

SARS-Cov-2: Virologi dan Target Obat

SARS-Cov-2: Virology and Drug Targets

Aprilita Rina Yanti Eff¹

¹*Program Studi Farmasi, Universitas Esa Unggul, Jakarta, Indonesia*

Alamat E-mail: *aprilita.rinayanti@esaunggul.ac.id*

ABSTRAK

Pandemi COVID-19 yang disebabkan oleh coronavirus 2 (SARS-CoV-2) menimbulkan tantangan bagi para peneliti dalam mengidentifikasi obat yang efektif untuk pencegahan maupun pengobatan Covid-19. Pengetahuan yang berkembang pesat mengenai virologi SARS-CoV-2 memberikan informasi sejumlah besar target obat yang potensial. Banyak terapi telah dilaporkan efektif menghambat replikasi SARS-CoV-2 sejak merebaknya pandemi ini. Target utama pada obat-obat ini adalah protein esensial dalam siklus hidup virus. Beberapa obat saat ini direkomendasikan untuk pasien COVID-19 yang memiliki gejala sedang hingga berat, termasuk obat antivirus Favipiravir, Remdesivir, Baricitinib dan Kortikosteroid. Pendekatan saat ini untuk terapi COVID-19 umumnya terbagi dalam dua kategori: antivirus yang mencegah virus bereplikasi dan imunomodulator yang membantu sistem kekebalan untuk melawan virus. Pandemi Covid-19 merupakan tantangan dan krisis kesehatan global. Oleh karena itu sangat dibutuhkan kecepatan dan jumlah uji klinis obat-obat yang potensial untuk Covid-19. Sampai saat ini belum ada terapi yang terbukti efektif dalam mengobati covid-19.

Kata kunci: Covid-19, SARS-CoV-2, pandemi, obat

ABSTRACT

COVID-19 pandemic caused by coronavirus 2 (SARS-CoV-2) poses challenges for researchers in identifying effective drugs for the prevention and treatment of COVID-19. The rapidly growing knowledge of the virology of SARS-CoV-2 provides large number of potential drug targets information. Many therapies have been reported to be effective at inhibiting SARS-CoV-2 replication since the outbreak of this pandemic. The main targets of these drugs are proteins essential in the viral life cycle. Several medications are currently recommended for COVID-19 patients with moderate to severe symptoms, including the antiviral drugs favipiravir, remdesivir, baricitinib, and corticosteroids. Current approaches to COVID-19 therapy generally fall into two categories: antivirals that prevent the virus from replicating and immunomodulators that help the immune system fight the virus. The Covid-19 pandemic is a global health challenge and crisis. Therefore, the speed and number of clinical trials of potential drugs for Covid-19 are urgently needed. So far, no therapy is effective in treating COVID-19.

Keywords: Covid-19, SARS-CoV-2, pandemic, drug

PENDAHULUAN

Corona virus Disease 2019 (COVID-19) merupakan salah satu penyakit yang menular. Penyakit ini disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* atau biasa disingkat menjadi SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 merupakan varian baru coronavirus yang belum pernah diidentifikasi pada manusia sebelumnya. Setidaknya terdapat dua jenis coronavirus yang diketahui menyebabkan penyakit yang dapat menimbulkan gejala berat yakni *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). Infeksi COVID-19 memiliki gejala umum gangguan pernapasan akut

seperti demam, batuk dan sesak napas. Masa inkubasi SARS-CoV-2 rata-rata adalah 5-6 hari dengan masa inkubasi terpanjang yakni 14 hari. Pada kasus COVID-19 yang berat dapat terjadi pneumonia, sindrom pernapasan akut, gagal ginjal, dan bahkan kematian (1).

