

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Review

Gusti Ayu Putu Laksmi Puspa Sari

Magister Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya

*E-mail: ayulaksmi9999@gmail.com

Abstract

The first cases of COVID-19 were reported in December 2019 when a group of patients was admitted to hospitals in Wuhan, the capital of Hubei province in China, caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Initially, the outbreak of SARS-CoV-2 was confined to Hubei province, but it rapidly spread to many other countries, compelling the World Health Organization to officially declare a global pandemic on March 11, 2020. In general, coronaviruses cause widespread respiratory, gastrointestinal, and central nervous system diseases in humans and other animals, threatening human health and causing economic loss. There are many controversies surrounding this disease, such as management therapy, and prevention. Therefore, i conducted a review of current literatures related to COVID-19. In this literature review, the causative agent, virology, transmission, pathogenesis, risk factors, symptoms, treatment and management of the disease, are all reviewed.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Pandemic; National Disaster

Abstrak

Kasus pertama COVID-19 dilaporkan pada Desember 2019 ketika sekelompok pasien dirawat di rumah sakit di Wuhan, ibukota provinsi Hubei di Cina, yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Awalnya, berjangkitnya SARS CoV-2 hanya terbatas di provinsi Hubei, tetapi menyebar dengan cepat ke banyak negara lain, dan Organisasi Kesehatan Dunia secara resmi mendeklarasikan pandemi global pada 11 Maret 2020. Secara umum, coronavirus menyebabkan penyakit sistem pernapasan, pencernaan, dan sistem saraf pusat yang meluas pada manusia dan hewan lain, mengancam kesehatan manusia dan menyebabkan kerugian ekonomi. Masih banyak kontroversi seputar penyakit ini, termasuk tata laksana hingga pencegahan. Oleh karena itu, saya melakukan telaah terhadap studi-studi terkait COVID-19. Dalam ulasan literatur ini, penyebab, virologi, transmisi, patogenesis, faktor resiko, gejala dan pilihan terapi/pengobatan semuanya ditinjau.

Kata Kunci: COVID-19; SARS-CoV-2; Pandemi; Bencana Nasional

■ Pendahuluan

Kasus pertama COVID-19 dilaporkan pada 8 Desember 2019 ketika sekelompok pasien yang dirawat di rumah sakit di Wuhan, ibukota provinsi Hubei di Cina, dengan diagnosis awal pneumonia dari etiologi yang tidak diketahui [1] Pada 7 Januari, hasil swab tenggorokan pasien menunjukkan etiologi coronavirus baru, awalnya disebut 2019-nCoV oleh WHO, kemudian berganti nama menjadi Coronavirus Disease (COVID-19) yang disebabkan oleh virus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) [2]. WHO menyatakan pneumonia virus ini sebagai wabah pada 30 Januari 2020. Pada 11 Maret 2020 karena logaritmik global perluasan kasus, COVID-19 dinyatakan sebagai pandemi oleh WHO [3].

Coronaviruses (CoVs) adalah keluarga besar virus yang beragam secara fenotip dan genotip. CoVs adalah virus dengan keluarga *Coronaviridae* Subfamili *Orthocoronavirinae* yang dapat menyebabkan penyakit pada burung, mamalia dan manusia. Gejala COVID-19 dilaporkan berkisar dari ringan sampai parah yang dapat menyebabkan kematian [4]. Asal usul genom SARS-CoV-2 telah dikaitkan dengan kelelawar yang serupa dengan SARS-CoV-1 dan Virus MERS-CoV. SARS-CoV2 berasal dari keluarga beta Coronavirus, merupakan RNA positif sense, untai tunggal, virus yang diselubungi dengan diameter 50-200 nm, dengan protein permukaan seperti yang ditunjukkan pada **Fig. 1**[3].

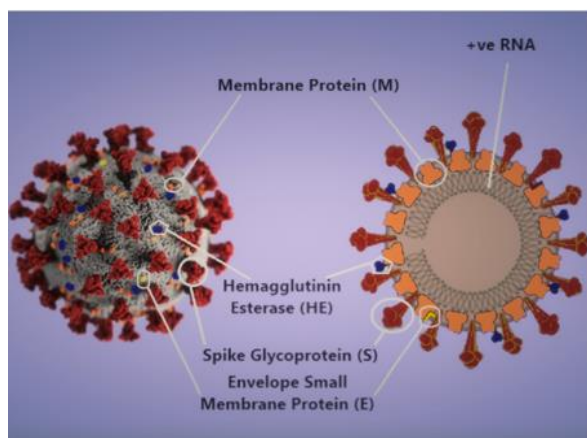


Figure 1. Model 3-D dari virion SARS-CoV-2 dan diagram skematik protein dan genom strukturalnya [3].

