


Mini Review: Farmakologi pada *Corona Virus Disease (Covid-19)*

Mesa Sukmadani Rusdi ^{a, 1*}

^a Program Studi Farmasi, Universitas Dharma Andalas, Jln Sawahan no 103A, Simpang Haru, Padang, Sumatera Barat, 25123

¹ mesarusdi09@gmail.com*

*korespondensi penulis

INFO ARTIKEL	ABSTRAK
<p>Diterima : 29-01-2021 Direvisi : 02-02-2021 Disetujui : 03-02-2021</p> <p>Kata kunci: farmakologi; Covid-19; SARS-CoV-2; <i>Corona virus.</i></p>	<p><i>Corona virus disease 2019 (Covid-19)</i> merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 yang pertama kali ditemukan di Wuhan, China pada bulan Desember 2019. Virus ini menyebar ke seluruh dunia dengan sangat cepat dan melumpuhkan ekonomi dan kesehatan pada berbagai negara. Oleh karena itu, perkembangan penemuan obat baru dan penggunaan obat lama yang aman menjadi opsi untuk terapi dan pencegahan Covid-19. Belum terdapat terapi yang efektif terhadap virus ini. Remdesivir merupakan terapi yang paling menjanjikan dan merupakan satu – satunya obat yang disetujui FDA sebagai terapi pengobatan Covid-19. Studi terbatas terkait penggunaan obat antiviral, seperti lopinavir/ ritonavir, oseltamivir sebagai terapi Covid-19. Adanya efek samping yang membahayakan pada klorokuin dan hidroklorokuin, sehingga penggunaannya tidak direkomendasikan. Penggunaan kortekosteroid direkomendasikan pada pasien dengan gejala Covid-19 parah dengan ventilator dan dengan alat bantu oksigen. Keputusan penggunaan obat pada Covid-19 dalam kondisi pandemi sebaiknya berdasarkan pertimbangan dan kehati-hatian benefit dan risiko terhadap pasien</p>
<p>Key word: pharmacology; Covid-19; SARS-CoV-2; Corona virus.</p>	<p>ABSTRACT</p> <p>Corona virus disease 2019 (Covid-19) is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus which was first discovered in Wuhan, China in December 2019. This virus spreads throughout the world very quickly and paralyzes the economy and health in various countries. Therefore, the development of new drug discoveries and the use of safe old drugs are options for the therapy and prevention of Covid-19. There is no effective therapy against this virus. Remdesivir is the most promising therapy and is the only drug approved by the FDA to treat Covid-19. Limited studies related to the use of antiviral drugs, such as lopinavir/ ritonavir, oseltamivir as Covid-19 therapy. There are harmful side effects to chloroquine and hydrochloroquine, so the use of these drugs are not recommended. The use of cortecosteroids is recommended in patients with severe Covid-19 symptoms on a ventilator and on oxygen assisted devices. The decision to use drugs in Covid-19 in a pandemic condition should be based on careful consideration of the benefit and risk for the patient. This is an open access article under the CC-BY-SA license.</p> 

Pendahuluan

Corona virus disease 2019 (Covid-19) merupakan penyakit infeksi virus jenis baru yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2 (SARS-CoV-2)*. Virus ini pertama kali muncul di Wuhan, Cina pada bulan Desember 2019. Infeksi Covid-19 sangat cepat menyebar diseluruh dunia dan menyebabkan pandemi global (Gandhi et al., 2020). Seperti penyakit infeksi virus pada umumnya,

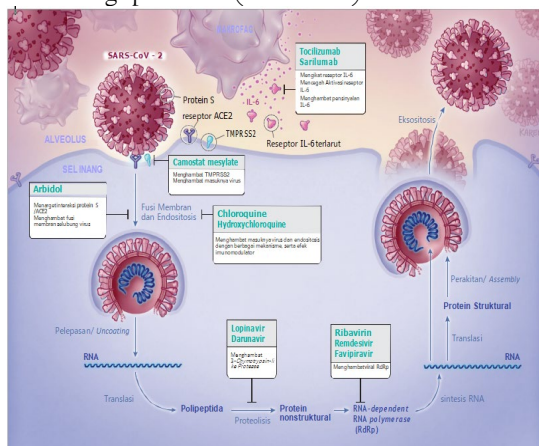
penyakit ini dapat sembuh dengan sendirinya (*self-limiting disease*). Namun pada 20% pasien bergejala dapat terjadi pemburukan manifestasi, seperti pneumonia, sindrom akut respiratori distres, disfungsi multiorgan, hiperkoagulasi dan hiperinflamasi (Del Rio et al., 2020). Menurut WHO, per tanggal 6 Januari 2021, tercatat 85.091.012 kasus Covid-19 di seluruh dunia dengan kematian sebanyak 1.861.005 jiwa. Di Indonesia,