SARS-CoV-2 yang menjadi penyebab COVID-19 termasuk ke dalam famili coronavirus. Famili coronavirus merupakan jenis virus dengan asam nukleat RNA strain tunggal positif, memiliki kapsul dan tidak memiliki segmen. Coronavirus memiliki empat struktur protein yang utama, yakni protein N (nukleokapsid), glikoprotein M (membran), glikoprotein spike S (spike), dan protein E

(selubung). Coronavirus tergolong ke dalam ordo Nidovirales dan keluarga Coronaviridae. Coronavirus ini dapat mengakibatkan penyakit baik pada hewan maupun pada manusia. Terdapat empat genus coronavirus yang telah diketahui yakni alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus, dan deltacoronavirus. Sebelum merebaknya wabah COVID-19, ada 6 jenis coronavirus yang diketahui dapat menginfeksi manusia, yakni HCoV-229E (alphacoronavirus), HCoV-OC43 (betacoronavirus), HCoV-NL63 (alphacoronavirus), HCoV-HKU1 (betacoronavirus), SARS-CoV (betacoronavirus), dan MERS-CoV (betacoronavirus). Coronavirus yang menyebabkan COVID-19 termasuk ke dalam genus betacoronavirus. Betacoronavirus pada umumnya memiliki bentuk yang bundar dengan beberapa pleomorfik. Diameternya antara 60-140 nm. Berdasarkan analisis filogenetik, virus ini termasuk ke dalam subgenus Sarbecovirus, seperti coronavirus yang menyebabkan SARS pada 2002-2004 silam. Berdasarkan hal inilah *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) memberikan nama SARS-CoV-2 bagi virus penyebab COVID-19 (2).

PATOFISIOLOGI

Interaksi yang terjadi antara protein spike yang dimiliki oleh SARS-CoV-2 dengan reseptornya pada sel inang di dalam tubuh manusia diperlukan untuk mengawali mekanisme patofisiologi dari penyakit COVID-19. Setelah SARS-CoV-2 menginfeksi sel, akan terjadi *encoding genome* yang diikuti dengan diekspresikannya gen-gen dari virus tersebut yang membuatnya dapat beradaptasi di dalam sel inang yang telah dimasukinya. Rekombinasi, pertukaran gen, insersi gen, maupun delesi, akan mengakibatkan perubahan genom yang menyebabkan *outbreak* di kemudian hari (3). *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2) yang dapat dijumpai pada traktus respiratorius bawah dan enterosit intestinum manusia merupakan reseptor yang digunakan oleh SARS-CoV-2 untuk masuk ke dalam sel inang. Bagian glikoprotein spike (S) dari SARS-CoV-2 merupakan bagian virus yang dapat berikatan dengan reseptor ACE2 yang terdapat di permukaan sel manusia. Subunit protein spike yakni S1 dan S2 berperan penting dalam mekanisme infeksi tersebut dengan cara masing-masing, berturut-turut yakni dengan mempengaruhi pengaturan

receptor-binding domain (RBD) dan menstimulasi fusi membran virus dengan sel inang yang diinfeksi (2)(3). Kemudian, RNA dari SARS-CoV-2 akan dipindahkan ke dalam sitoplasma sel inang setelah virus berhasil memasuki sel. RNA tersebut kemudian akan digunakan untuk translasi poliprotein pp1a dan pp1ab dan membentuk kompleks replikasi-transkripsi (RTC). Selanjutnya, subgenomik RNA yang mengkode protein struktural dan tambahan akan direplikasi dan disintesis oleh RTC. RNA genom virus, nukleokapsid beserta dengan vesikel membran dari retikulum endoplasma dan badan golgi yang mengandung *glikoprotein envelope* akan membentuk unit lengkap virion yang diselubungi oleh membran vesikel. Vesikel membran yang berisi virion ini selanjutnya berfusi dengan membran plasma sehingga terjadi eksositosis yang mengakibatkan keluarnya virion dari dalam sel tersebut. Virus-virus yang dikeluarkan inilah yang kemudian akan menginfeksi sel lainnya seperti sel ginjal, hati, intestinal, dan limfosit T, dan traktus respiratorius bawah, yang kemudian mengakibatkan timbulnya gejala pada pasien (1)