■ Virologi

Virus SARS-CoV-2 secara genetik mirip dengan SARS Coronavirus tahun 2002 (SARS-CoV-1). Ada banyak sekali coronavirus yang menyebabkan flu biasa. Virus korona ini dapat menjadi infeksi ketika mereka mencapai tempat yang menyediakan lingkungan seluler yang memadai dan virus dapat berkembang dan memperoleh serangkaian mutasi genetik yang menguntungkan. Mutasi ini kemudian dapat memungkinkan virus untuk lintas spesies dan menginfeksi dan berkembang di dalam inang manusia secara efektif [3]. Partikel virus disebut virion [5]. Genom SARS-CoV-2 memiliki ukuran sekitar 29 kb yang mengkode empat besar protein struktural dan lima protein tambahan termasuk ORF3a, ORF6, ORF7, OR8 dan ORF9 [6]. Setelah urutan dan evolusi analisis filogenetik, SARS-CoV-2 dianggap sebagai anggota β -CoVs. Termasuk genus dari sub-keluarga Coronavirinae, keluarga Coronaviridae dan ordo Nidovirales [7]. Keluarga CoV adalah kelas virus RNA single-stranded enveloped, positive-sense yang memiliki jangkauan luas. Virus-virus ini dapat menyebabkan penyakit pernapasan, enterik, hati, dan neurologis. CoV secara genotip dan serologis dibagi menjadi empat subfamili: α , β , γ , dan δ -CoVs [8]. β -CoV dan α -CoV dapat menginfeksi mamalia, sedangkan δ -CoV dan γ -CoV dapat menginfeksi burung, δ -coronaviruses menginfeksi keduanya yaitu mamalia dan aves/burung [9]. Pada manusia, CoV terutama menyebabkan infeksi saluran pernapasan [10]. Infeksi saluran pernapasan oleh virus berkembang menjadi sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) juga dapat mengubah lipid yang terlibat dalam proses inflamasi [11]. Infeksi CoV pada manusia disebabkan oleh α - dan β -CoVs. Coronavirus SARS (SARS-CoV) dan MERS coronavirus (MERS-CoV) adalah anggota β -CoVs. Analisis filogenetik menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 berbagi 79,5% dan identitas urutan 50% untuk SARS-CoV dan MERS-CoV [8]. SARS-CoV dan MERS-CoV membentuk partikel bulat yang terdiri dari empat protein struktural. Protein Spike (S) adalah antigen utama yang disajikan di permukaan SARS-CoV-2. Protein S membentuk homotrimer transmembran yang menonjol dari permukaan virus untuk menempel pada reseptor seluler inang ACE2 melalui reseptor binding domain (RBD) di S1 subunit, diikuti dengan fusi subunit S2 ke membran sel. Subunit S1 bertanggung jawab untuk mengikat ke reseptor

permukaan sel ACE2 dan subunit S2 virus yang bertanggung jawab fusi ke membran sel [12]. Envelope glycoprotein spike (S) membentuk lapisan glikoprotein yang menonjol dari amplop. Dua transmembran tambahan glikoprotein bergabung dalam virion: amplop (E) dan membran (M). Di dalam amplop virus berada di nukleokapsid heliks, yang terdiri dari virus positif-sense Genom RNA ((+) RNA) yang dienkapsidasi oleh protein nukleokapsid (N) [13]. Protein permukaan seperti dimer hemagglutinin-esterase (HE) ditunjukkan pada **Fig. 1**. [14]. Protein membran (M) menentukan bentuk selubung virus dan membentuk pengatur pusat n-CoV. Protein E berinteraksi dengan protein M untuk membentuk selubung virus. Tonjolan besar protein S dari selubung virus membentuk seperti mahkota. Protein S adalah penentu penting dari kisaran inang virus, tropisme jaringan, dan penginduksi utama respon imun host [7]. Protein struktural yang dikodekan adalah Spike Glycoprotein (S) yang terdiri dari tiga S1-S2 heterodimer yang berikatan dengan reseptor enzim pengonversi angiotensin 2 (ACE2) pada tipe II pneumocyte. Masuknya SARS-CoV-2 ke dalam pneumocyte tipe II melalui endositosis dan kemudian berkembang biak di sitoplasma [3]. Subunit S2 mengandung peptida fusi yang merupakan kunci masuknya virus ke dalam sel [15]. Kapasitas protein S1 untuk mengikat ke sel berada di domain terminal-C sel [16]. Tropisme dan masuknya Coronavirus tergantung pada interaksi antara protein S dan reseptor sel inang. Diketahui bahwa SARS-CoV memasuki sel inang dengan melibatkan enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2). Studi menunjukkan bahwa infeksi virus SARS-CoV sangat ditentukan oleh interaksi antara S protein dan ACE2 [17]. Oleh karena itu, ACE2 memiliki hubungan yang penting dalam tingkat keparahan infeksi SARS-COV-2 dan sejauh mana cedera paru yang dialami [18].