pada hari yang sama tercatat 788.402 kasus dengan kematian sebanyak 23.296 jiwa (Komisi Penanganan Covid-19 dan Pemulihan Ekonomi Nasional (KPCPEN), 2020). Pada saat ini, tidak ada bukti dari penelitian uji acak terkendali (*Randomized Clinical Trials/ RCT*) terhadap terapi potensial yang dapat meningkatkan luaran pada pasien, baik pada kasus suspek maupun kasus terkonfirmasi Covid-19. Lebih dari 300 uji klinik sedang dilakukan di seluruh dunia. Mini review ini merangkum terapi farmakologi pada penanganan dan pencegahan Covid-19 (Sanders et al., 2020)

Hasil dan Pembahasan

I. SARS-CoV-2: Virologi dan Target Obat

SARS-CoV-2 merupakan keluarga *Coronaviridae* dalam ordo *Nidovirales*, berukuran sangat kecil (diameter 65–125 nm), mengandung RNA untai tunggal sebagai bahan nukleat dan memiliki selubung (Shereen et al., 2020). Siklus hidup SARS-CoV-2 dimulai saat protein S berikatan dengan reseptor seluler *Angiotensin Converting Enzyme - 2 (ACE-2)* di dalam sel inang. Setelah pengikatan reseptor, partikel virus menggunakan reseptor sel dan endosom untuk memasuki sel. *Transmembrane serine protease*, TMPRSS2 memfasilitasi masuknya virus melalui protein S. Protein S juga memfasilitasi fusi membran selubung virus melalui jalur endosom. Selanjutnya, RNA dilepaskan SARS-CoV-2 masuk ke dalam sel inang. Genome RNA diterjemahkan menjadi kompleks replikasi - transkriptase, kemudian virus mensintesis RNA melalui *RNA-dependent RNA polymerase*, dan pada akhirnya menjadi protein virus yang relevan. Struktural Protein dan genom RNA dirakit menjadi virion, dan dilepaskan dari sel (Chen et al., 2020; Guo et al., 2020)). Dengan mengetahui siklus hidup SARS-CoV-2 ini dapat diketahui target terapi farmakologi potensial (Gambar 1).



Gambar 1. Siklus Hidup SARS-CoV-2 dan Target Terapi Farmakologi Potensial (Sanders et al., 2020)

2. Identifikasi Covid-19

Terdapat beberapa identifikasi virus *corona*, yaitu uji PCR atau *Polymerase Chain Reaction*, tes antibodi/ serologi (*antibody test*), dan tes antigen (*antigen test*). Uji PCR merupakan gold standard identifikasi virus *corona*. PCR adalah suatu pemeriksaan yang dilakukan untuk mendeteksi keberadaan material genetik dari sel, bakteri, atau virus. Identifikasi uji PCR ini dapat dilakukan dengan mengambil sampel dari pasien berupa dahak, atau cairan dari nasofaring, orofaring, atau paru-paru. Biasanya pengambilan dahak, lendir ataupun cairan dapat dilakukan pemeriksaan menggunakan metode *swab* (CDC, 2020).

Tujuan pemeriksaan virus *corona* berdasarkan tes antibodi/serologi adalah menentukan pernah atau tidaknya seseorang terinfeksi SARS-CoV-2, walaupun tidak menunjukkan gejala. Mekanisme tes antibodi ini adalah mengukur respon imun humoral (IgM dan IgG) seseorang terhadap SARS-CoV-2. Pemeriksaan tes antibodi tidak bisa digunakan sebagai diagnosis Covid-19, namun pemeriksaan ini juga memiliki peranan penting dalam memutus penyebaran Covid-19 (CDC, 2020).