REVIEW TERAPI FARMAKOLOGI OBAT YANG DIGUNAKAN

Klorokuin dan hidroksiklorokuin

Klorokuin dan hidroksiklorokuin telah dikenal lama sebagai obat antimalaria yang memiliki efek imunomodulator dan telah digunakan untuk terapi pada beberapa kondisi autoimun. Studi *in vitro* menunjukkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 dapat diinhibisi oleh kedua obat tersebut. Akan tetapi, penelitian untuk menilai efikasi dan efek samping klorokuin dan hidroksiklorokuin masih terus dilakukan (1)(4). Klorokuin menghambat SARS-CoV-2 *in vitro* dengan konsentrasi efektif (EC50) 23,90 mM. Hidroksiklorokuin memiliki aktivitas *in vitro* dengan EC50 yang lebih rendah untuk SARS-CoV-2 dibandingkan dengan klorokuin setelah 24 jam pertumbuhan EC50 = 6,14 mM (4).

Beberapa efek samping berat yang dapat ditimbulkan dari penggunaan klorokuin dan hidroksiklorokuin antara lain gangguan irama jantung dan gangguan mata berat. Oleh karenanya, FDA tidak merekomendasikan penggunaan obat ini sebagai pengobatan darurat jika fasilitas uji klinis tidak tersedia atau tidak layak. Solidarity Trial juga telah mengemukakan bahwa pada pasien COVID-19,

penggunaan hidrosiklorokuin tidak menunjukkan manfaat baik pada pasien yang terventilasi mekanik ataupun tidak. Hidrosiklorokuin juga tidak memiliki efek yang pasti dalam mengurangi mortalitas, baik secara keseluruhan maupun pada subgrup yang ditentukan berdasarkan usia, pemakaian ventilasi mekanik, ataupun kategori lainnya (5).

Lopinavir-Ritonavir

Kombinasi kedua obat ini biasa digunakan untuk terapi AIDS, yang disebabkan oleh infeksi retroviral, yakni HIV. Obat ini termasuk ke dalam golongan anti retroviral yang bekerja sebagai inhibitor protease. Beberapa penelitian *in vitro* menemukan bahwa penggunaan kombinasi lopinavir dan ritonavir dapat melawan virus penyebab COVID-19. Akan tetapi, terdapat sebuah studi yang menunjukkan bahwa penggunaan lopinavir-ritonavir dengan dosis 400/100 mg yang diberikan dengan frekuensi dua kali dalam sehari selama 14 hari pada pasien COVID-19 tidak menunjukkan efek perbaikan klinis dan penurunan mortalitas yang signifikan jika dibandingkan dengan terapi standar. WHO juga telah mengemukakan temuan serupa (5).

Penggunaan lopinavir/ritonavir untuk COVID-19 sebagian besar merupakan laporan kasus dan penelitian kohort retrospektif kecil dengan metode yang tidak acak.

Hasil uji klinik terbuka yang membandingkan efektivitas dari lopinavir/ritonavir versus pengobatan standar pada 199 pasien COVID-19 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok lopinavir/ritonavir dengan pengobatan standar (4) (6). Efek samping lopinavir/ritonavir meliputi gejala gastrointestinal seperti mual dan diare (hingga 28%) dan hepatotoksisitas (2-10%). Pada pasien COVID-19, efek samping ini dapat diperburuk dengan terapi kombinasi atau infeksi virus karena sekitar 20 hingga 30% pasien dengan COVID-19 menunjukkan peningkatan transaminase (7).

Oseltamivir

Mekanisme kerja oseltamivir sebagai antivirus adalah dengan menghambat neuraminidase yang terdistribusi pada permukaan virus. Dengan bergitu, obat ini dapat mencegah penyebaran virus pada tubuh pasien.