■ Transmisi

Banyak hewan peliharaan dan liar, termasuk unta, sapi, kucing, dan kelelawar sebagai host dari coronavirus. Secara umum, virus korona hewan tidak menyebar ke manusia. Namun, ada pengecualian, seperti pada SARS dan MERS, yang sebagian besar menyebar melalui kontak dekat dengan orang yang terinfeksi melalui tetesan pernapasan dari batuk atau bersin [19].

SARS-CoV-2 ditransmisikan dari hewan ke manusia, dan dari manusia ke manusia. Kontak

langsung dengan hewan inang perantara atau konsumsi susu dan daging mentah dihipotesiskan sebagai rute penularan SARS-COV dan MERS-CoV [10]. Penularan dari manusia ke manusia telah diamati terjadi melalui kontak erat [20]. Penularan tersebut diperkirakan terjadi saat melakukan kontak terutama melalui tetesan pernafasan (droplet) yang dihasilkan ketika orang yang terinfeksi batuk atau bersin. Fomites mungkin merupakan sumber transmisi yang besar, karena SARS-CoV telah ditemukan bertahan hingga 96 jam dan coronavirus lainnya hingga 9 hari [2]. Transmisi jarak dekat (misalkan pada Percakapan) udara dan rute transmisi jarak lebih jauh (lebih dari beberapa meter), airborne droplets kemudian dapat menetap di permukaan (fomites) dari mana mereka dapat disentuh dan dibawa pada tangan yang mengarah ke rute transmisi inokulasi mandiri lebih lanjut [21]. Inilah sebabnya mengapa sering mencuci tangan dan menjaga jarak setidaknya satu meter dianggap sebagai bentuk kewaspadaan utama terhadap tertularnya infeksi [22]. Selain itu, beberapa penelitian telah mengemukakan bahwa transmisi melalui udara adalah transmisi utama dalam kasus yang dipelajari di Rumah Sakit Prince of Wales Hong Kong [22]. Menurut pedoman terbaru dari otoritas kesehatan Cina, SARS-CoV-2 memiliki tiga rute transmisi utama: 1) transmisi langsung, 2) transmisi aerosol, 3) transmisi kontak. Penularan langsung terjadi ketika tetesan pernafasan (seperti yang diproduksi ketika orang yang terinfeksi batuk atau bersin) dicerna atau dihirup oleh orang-orang di dekatnya dalam jarak dekat (sekitar 6 kaki); aerosol penularan terjadi ketika tetesan pernapasan bercampur ke udara, membentuk aerosol dan menyebabkannya infeksi ketika dihirup ke paru-paru; dan transmisi kontak terjadi ketika subjek menyentuh permukaan atau benda yang terkontaminasi virus. Individu dapat terinfeksi ketika mereka selanjutnya menyentuh mulut, hidung, atau mata mereka. Selain tiga rute ini, satu studi juga menunjukkan sistem pencernaan sebagai potensi rute transmisi untuk infeksi SARS-CoV-2 [19]. SARS-CoV-2 telah terdeteksi pada kotoran (feses) pasien COVID-19 [22]. Tingkat diagnosis penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) melalui pengambilan sampel pernapasan sangat penting untuk pencegahan lebih lanjut dari transmisi [23]. Organisasi Kesehatan Dunia (WHO, 2014) telah mendefinisikan airborne transmisi “sebagai penyebaran agen infeksius yang disebabkan oleh penyebaran droplet nuklei, yang tetap menular saat melayang

di udara dalam jarak dan waktu yang lama". Menurut definisi ini, penyebaran cepat SARS-CoV-2 menunjukkan bahwa, selain penularan dari orang ke orang, cara lain seperti melalui udara juga dapat terlibat dalam penularan virus corona. Bagaimanapun, meski indikasi jelas, penentuan berat relatif udara, serta identifikasi polutan utama yang berpotensi bertanggung jawab atas transmisi udara SARS-CoV-2 masih perlu diselidiki secara luas [24]. Reseptor ACE2 diekspresikan lebih banyak di rongga mulut daripada di paru-paru. Ini berpotensi menunjukkan bahwa kerentanan dan infektivitas SARS-CoV-2 lebih besar dari mukosa mulut permukaan [25].