Baru – baru ini FDA menyetujui penggunaan darurat tes antigen sebagai identifikasi SARS-CoV-2. Tes antigen merupakan *immunoassay* yang mendeteksi keberadaan antigen virus spesifik, sehingga dapat mengimplikasikan infeksi yang sedang berlangsung. Pemeriksaan tes antigen yang disetujui adalah melalui swab spesimen pada nasofaring atau nasal. Pemeriksaan tes antigen relatif murah dan cepat (15 menit). Namun, tes antigen terhadap SARS-CoV-2 pada umumnya kurang sensitif dibandingkan dengan *real-time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)* dalam mendeteksi level asam nukleat virus (CDC, 2020).

3. Review Terapi Farmakologi

Berdasarkan Pedoman tatalaksana Covid-19 yang diterbitkan bersama oleh beberapa perhimpunan dokter di Indonesia, penatalaksanaan Covid-19 di Indonesia dibagi menjadi 4 kelas, yaitu tanpa gejala, ringan, sedang/moderat, berat atau kritis (Burhan et al., 2020). Pada setiap kelasnya terdapat perbedaan terapi farmakologi yang diberikan (Tabel 1).

Tabel I. Terapi Farmakologi Potensial Covid-19 (Burhan et al., 2020; COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020; Instiaty et al., 2020; Sanders et al., 2020)

Agen	Mekanisme aksi	Administrasi dan Dosis	kontraindikasi	toksitas	Populasi Spesial
Klorokuin fosfat	Memblok masuknya virus dengan menghambat glikosilasi reseptor inang, proses proteolitik. Sebagai imunomodulator tambahan melalui penghambatan produksi sitokin, dan aktivitas lisosom pada sel inang	Gejala ringan dan sedang: 500 mg per oral setiap 12 jam selama 5-7 hari. Gejala berat atau kritis: 500 mg per oral setiap 12 jam pada hari ke 1-3, dilanjutkan 250 mg per oral setiap 12 jam pada hari ke 4-10 Pengaturan dosis: Ginjal: klirens kreatinin <10 ml/menit, gunakan 50% dosis. Administrasi: Jangan di kunyah.	Hipersensitif terhadap klorokuin, turunan 4-aminokuinolin, atau bahan tambahan dalam formula	Prolong QT, <i>torsade de pointes</i> , ventricular anemia, gagal jantung, hipoglikemia, keram perut, anoreksia, diare, mual dan muntah	Dapat digunakan pada ibu hamil bila benefit lebih besar daripada risiko
Hidroksiklorokuin	Memiliki mekanisme yang sama dengan klorokuin fosfat	Gejala ringan: 400 mg per oral setiap 24 jam selama 5-7 hari Gejala sedang: hari pertama 400 mg per oral setiap 12 jam, selanjutnya 400 mg per oral setiap 24 jam selama 5-7 hari Gejala berat/kritis: 400 mg per oral setiap 24 jam selama 5 hari Administrasi: tidak direkomendasikan menghancurkan obat	Hipersensitif terhadap klorokuin, turunan 4-aminokuinolin, atau bahan tambahan dalam formula	Memiliki efek samping yang sama dengan klorokuin, namun lebih jarang	Dapat digunakan pada ibu hamil bila benefit lebih besar daripada risiko
Lopinavir/ Ritonavir	3CL protease	Gejala sedang, berat/ kritis: 400 mg/100 mg per oral setiap 12 jam selama 10 hari. Pengaturan Dosis: tidak ada Administrasi: Tablet: berikan tanpa bersamaan dengan makanan, jangan di hancurkan	Hipersensitivitas terhadap lopinavir/ritonavir atau bahan lain pada formulasi.	Intoleransi gastrointestinal, mual, muntah, diare	Dapat digunakan pada kehamilan.
Remdesivir	Inhibitor RNA polimerase	200 mg × 1, 100 mg setiap 24 jam infus IV Gejala sedang, berat/ kritis: 200 mg iv drip/3 jam dilanjutkan 1x100 mg iv drip/3jam selama 9-13 hari	Belum terdapat data	Injuri ginjal dan kenaikan enzim transaminase	Tidak ada data. Direkomendasikan hindari