Penggunaan oseltamivir telah disetujui untuk terapi influenza A dan B. Meskipun efektivitas obat ini belum memiliki cukup pembuktian, tetapi obat ini telah banyak digunakan dalam terapi COVID-19 di Cina. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) telah merekomendasikan penggunaan oseltamivir dalam terapi COVID-19 untuk pasien dengan gejala ringan sampai berat. Adapun dosis yang digunakan adalah 75 mg/12 jam PO selama 5–7 hari. Akan tetapi, tampaknya telah terjadi salah penafsiran pada awal pandemi bahwa oseltamivir direkomendasikan oleh pedoman dari Amerika Serikat sebagai terapi influenza musiman, sehingga obat ini ditujukan untuk pasien dengan gejala influenza yang secara klinis bisa saja pasien tersebut menderita COVID-19. Saat ini, penggunaan oseltamivir sudah tidak dianjurkan lagi dalam pedoman tersebut (8)(9). Studi yang dilakukan oleh Chiba, 2021 terhadap Total 16 orang suspek COVID-19 tanpa hipoksia yang diterapi dengan oseltamivir bersama dengan azitromisin menurunkan durasi demam pada 63% subjek (10).

Umifenovir

Umifenovir bekerja sebagai antivirus dengan cara menginhibisi fusi antara virus dengan sel inang. Di Rusia dan Cina, obat ini telah disetujui penggunaannya dalam terapi dan profilaksis influenza. Meskipun dapat menginhibisi fusi antara virus dengan sel inang, namun informasi mengenai efikasi penggunaan umifenovir dalam terapi COVID-19 masih sangat terbatas. Studi Wang et al menunjukkan adanya peningkatan pemulangan pasien dan penurunan tingkat kematian pada penggunaan umifenovir, sedangkan studi yang dilakukan Huang et al menunjukkan tidak ada bukti yang cukup bahwa umifenovir dapat digunakan untuk memperbaiki luaran klinis (11)(5). Di Indonesia, penggunaan umifenovir masih tidak direkomendasikan di dalam pedoman penanganan COVID-19 karena masih memerlukan studi lebih lanjut.

Nitazoxanide

Berdasarkan penelitian, nitazoxanide bekerja sebagai antivirus dengan cara mengganggu translasi dan reproduksi virus pada sel inang, serta mencegah penyebaran virus. Obat ini telah disetujui oleh FDA untuk digunakan dalam terapi diare akibat

infeksi dan enteritis. Studi tentang mekanisme kerja nitazoxanide melawan virus influenza telah menunjukkan bahwa obat tersebut menghambat pematangan hemagglutinin virus pada tahap pasca-translasi. Walaupun berdasarkan teori nitazoxanide dapat digunakan sebagai salah satu pilihan dalam terapi COVID-19, studi lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi efikasi dan keamanan penggunaan obat ini. Di Indonesia sendiri, obat ini masih belum disetujui penggunaannya (5)(12).

Camostat Mesylate

Camostat mesylate merupakan obat yang telah disetujui penggunaannya di Jepang untuk digunakan dalam terapi pankreatitis. Berdasarkan studi, camostat mesylate diketahui dapat menghambat protease TMPRSS2 yang diperlukan oleh SARS-CoV-2 untuk menginfeksi sel sehingga mampu menghambat infeksi SARS-CoV-2 pada paru.. Penelitian secara *in vitro* menunjukkan bahwa camostat mesylate menghambat fusi membran sel virus dan replikasi virus. Studi pada tikus dengan influenza akut yang diterapi dengan camostat mesylate selama menyebabkan penurunan viral load. Camostat mesylate diberikan sebagai obat oral sehingga dapat

digunakan pada pasien rawat jalan maupun rawat inap pada semua tahap penyakit infeksi SARS-CoV-2 jika terbukti menjadi agen antivirus yang efektif. Uji klinis saat ini sedang berlangsung untuk menguji apakah obat ini dapat memerangi pandemi covid-19. Penggunaannya obat ini untuk pasien COVID-19 masih belum disarankan karena belum ada studi yang menilai efikasi dan keamanan penggunaan obat ini untuk pasien COVID-19 (12).

Remdesivir

Remdesivir merupakan prodrug monofosfat yang dimetabolisme menjadi analog C-adenosin nukleosida trifosfat aktif. Remdesivir menunjukkan harapan saat puncak wabah virus Ebola. Remdesivir merupakan terapi potensial yang menjanjikan untuk COVID-19 karena spektrumnya yang luas dan memiliki aktivitas *in vitro* yang kuat terhadap beberapa nCoV, termasuk SARS-CoV-2 dengan nilai EC50 dan EC90 masing-masing 0,77 mM dan 1,76 mM (5)(9).