■ Patogenesis

Partikel virion memasuki sel inang melalui pengikatan ACE2. Selanjutnya, genom (ss RNA) terikat pada ribosomes, menghasilkan terjemahan dari 2 co-terminal dan polyprotein besar yang diproses lebih lanjut oleh enzim proteolitik/proteolisis. Selama infeksi virus, sel T dan sitokin memainkan peran penting dalam perkembangan penyakit. Secara evolusioner melestarikan reseptor pengenalan pola bawaan (PRRs) mengenali molekul yang terkait dengan patogen, atau dilepaskan oleh sel yang rusak ditemukan terlibat dalam modulasi bawaan dan respon imun adaptif terhadap infeksi SARS-CoV-2. Selain sel T, antibodi humoral telah dilaporkan berperan penting dalam infeksi yang disebabkan oleh CoV [26]. Replikasi virus terjadi di epitel mukosa saluran pernapasan bagian atas (rongga hidung dan faring), selain itu, proliferasi terjadi di saluran pernapasan bagian bawah dan mukosa gastrointestinal yang menyebabkan viremia ringan [27]. Mekanisme molekuler dari pengikatan virus masuk, multiplikasi dan patogenesis sedang dijelaskan dengan subunit S1 virus, lonjakan protein (S) yang menunjukkan indikasi awal pengikatan ACE2 sebagai reseptor dan subunit S2 [28]. Pada tahap 1: Keadaan tanpa gejala (awal 1 - 2 hari setelah infeksi) Virus SARS-CoV-2 yang dihirup kemungkinan mengikat sel epitel di rongga hidung dan mulai berreplikasi. ACE2 adalah reseptor utama untuk SARS-CoV2 dan SARS-CoV. Tahap 2: Jalan napas atas dan melakukan respons jalan napas (beberapa hari ke depan). Virus menyebar dan bermigrasi ke saluran pernapasan dan respons imun bawaan yang kuat dipicu. Menentukan inang respon imun bawaan mungkin membaik prediksi pada perjalanan penyakit selanjutnya dan perlu pemantauan yang

lebih agresif. Tahap 3: Hipoksia, infiltrat dan perkembangan menjadi ARDS. Virus sekarang mencapai pertukaran gas unit paru-paru dan menginfeksi sel tipe II alveolar. Baik SARS-CoV dan influenza lebih memilih tipe infeksi sel II dibandingkan dengan sel tipe I. Unit alveolar yang terinfeksi cenderung perifer dan subpleural. SARS-CoV menyebar dalam sel tipe II, sejumlah besar partikel virus dilepaskan, dan sel-sel menjalani apoptosis dan mati. Hasil akhirnya adalah partikel virus yang dilepaskan menginfeksi sel tipe II di unit yang berdekatan. Umumnya, sel tipe II adalah sel prekursor untuk sel tipe I. Hasil patologis dari SARS dan COVID-19 adalah kerusakan alveoli. Silia pada sel saluran napas dan mikrovili pada sel tipe II mungkin menjadi penting untuk memfasilitasi masuknya virus [29].