		Pengaturan Dosis: tidak direkomendasikan pada GFR <30 ml/menit Administrasi: 30 menit infus IV			
Favipiravir	Inhibitor RNA Polimerase	Gejala sedang, berat/ kritis: Dosis muatan 1600 mg per oral setiap 12 jam pada hari ke- 1, selanjutnya 600 mg per oral setiap 12 jam pada hari ke 2-5	Belum terdapat data	Hiperurisemia, diare, peningkatan enzim transaminase, penurunan angka hitung netrofil	Kontraindikasi selama kehamilan, dapat membahayakan fetus
Oseltamivir	Menghambat enzim neuraminidase yang diekspresikan pada permukaan virus	Gejala ringan: 75 mg per oral setiap 12 jam selama 5-7 hari	Hipersensitif terhadap oseltamivir dan bahan formulasi	Mual, muntah, abdominal tidak nyaman	Dapat digunakan pada ibu hamil bila benefit lebih besar daripada risiko
Dexametason	Menghambat pelepasan metabolit asam aracidonat, yaitu prostaglandin dan leukotrien yang bertanggung jawab terhadap respon inflamasi	6 mg setiap 24 jam selama 10 hari atau kortikosteroid lain yang setara seperti hidrokortison pada kasus berat yang mendapat terapi oksigen atau kasus berat dengan ventilator.	Hipersensitif terhadap dexametason atau kortikosteroid lainnya.	Hiperglikemia, reaktivasi laten infeksi	Dapat digunakan pada ibu hamil

Klorokuin dan hidroklorokuin

Klorokuin merupakan antimalaria yang dikembangkan pada tahun 1934. Hidroklorokuin merupakan analog klorokuin yang dikembangkan pada tahun 1946. Hidroklorokuin yang digunakan untuk terapi penyakit autoimun, seperti lupus eritematosus sistemik, serta juga sebagai antimalaria. Mekanisme aksi klorokuin dan hidroklorokuin sebagai terapi SARS-CoV-2 adalah dengan cara meningkatkan pH endosom, menghambat glukosilasi reseptor ACE-2 sehingga mengganggu ikatan virus dengan reseptor. Klorokuin dan hidroklorokuin memiliki efek imunomodulator, dan dihipotesis efek ini merupakan mekanisme potensial untuk mengobati Covid-19. Namun, menurut (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020) tidak merekomendasikan penggunaan klorokuin dan hidroklorokuin dengan azitromisin maupun tanpa azitromisin baik pada pasien rawat inap maupun rawat jalan Covid-19, kecuali pada uji klinis.

Lopinavir/ Ritonavir

Lopinavir/ ritonavir merupakan obat yang disetujui FDA sebagai anti-HIV (Sanders et al., 2020). Lopinavir/ ritonavir bekerja sebagai inhibitor

protease pada virus HIV. Sedangkan, mekanisme aksi lopinavir/ ritonavir pada SARS-CoV-2 adalah menghambat 2 enzim protease (*3-chymotrypsin-like protease* (3CLPro) dan *papain-like protease* yang bertanggung jawab terhadap pemotongan poliprotein menjadi *RNA-dependent RNA polimerase* dan *helicase* (Zumla et al., 2016). Meskipun pada uji secara *in vitro* lopinavir/ ritonavir memiliki aktivitas terhadap SARS-CoV-2, namun memiliki indeks selektivitas yang rendah, artinya membutuhkan dosis yang lebih tinggi daripada level toleransi obat untuk mendapatkan hasil yang signifikan (Chen et al., 2020). Maka dari itu, menurut (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020) tidak merekomendasikan penggunaan lopinavir/ ritonavir pada terapi Covid-19, kecuali pada uji klinis.

Remdesivir

Remdesivir merupakan *prodrug* nukleotida dari analog adenosin yang diberikan secara intravena. Remdesivir mengikat *RNA-dependent RNA polimerase* virus, sehingga menghambat replikasi virus melalui terminasi prematur transkripsi RNA. Pada studi *in vitro*, hewan uji yang diberi perlakuan remdesivir terbukti memiliki level virus yang rendah

dan kerusakan virus yang kecil dibandingkan dengan hewan kontrol (Williamson et al., 2020). Remdesivir merupakan obat yang disetujui oleh FDA sebagai obat terapi Covid-19 pada pasien rawat inap dewasa dan pediatrik (umur \geq 12 tahun dan berat \geq 40 kg) dan sebagai penggunaan darurat pada pediatrik berat badan $<$ 3,5 kg sampai $<$ 40 kg atau $<$ 12 tahun \geq 3,5 kg (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020).