Keamanan dan farmakokinetik remdesivir telah dievaluasi dalam uji klinis dosis tunggal dan dosis ganda. Pemberian secara infus intravena antara 3 mg dan 225 mg ditoleransi dengan baik tanpa bukti

toksitas hati atau ginjal. Remdesivir menunjukkan farmakokinetik linier dan waktu paruh intraseluler lebih dari 35 jam. Studi klinis saat ini sedang berlangsung untuk mengevaluasi keamanan dan aktivitas antivirus remdesivir pada pasien dengan COVID-19 ringan hingga sedang atau berat (13).

Favipiravir

Favipiravir merupakan prodrug dari purin Nukleotida, favipiravir ribofuranosyl 5'-trifosfat. Favipiravir bekerja dengan menghambat RNA polimerase dan menghentikan replikasi virus. Sebagian besar data praklinis favipiravir berasal dari aktivitas influenza dan Ebola.. Secara in vitro, EC50 favipiravir terhadap SARSCoV-2 adalah 61,88 M/L dalam sel Vero E6. Regimen dosis yang berbeda telah diusulkan tergantung pada jenis indikasi infeksi. Variasi dosis kemungkinan karena nilai EC50 yang lebih rendah dari favipiravir yang dilaporkan untuk influenza dibandingkan dengan Ebola dan SARS-CoV-2. Dalam penelitian prospektif, acak, multisenter, favipiravir (n=120) dibandingkan dengan arbidol (n=120) pada pengobatan infeksi COVID-19 sedang dan berat, terlihat adanya perbedaan pemulihan

klinis pada hari ke 7 pada pasien dengan infeksi sedang (71,4% favipiravir dan 55,9% arbidol, $p = 0,019$).

Favipiravir adalah salah satu obat oral yang disetujui untuk pandemi influenza baru dan muncul kembali di Jepang pada tahun 2014 dan telah menunjukkan aktivitas in vitro yang kuat terhadap sindrom pernapasan akut parah coronavirus-2. Favipiravir menunjukkan klirens virus yang cepat dibandingkan dengan lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) dan tingkat pemulihan yang lebih baik daripada umifenovir. Secara keseluruhan, favipiravir telah menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam studi klinis di Cina, Rusia, dan Jepang. Saat ini pedoman pengobatan dari banyak negara termasuk Indonesia telah memasukkan favipiravir dalam protokol pengobatan (9)(14).

Interferon Tipe I (IFN-I)

Salah satu sitokin yang diproduksi saat sel terinfeksi oleh virus adalah Interferon tipe I (IFN-I). IFN-I berperan dalam mengganggu replikasi virus dan meningkatkan imunitas adaptif dengan cara mengaktifasi *interferon-stimulated genes* (ISG). Pada studi yang dilakukan pada hewan coba, ditemukan bahwa IFN-1 lebih

sensitif terhadap SARS-CoV-2 dibandingkan dengan coronavirus lainnya. Sampai dengan saat ini, data yang terkait dengan mortalitas pasien COVID-19 yang berkaitan dengan interferon- β 1a masih sedikit. Meskipun begitu, Solidarity Trial menyatakan bahwa tidak terdapat pengurangan angka mortalitas pada pasien COVID-19 yang mendapatkan interferon- β 1a secara intravena atau subkutan. Rute pemberian obat ini juga mempengaruhi farmakokinetiknya. Studi tentang efikasi interferon- β 1a yang diberikan secara subkutan dan nebulisasi sedang berlangsung (15).