■ Faktor Risiko

Insiden infeksi SARS-CoV-2 di Indonesia terlihat paling sering pada pasien pria dewasa dengan usia rata-rata pasien adalah antara 34-59 tahun [2]. Berdasarkan tinjauan data yang tersedia dalam database publik, faktor resiko kesakitan dan kematian telah ditemukan meningkat pada individu yang lebih tua (Lansia) [30]. Dalam banyak kasus, kelompok usia lebih dari 60 tahun lebih berisiko tinggi dibandingkan dengan kelompok usia lain [31]. Lansia dan mereka yang memiliki penyakit kronis yang mendasar seperti hipertensi, penyakit paru obstruktif kronis, diabetes, dan penyakit kardiovaskular akan berkembang dengan cepat menjadi sindrom gangguan pernapasan akut, syok septik, asidosis metabolik yang sulit diperbaiki dan disfungsi koagulasi, bahkan menyebabkan kematian [32]. Di antara pasien yang meninggal, pasien dengan jenis kelamin laki-laki memiliki angka kematian yang lebih tinggi [33]. Proporsi tertinggi kasus yang parah terjadi pada orang dewasa ≥ 60 tahun, dan pada mereka dengan kondisi-kondisi tertentu yang mendasarinya, seperti kardiovaskular dan penyakit serebrovaskular dan diabetes. Kasus lebih sedikit dilaporkan pada anak-anak dibawah 15 tahun. Anak-anak mungkin lebih rendah kemungkinan terinfeksi atau, jika terinfeksi, manifestasi lebih ringan dari orang dewasa [2]. Wanita hamil lebih mudah terkena penyakit pernafasan yang berhubungan dengan peningkatan morbiditas infeksi [34]. Pasien COVID-19 mengalami peningkatan angiotensin II dibandingkan dengan orang yang sehat. Obesitas, polusi udara, dan merokok juga merupakan faktor

risiko terkait yang mendasari keterkaitan dengan RAS di SARS-CoV-2. Polusi udara melalui interferensi NO₂ meningkatkan aktivitas ACE. Sementara itu, nikotin memiliki efek ganda pada RAS. Jaringan adiposa mensintesis kelebihan angiotensin II, sehingga kombinasi dari suatu Antagonis AT1R dengan ACEI untuk blokade RAS yang lebih lengkap mungkin merupakan strategi terapi yang layak secara rasional pada pasien COVID-19 yang mengalami obesitas. Dalam konteks ini, penggunaan ACEI atau ARB berpotensi berkontribusi dalam peningkatan hasil klinis pasien COVID-19 [35].

■ Gejala

Gejala infeksi COVID-19 muncul setelah inkubasi sekitar 5 hari dan tergantung pada usia pasien dan status sistem kekebalan tubuh pasien. Masa inkubasi COVID-19 rata-rata 5-6 hari dengan masa inkubasi terpanjang 14 hari [36]. Pada infeksi gejala COVID-19, gambaran klinisnya dapat berkisar dari gejala ringan hingga kritis [25]. Gambaran klinis pada kebanyakan pasien adalah gejala ringan yang mirip dengan flu seperti demam, batuk, dan mialgia tetapi pada sekitar seperempat kasus, virus menyebabkan gangguan pernapasan akut yang membutuhkan perawatan di rumah sakit dan perawatan dalam intensive care unit (ICU) untuk kasus yang parah [37]. Titik pemantauan utama untuk penyakit ini adalah suhu tubuh. Namun, demam bukanlah indikator untuk diagnosis COVID-19 dan perlunya memperhatikan gejala selain demam [38]. SARS-CoV-2 tidak hanya dapat memengaruhi sistem pernapasan, demam, batuk, dispnea atau pneumonia berat dan limfopenia, tapi bisa juga menyebabkan gejala klinis lain seperti lesu, nyeri otot, sakit kepala, manifestasi neurologis atau gejala gastrointestinal seperti diare [39]. Namun, ada fitur abnormal seperti RNAemia, respon akut sindrom distress spiratory, cedera jantung akut, dan kejadian opacities grand-glass yang menyebabkan kematian. Selain itu, pasien terinfeksi COVID-19 menunjukkan diare dengan persentase rendah. Penting untuk dicatat bahwa ada kesamaan dalam gejala antara COVID-19 dan betacoronavirus sebelumnya seperti demam, batuk, dispnea, dan opasitas bilateral ground-glass pada CT scan dada seperti yang terlihat pada **Fig. 2**. Namun, COVID-19 menunjukkan beberapa fitur klinis unik penargetan jalan napas bawah seperti rhinorrhoea, bersin, dan sakit tenggorokan [40]. Tingkat

keparahan penyakit ini disebabkan oleh kerusakan alveolar masif, dengan gagal napas dan selanjutnya kematian [41]. Di sisi lain, ada laporan kasus tanpa gejala yang jelas. Infeksi asimtomatik/tanpa adanya gejala terjadi saat masa inkubasi [25]. Mayoritas dari kasus tanpa gejala mungkin tidak menyadari penyakit mereka dan oleh karena itu tidak mengisolasi diri atau mencari pengobatan, akibatnya tanpa disadari menularkan virus ke orang lain [42]. Secara klinis gejala infeksi yang timbul lebih ringan pada anak-anak, dan banyak penelitian telah melaporkan anak-anak dengan tanpa gejala [42].