Kortekosteroid

Penggunaan rasional kortikosteroid adalah menurunkan respon inflamasi di paru – paru yang bisa mengakibatkan injuri paru – paru akut dan sindrom respiratori distres akut (ARDS) (Russell et al., 2020). Pasien dengan Covid-19 yang parah dapat menyebabkan respon inflamasi sistemik yang mengakibatkan injuri paru – paru dan disfungsi organ multisistemik. Pada uji acak, multicenter, dan *open label* pada pasien rawat inap Covid-19 yang diberikan dexamethason menunjukkan kematian yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang diberikan pelayanan standar. Benefit tersebut teramati pada pasien yang menggunakan ventilator atau suplemen oksigen tambahan, tetapi benefit tidak terlihat pada pasien yang tidak menggunakan ventilator atau alat bantu oksigen (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020; RECOVERY Collaborative Group, 2020).

Oseltamivir

Oseltamivir (oseltamivir fosfat) merupakan inhibitor neuramidase dan prodrug yang dimetabolisme oleh esterase plasma dan hepar menjadi bentuk aktif oseltamivir karboksilat. Oseltamivir merupakan terapi dan preventif yang disetujui pada influenza tipe A dan B. Oseltamivir karboksilat bekerja dengan berinteraksi dengan neuramidase, sehingga terjadi perubahan konformasi di dalam sisi aktif enzim dan menghambat aktivitas virus. Penghambatan neuramidase menurunkan penyebaran virus di dalam saluran pernapasan (Acosta, 2018; Dou et al., 2018). Menurut penelitian (Choy et al., 2020), oseltamivir tidak memiliki aktivitas melawan SARS-CoV-2.

4. Terapi Penunjang

Vitamin C

Vitamin C (Asam askorbat) merupakan vitamin larut air yang diperkirakan dapat memberikan efek yang menguntungkan pada pasien kritis. Vitamin C merupakan antioksidan dan pengikat radikal bebas yang memiliki aktivitas antiinflamasi, dan mempengaruhi imunitas seluler). Pada pasien yang mengalami stres oksidatif, seperti

pada kondisi sepsis dan infeksi yang serius, diasumsikan akan memerlukan lebih banyak asupan vitamin C (Fisher et al., 2011; Wei et al., 2020). Belum terdapat penelitian yang mempelajari potensial penggunaan vitamin C dosis tinggi pada pengurangan inflamasi dan sindrom respiratori distres akut pada pasien Covid-19. Sehingga belum cukup data untuk menyimpulkan rekomendasi penggunaan vitamin C pada terapi Covid-19 (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020).

Vitamin D

Vitamin D merupakan vitamin larut lemak yang berperan dalam metabolisme mineral dan tulang. Dikarenakan reseptor vitamin D diekspresikan pada sel B dan sel T, dan sel pengenalan antigen, serta sel – sel tersebut dapat mensintesis metabolit aktif vitamin D, maka vitamin D memiliki potensial dalam memodulasi respon imun bawaan dan adaptif (Aranow, 2011). Defisiensi vitamin D (25-hidroksivitamin D \leq 20ng/ml) sangat umum terjadi pada pasien lansia, pasien dengan obesitas dan hipertensi. Faktor - faktor ini diasosiasikan pada luaran yang buruk pada pasien Covid-19. Pada studi observasional, vitamin D yang rendah dikaitkan dengan peningkatan kasus pneumonia komunitas pada pasien lansia (Lu et al., 2018) dan anak- anak (Science et al., 2013). Peran vitamin D pada Covid-19 masih belum diketahui. Penggunaan rasional vitamin D didasarkan pada efek imunomodulator yang berpotensi dapat melindungi diri dari Covid-19 atau mencegah keparahan penyakit (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020).