Azithromisin

Azithromisin dikenal sebagai obat antibakteri, namun juga diketahui dapat mengganggu masuknya virus dalam sel inang dan meningkatkan respons imun terhadap virus. Oleh karenanya, azithromisin juga dapat digunakan sebagai antiviral. Azithromisin diketahui memiliki efek antiviral yang signifikan seperti pada virus ebola, Zika, respiratory syncytial virus, influenza H1N1, enterovirus, dan rhinovirus. Meskipun beberapa studi telah menunjukkan adanya efikasi azithromisin untuk terapi COVID-19, namun masih

diperlukan studi lebih lanjut terkait dengan monoterapi menggunakan azithromycin pada pasien COVID-19. Berdasarkan pedoman COVID-19 di Indonesia, pemberian azithromycin dianjurkan pada pasien yang dicurigai atau terkonfirmasi COVID-19 dengan dosis 1x500 mg PO selama 5 hari untuk kasus ringan dan 500 mg/24 jam IV atau PO selama 5–7 hari untuk kasus sedang sampai berat (5)

Azitromisin tidak boleh digunakan secara rutin untuk mengobati COVID-19 di komunitas pada orang dewasa tanpa adanya indikasi infeksi bakteri. Azitromisin tidak mengurangi waktu pemulihan atau risiko rawat inap bagi pasien COVID-19 (16)

Kolkisin

Kolkisin merupakan obat antiinflamasi yang bekerja dengan cara mengganggu migrasi neutrofil ke daerah inflamasi dan menghentikan kompleks inflamasi dari neutrofil dan monosit. Obat ini biasa digunakan untuk terapi gout. Pada dosis rendah kolkisin mengganggu pembentukan dan pemanjangan mikrotubulus, sedangkan pada dosis tinggi kolkisin mempromosikan depolimerisasi mikrotubulus (17). Kolkisin memiliki efek anti-inflamasi dengan mengganggu

beberapa jalur inflamasi termasuk adhesi dan perekrutan neutrofil, produksi superoksida, aktivasi inflammasome, dan pelepasan TNF- α . Kompleks kolkisin-tubulin mempengaruhi mikrotubulus yang penting bagi SARS-CoV-2 untuk bereplikasi. Pada pasien COVID-19, efek ini berfungsi untuk menurunkan inflamasi miosit kardiak. Sampai sekarang, masih dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian kolkisin pada pasien COVID-19 dalam mengatasi badai sitokin. Penggunaan kolkisin pada pasien COVID-19 juga belum direkomendasikan dan masih menunggu hasil studi yang lebih besar (5).

Plasma Konvalesen

Terapi plasma konvalesen yang diberikan pada pasien COVID-19 diketahui memberikan luaran klinis yang lebih baik dan dapat mengurangi tingkat mortalitas. Terapi plasma konvalesen dilakukan dengan cara memberikan plasma yang diperoleh melalui metode plasmeferesis dari pasien COVID-19 yang sudah sembuh. Terapi plasma konvalesen ini diberikan kepada pasien COVID-19 dengan gejala berat atau mengancam nyawa, sedangkan terapi plasma konvalesen pada pasien

COVID-19 dengan gejala ringan hingga sedang masih dalam penelitian di berbagai senter uji klinis di seluruh dunia. Sampai sekarang, dosis baku yang diperlukan masih belum dapat ditentukan dan masih menunggu kepastian dari hasil studi yang dilakukan di berbagai Negara (8).

Terapi Lainnya

Terapi dengan menggunakan kortikosteroid, seperti dexamethasone kini telah terbukti dapat menurunkan mortalitas pada kasus COVID-19 dengan gejala berat, yaitu pasien yang mendapatkan intubasi dan ventilasi mekanik atau *non-invasive ventilation* (NIV) atau *high flow nasal oxygen* (HFNO). Penggunaan dexamethasone tidak direkomendasikan pada kasus COVID-19 dengan gejala ringan (18).

Penggunaan antibiotik juga harus diberikan sesuai kemungkinan etiologi. Pada keadaan sepsis, antibiotik empiris dapat diberikan dalam waktu 1 jam (19).

Pada pasien COVID-19 yang diterapi menggunakan obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS), ditemukan memiliki luaran yang buruk. Penggunaan OAINS dapat diberikan hanya jika terdapat indikasi klinis (20).