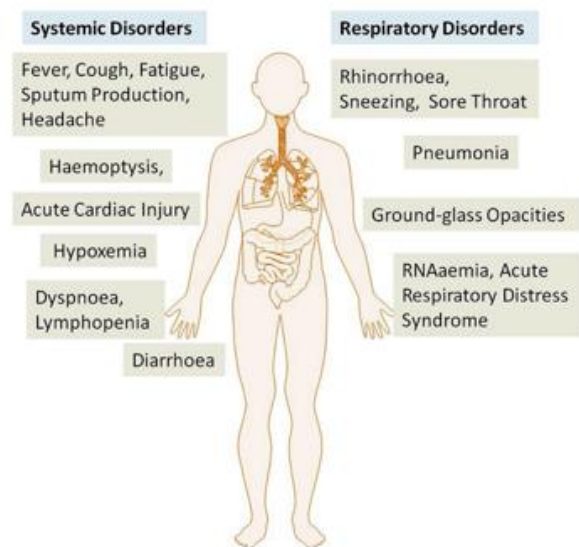


Figure 2. Gangguan sistemik dan pernapasan yang disebabkan oleh infeksi COVID-19[40].

■ Pilihan Terapi/Pengobatan

Disaat ini, tidak ada obat antivirus khusus atau vaksin terhadap COVID-19. Semua perawatan mendukung untuk mengobati gejala. Meskipun fakta bahwa perawatan anti inflamasi dan antivirus telah digunakan, tidak ada obat antivirus tertentu yang telah dikonfirmasi efektif [41]. Langkah pertama yang harus dilakukan adalah memastikan isolasi yang memadai untuk mencegah penularan ke kontak lain, pasien dan petugas kesehatan. Penyakit ringan harus ditangani di rumah dengan konseling tentang tanda-tanda bahaya. Prinsipnya adalah menjaga hidrasi dan nutrisi serta mengendalikan demam dan batuk [43]. Disarankan pemantauan di rumah dengan telemedicine dan telemonitoring pada

pasien dengan COVID-19 dengan sistem yang diterima dengan baik, berguna, dan aman [44]. Satu-satunya opsi yang tersedia adalah menggunakan obat antivirus spektrum luas seperti analog Nucleoside dan juga inhibitor HIV-protease yang dapat melemahkan infeksi virus sampai antivirus spesifik tersedia. Pengobatan oral dua kali sehari pemberian 75 mg oseltamivir, 500 mg lopinavir, ritonavir 500 mg dan pemberian intravena gansiklovir selama 3-14 hari [3]. Laporan lain menunjukkan bahwa spektrum

antivirus luas remdesivir dan chloroquine sangat efektif untuk mengendalikan 2019-nCoV secara in vitro. Senyawa antivirus ini telah digunakan di Indonesia dengan rekam jejak keselamatan pasien [3]. Lebih lanjut, terdapat sejumlah senyawa lain yang sedang dikembangkan. Mengingat bahwa pengembangan vaksin bergantung pada waktu, dokter, farmasis dan ilmuwan berusaha untuk menemukan pengobatan yang cepat namun efektif untuk COVID-19. Termasuk kombinasi terapi obat COVID 19 temuan UNAIR.

Tabel 1. Kombinasi Terapi Obat Covid 19 Temuan Unair

No	Kombinasi Terapi	Evidence Based
1.	Lopinavir-Ritonavir-Azithromisin	Belum ditemukan bukti penelitian yang cukup mengenai kombinasi Lopinavir, Ritonavir, dan Azithromycin. Namun terdapat penelitian kombinasi Lopinavir dan Ritonavir: Pada penelitian yang berjudul "A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid" dengan jumlah subjek 199, kelompok yang mendapat Lopinavir-Ritonavir memiliki perbaikan klinis yang lebih cepat 1 hari dibanding kelompok standar, namun outcome pemeriksaan swab yang negative memiliki hasil yang tidak berbeda [45].
2.	Lopinavir-Ritonavir-Doxixiclin	Belum ditemukan bukti penelitian yang cukup mengenai kombinasi terapi tersebut.
3.	Lopinavir-Ritonavir-Klaritomisin	Belum ditemukan bukti penelitian yang cukup mengenai kombinasi terapi tersebut.
4.	Hidroxykloroquin-Azithromisin	Pada penelitian yang berjudul "Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment of Covid-19: Result of an Open-Label Non-Randomized Clinical Trial", dengan jumlah subjek 36, kelompok yang mendapatkan kombinasi Hidroksikloroquin dan Azithromisin memiliki penurunan viral load yang signifikan pada hari ke-6 dibandingkan dengan kelompok kontrol. Azithromycin dan Hydroxychloroquine mempunyai efek sinergis dalam pengobatan melawan SARS-CoV-2 [46]
5.	Hidroxykloroquin-Doxixiclin	Belum ditemukan bukti penelitian yang cukup mengenai kombinasi terapi tersebut.