Zink

Peningkatan konsentrasi zink intraseluler secara efisien dalam merusak replikasi RNA virus (te Velthuis et al., 2010). Penggunaan zink jangka panjang ($>$ 10 bulan) dikaitkan dengan defisiensi mineral tembaga yang dapat mempengaruhi hematologi, seperti anemia dan leukopenia. Penggunaan zink dalam pencegahan dan terapi pada Covid-19 masih dalam evaluasi uji klinik (COVID-19 Treatment Guidelines Panel, 2020).

Plasma Convalescent

Plasma convalescent adalah plasma dari donor yang sebelumnya telah dinyatakan sembuh dari Covid-19. Plasma *convalescent* dapat mengandung antibodi terhadap SARS-CoV-2 yang dapat membantu menekan virus dan respon inflamasi (Wang et al., 2020). Penelitian pemberian plasma convalescent dilakukan oleh *Mayo Clinic's expanded Access Program* pada $>$ 70.000 pasien. Pada penelitian tersebut disimpulkan pasien yang

menerima plasma convalescent dengan titer antibodi yang tinggi dari SARS-CoV-2 lebih memiliki luaran klinik yang lebih bagus dibandingkan dengan titer yang lebih rendah jika diberikan pada pasien non-intubasi dalam 72 jam setelah diagnosis Covid-19. Berdasarkan hal tersebut, FDA memberikan izin penggunaan darurat pada penggunaan plasma convalescent sebagai terapi Covid-19 (Food and Drug Administration (FDA), 2020).

Simpulan

Pandemi Covid-19 merupakan tantangan dan krisis kesehatan global, dan sangat dibutuhkan kecepatan dan volume penelitian untuk mendapatkan terapi dan pencegahan yang optimal terhadap penyakit Covid-19. Terapi yang paling menjanjikan adalah remdesivir.

Daftar Pustaka

- Acosta, E. P. (2018). Antiviral Agents (Nonretroviral). In *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e* (pp. 1105–1116). McGraw-Hill Medical.
<https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2189§ionid=172486085>
- Aranow, C. (2011). Vitamin D and the Immune System. *J Investig Med*, 59(6), 881–886.
<https://doi.org/10.231/JIM.0b013e31821b8755>
- Burhan, E., Dwi Susanto, A., Isbaniah, F., Aman Nasution, S., Ginanjar, E., Wicaksono Pitoyo, C., Susilo, A., Firdaus, I., Santoso, A., Arifa Juzar, D., Kamsul Arif, S., Lolong Wulung, N. G., Muchtar, F., Pulungan, A. B., Ambara Sjakti, H., Prawira, Y., Dwi Putri TIM PENYUSUN Erlina Burhan, N., Adityaningsih, D., Fahrial Syam, A., ... Mayung Sambo, C. (2020). *PEDOMAN TATALAKSANA COVID-19 Edisi 3 TIM EDITOR Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI) Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI) Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terap.*
<https://www.papdi.or.id/pdfs/983/BukuPedomanTatalaksanaCOVID-1950PEdisi32020.pdf>
- CDC. (2020). *Interim Guidelines for Clinical Specimens for COVID-19 | CDC*. Centers for Disease Control and Prevention.
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/lab/guidelines-clinical-specimens.html>
- Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. In *Journal of Medical Virology* (Vol. 92, Issue 4, pp. 418–423). John Wiley and Sons Inc.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
- 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., Peiris, M., & Yen, H. L. (2020). Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Research*, 178, 104786.
<https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104786>
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. (2020). *COVID-19 Treatment Guidelines*.
<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- Del Rio, C., Collins, L. F., & Malani, P. (2020). Long-term Health Consequences of COVID-19. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 324, Issue 17, pp. 1723–1724). American Medical Association.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.19719>
- Dou, D., Revol, R., Östbye, H., Wang, H., & Daniels, R. (2018). Influenza A virus cell entry, replication, virion assembly and movement. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 9, Issue JUL). Frontiers Media S.A.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01581>
- Fisher, B. J., Seropian, I. M., Kraskauskas, D., Thakkar, J. N., Voelkel, N. F., Fowler, A. A., & Natarajan, R. (2011). Ascorbic acid attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Critical Care Medicine*, 39(6), 1454–1460.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182120cb8>
- Food and Drug Administration (FDA). (2020). *EUA Fact Sheet for Patients Fact Sheet For Patients And Parents/Caregivers Emergency Use Authorization (EUA) of Covid-19 Convalescent Plasma For Treatment of Covid-19 In Hospitalized Patients*.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214787Orig1s000lbl.pdf

