020. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines.
- Wu, P., Duan, F., Luo, C., Liu, Q., Qu, X., Liang, L. & Wu, K. 2020. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA ophthalmology*, 138, 575-578.
- Wu, Z. & Mcgoogan, J. M. 2020. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19)

- outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323, 1239-1242.
- Yan, Y., Zou, Z., Sun, Y., Li, X., Xu, K.-F., Wei, Y., Jin, N. & Jiang, C. 2013. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell research*, 23, 300-302.
- Yang, H., Yang, M., Ding, Y., Liu, Y., Lou, Z., Zhou, Z., Sun, L., Mo, L., Ye, S. & Pang, H. 2003. The crystal structures of severe acute respiratory syndrome virus main protease and its complex with an inhibitor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100, 13190-13195.
- Yin, Y. & Wunderink, R. G. 2018. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*, 23, 130-137.
- Yurianto. 2020. Kenapa Pasien Positif Corona Terbanyak di Jakarta? Ini Penjelasannya. *Warta Ekonomi*.
- Zhang, C., Wu, Z., Li, J.-W., Zhao, H. & Wang, G.-Q. 2020. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and Interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonist Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *International journal of antimicrobial agents*, 105954.
- Zhou, X., Zhu, J. & Xu, T. 2020. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with hypertension on renin-angiotensin system inhibitors. *Clinical and Experimental Hypertension*, 1-5.