Lopinavir+Ritonavir+Azithromycin

Lopinavir dan ritonavir memiliki target kerja: 3CL (3-Chymotrypsin Like) Protease menghambat replikasi polyprotein menjadi RNA dependent RNA polymerase dan helicase [47]. Di Indonesia Obat Kombinasi Lopinavir dan Ritonavir sudah beredar April 2020. Pada azithromycin, fungsi endosome virus memerlukan suasana asam. Azithromisin merupakan basa lemah yang dapat terakumulasi secara intraseluler dalam vesikel endosome dan lisosom, sehingga dapat meningkatkan pH dan menghambat endositosis dan replikasi virus [48]. Selain itu, golongan makrolid juga memiliki aktivitas immunomodulator melalui regulasi respon inflamasi, mengurangi sekresi mukus yang berlebih, mengurangi ROS, dan menghambat aktivasi neutrophil [49]. Lopinavir dan ritonavir mengikat M-pro dimana M-pro merupakan protease utama yaitu enzim yang berperan dalam replikasi virus corona, sehingga dapat menekan aktivitas dari virus corona [50].

Lopinavir+Ritonavir+Doksisisiklin

Lopinavir dan ritonavir dengan target kerja : 3CL (3-Chymotrypsin Like) Protease : menghambat replikasi polyprotein menjadi RNA dependent RNA polymerase dan helicase [47]. Virus corona memiliki kandungan zinc dalam bagian MMP (Metalloproteinases) kompleks virus yang penting dalam proses replikasi. Doksisisiklin merupakan golongan tetrasiklin yang memiliki aktivitas berikatan dengan zinc (zinc-chelating) sehingga dapat menghambat replikasi RNA [51] Serine protease: enzim yang mengaktivasi glikoprotein pada spike virus dan memfasilitasi penggabungan virus pada membran host [52]. Pada penelitian doksisisiklin terhadap virus dengue, doksisisiklin mampu menghambat secara signifikan serine protease tersebut. Doksisisiklin juga memiliki sifat antiinflamasi dengan menurunkan sitokin inflamasi, seperti: TNF-alfa, Interleukin-1 beta, dan Interleukin-6. Penelitian lain menyebutkan golongan Tetrasiklin dapat menginduksi apoptosis sel mast dan aktivasi protein kinase C yang dapat menurunkan agen inflamasi yang bersirkulasi [51].

Lopinavir+Ritonavir+Klaritromisin

Lopinavir dan ritonavir dengan target kerja : 3CL (3-Chymotrypsin Like) Protease : menghambat replikasi polyprotein menjadi RNA dependent RNA polymerase dan helicase [47]. Fungsi endosome virus memerlukan suasana asam. Klaritromisin merupakan golongan makrolida yang bersifat basa lemah, dapat terakumulasi secara intraseluler dalam vesikel endosome dan lisosom, sehingga dapat meningkatkan pH dan menghambat endositosis dan replikasi virus [48]. Selain itu, golongan makrolid juga memiliki aktivitas immunomodulator melalui regulasi respon inflamasi, menurangi sekresi mucus yang berlebih, mengurangi ROS, dan menghambat aktivasi neutrophil [49].

Hidroksiklorokuin+Azithromycin

Hidroksiklorokuin memiliki mekanisme kerja: menghambat masuknya virus dengan cara menghambat glikosilasi reseptor host, proses proteolitik, dan pengasaman endosome. Selain itu juga memiliki efek immunomodulator melalui penghambatan produksi sitokin, autophagy, dan aktivitas lisosom pada sel host [47]. Fungsi endosome virus memerlukan suasana asam. Azitromisin merupakan basa lemah yang dapat terakumulasi secara intraseluler dalam vesikel endosome dan lisosom, sehingga dapat meningkatkan pH dan menghambat endositosis dan replikasi virus [48]. Selain itu, golongan makrolid juga memiliki aktivitas immunomodulator melalui regulasi respon inflamasi, menurangi sekresi mucus yang berlebih, mengurangi ROS, dan menghambat aktivasi neutrophil [49].