- Gandhi, R. T., Lynch, J. B., & del Rio, C. (2020). Mild or Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*, *383*(18), 1757–1766. <https://doi.org/10.1056/nejmcp2009249>
- Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., Tan, K. Sen, Wang, D. Y., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status. In *Military Medical Research* (Vol. 7, Issue 1, p. 11). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- Insiaty, Sri Darmayani, I. G. A. A. P., Marzuki, J. E., Angelia, F., William, Siane, A., Sary, L. D., Yohanes, L., Widyastuti, R., Nova, R., Simorangkir, D. S., Lonah, Safitri, Y., Aliska, G., & Gayatri, A. (2020). Antiviral treatment of covid-19: A clinical pharmacology narrative review. In *Medical Journal of Indonesia* (Vol. 29, Issue 3, pp. 332–345). Faculty of Medicine, Universitas Indonesia. <https://doi.org/10.13181/mji.rev.204652>
- Komisi Penanganan Covid-19 dan Pemulihan Ekonomi Nasional (KPCPEN). (2020). *Data Sebaran COVID-19*. <https://covid19.go.id/>
- Lu, D., Zhang, J., Ma, C., Yue, Y., Zou, Z., Yu, C., & Yin, F. (2018). Link between community-acquired pneumonia and vitamin D levels in older patients. *Zeitschrift Fur Gerontologie Und Geriatrie*, *51*(4), 435–439. <https://doi.org/10.1007/s00391-017-1237-z>
- RECOVERY Collaborative Group. (2020). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- Russell, C. D., Millar, J. E., & Baillie, J. K. (2020). Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. In *The Lancet* (Vol. 395, Issue 10223, pp. 473–475). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
- Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z., & Cutrell, J. B. (2020). Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 323, Issue 18, pp. 1824–1836). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>
- Science, M., Maguire, J. L., Russell, M. L., Smieja, M., Walter, S. D., & Loeb, M. (2013). Low serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of upper respiratory tract infection in children and adolescents. *Clinical Infectious Diseases*, *57*(3), 392–397. <https://doi.org/10.1093/cid/cit289>
- Shereen, M. A., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. In *Journal of Advanced Research* (Vol. 24, pp. 91–98). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>
- te Velthuis, A. J. W., van den Worm, S. H. E., Sims, A. C., Baric, R. S., Snijder, E. J., & van Hemert, M. J. (2010). Zn²⁺ Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity In Vitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. *PLoS Pathogens*, *6*(11), e1001176. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176>
- Wang, X., Guo, X., Xin, Q., Pan, Y., Hu, Y., Li, J., Chu, Y., Feng, Y., & Wang, Q. (2020). Neutralizing Antibody Responses to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Coronavirus Disease 2019 Inpatients and Convalescent Patients. *Clinical Infectious Diseases*, *71*(10), 2688–2694. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa721>
- Wei, X., Wang, Z., Liao, X., Guo, W., Wen, J.-Y., Qin, T., & Wang, S. (2020). Efficacy of vitamin C in patients with sepsis: An updated meta-analysis. *European Journal of Pharmacology*, *868*, 172889. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172889>
- Williamson, B. N., Feldmann, F., Schwarz, B., Meade-White, K., Porter, D. P., Schulz, J., van Doremalen, N., Leighton, I., Yinda, C. K., Pérez-Pérez, L., Okumura, A., Lovaglio, J., Hanley, P. W., Saturday, G., Bosio, C. M., Anzick, S., Barbian, K., Cihlar, T., Martens, C., ... de Wit, E. (2020). Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*,

585(7824), 273–276.

<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2423-5>

Zumla, A., Chan, J. F. W., Azhar, E. I., Hui, D. S. C., & Yuen, K. Y. (2016). Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options. In *Nature Reviews Drug Discovery* (Vol. 15, Issue 5, pp. 327–347). Nature Publishing Group.
<https://doi.org/10.1038/nrd.2015.37>