Terapi COVID-19 lainnya yang masih dalam studi lebih lanjut adalah dengan menggunakan ivermectin dan protocol MATH+ (21) serta terapi stem sel (22). Terapi stem sel dilaporkan memiliki potensi untuk tata laksana COVID-19. Akan tetapi, terapi ini masih menjalani uji klinis lebih lanjut dan belum menjadi rekomendasi manajemen COVID-19 (22).

KESIMPULAN

Pandemi Covid-19 merupakan tantangan dan krisis kesehatan global, dan sangat dibutuhkan kecepatan dan jumlah uji klinis obat-obat yang potensial untuk Covid-19. Sampai saat ini belum ada terapi yang terbukti efektif dalam mengobati covid-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kumar P, Kumar P, Choudhary K, Thakur N. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol.* 2020;883(January):1–13.
2. Ahmad S. A Review of COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) Diagnosis, Treatments and Prevention. *Eurasian J Med Oncol.* 2020;4(2):116–25.
3. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J.* 2021;97(1147):312–20.
4. Gil C, Ginex T, Maestro I, Nozal V, Barrado-Gil L, Cuesta-Geijo MÁ, et al. COVID-19: Drug Targets and Potential Treatments. *J Med Chem.* 2020;63(21):12359–86.
5. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(18):1824–36.
6. Beyls C, Martin N, Hermida A, Abou-Arab O, Mahjoub Y. Lopinavir-Ritonavir Treatment for COVID-19 Infection in Intensive Care Unit: Risk of Bradycardia. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2020;(August):862–5.
7. Dorward J, Gbinigie K. Lopinavir/ritonavir: A rapid review of effectiveness in COVID-19 [Internet]. The Centre for Evidence-Based Medicine Evidence Service to support the COVID-19 response. 2020 [cited 2021 Jul 14]. Available from: <https://www.cebm.net/covid->

- 19/lopinavir-ritonavir-a-rapid-review-of-the-evidence-for-effectiveness-in-treating-covid/
8. Rusdi MS. Mini Review: Farmakologi pada Corona Virus Disease (Covid-19). *Lambung Farm J Ilmu Kefarmasian*. 2021;(103):54–61.
 9. Wu R, Wang L, Kuo HCD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Curr Pharmacol Reports*. 2020;6(3):56–70.
 10. Chiba S. Effect of early oseltamivir on outpatients without hypoxia with suspected COVID-19. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133(7–8):292–7.
 11. Huang H, Guan L, Yang Y, Grange JM Le, Tang G, Xu Y, et al. Chloroquine, arbidol (umifenovir) or lopinavir/ritonavir as the antiviral monotherapy for COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Res Sq*. 2020;1–15.
 12. Rossignol J. Nitazoxanide: A first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res*. 2020;110(January):94–103.
 13. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813–26.
 14. Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis [Internet]*. 2021;102:501–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.069>
 15. Schreiber G. The Role of Type I Interferons in the Pathogenesis and Treatment of COVID-19. *Front Immunol*. 2020;11(September):8–10.
 16. Butler CC, Dorward J, Yu LM, Gbinigie O, Hayward G, Saville BR, et al. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021;397(10279):1063–74.
 17. Schlesinger N, Firestein BL, Brunetti L. Colchicine in COVID-19: an Old Drug, New Use. *Curr Pharmacol Reports*. 2020;6(4):137–45.
 18. Annane D. Corticosteroids for COVID-19. *J Intensive Med*. 2021;1–25.

19. Adebisi YA, Jimoh ND, Ogunkola IO, Uwizeyimana T, Olayemi AH, Ukor NA, et al. The use of antibiotics in COVID-19 management: a rapid review of national treatment guidelines in 10 African countries. *Trop Med Health* [Internet]. 2021;49(1):51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34162445> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC8220112>
20. Kragholm K, Torp-Pedersen C, Fosbol E. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in COVID-19. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2021;3(7):e465–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00144-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00144-2)
21. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, Pineda I, Fernandez-Montero A, Ruiz-Castillo P, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2021;32.
22. Kim M, Knoepfler PS. Anticipated impact of stem cell and other cellular medicine clinical trials for COVID-19. *Regen Med*. 2021;16(6):525–33.