Hidroksiklorokuin+Doksisiklin

Hidroksiklorokuin menghambat masuknya virus dengan cara menghambat glikosilasi reseptor host, proses proteolitik, dan pengasaman endosome. Selain itu juga memiliki efek immunomodulator melalui penghambatan produksi sitokin, autophagy, dan aktivitas lisosom pada sel host [47]. Virus corona memiliki kandungan zinc dalam bagian MMP (Metalloproteinases) kompleks virus yang penting dalam proses replikasi. Doksisiklin merupakan golongan Tetrasiklin yang memiliki aktivitas berikatan dengan zinc (zinc-chelating) sehingga dapat menghambat replikasi RNA [51]. Serine protease: enzim yang mengaktivasi glikoprotein pada spike

virus dan memfasilitasi penggabungan virus pada membran host [52]. Pada penelitian Doksisiklin terhadap virus dengue, Doksisiklin mampu menghambat secara signifikan serine protease tersebut. Doksisiklin juga memiliki sifat antiinflamasi dengan menurunkan sitokin inflamasi, seperti: TNF-alfa, Interleukin-1 beta, dan Interleukin-6. Penelitian lain menyebutkan golongan Tetrasiklin dapat menginduksi apoptosis sel mast dan aktivasi protein kinase C yang dapat menurunkan agen inflamasi yang bersirkulasi [51].

■ Kesimpulan

Dari hasil penelusuran pustaka dan pembahasan yang telah dilakukan dapat disimpulkan hal-hal sebagai berikut: Coronaviruses (CoVs) adalah keluarga besar virus yang beragam secara fenotip dan genotip [3]. SARS-CoV-2 ditransmisikan dari hewan ke manusia, dan dari manusia ke manusia [2]. Gejala infeksi COVID-19 muncul setelah inkubasi sekitar 5 hari dan tergantung pada usia pasien dan status sistem kekebalan tubuh pasien [40] Disaat ini, tidak ada obat antivirus khusus atau vaksin terhadap COVID- 19. Langkah pertama yang harus dilakukan adalah memastikan isolasi yang memadai untuk mencegah penularan ke kontak lain, pasien dan petugas kesehatan [43].

■ Daftar Pustaka

- [1] Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *JAMA Netw Open* 2020;3:e208857. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>.
- [2] Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health* 2020;13:667–73. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>.
- [3] Kakodkar P, Kaka N, Baig M. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus* 2020;2019. <https://doi.org/10.7759/cureus.7560>.
- [4] B. S, K. S, K. W, W. P. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pacific J Allergy Immunol*

2020. <https://doi.org/10.12932/AP-200220-0773>
 LK - http://huji-primio.hosted.exlibrisgroup.com/openurl/972HUJI/972HUJI_SP?sid=EMBASE&sid=EMBASE&issn=0125877X&id=doi:10.12932%2FAP-200220-0773&atitle=Perspectives+on+monoclonal+antibody+therapy+as+potential+therapeutic+intervention+for+Coronavirus+disease-19+%28COVID-19%29&stitle=Asian+Pac.+J.+Allergy+Immunol.&title=Asian+Pacific+journal+of+allergy+and+immunology&volume=&issue=&spage=&epage=&aualast=Shanmugaraj&aufirst=Balamurugan&aunit=B.&aufull=Shanmugaraj+B.&coden=&i
- [5] Acter T, Uddin N, Das J, Akhter A, Choudhury TR, Kim S. Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A global health emergency. *Sci Total Environ* 2020;730:138996. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138996>.
- [6] Mirzaie A, Halaji M, Dehkordi FS, Ranjbar R, Noorbazargan H. A narrative literature review on traditional medicine options for treatment of corona virus disease 2019 (COVID-19). *Complement Ther Clin Pract* 2020;40:101214. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101214>.
- [7] Ghimire S, Flury M, Scheenstra EJ, Miles CA. Jo ur na l P re of. *Sci Total Environ* 2019;135577. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135577>.
- [8] Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses* 2020;12:1–17. <https://doi.org/10.3390/v12040372>.
- [9] Ezhilan M, Suresh I, Nesakumar N. SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2: A Diagnostic Challenge. *Meas J Int Meas Confed* 2021;168:108335. <https://doi.org/10.1016/j.measurement.2020.108335>.
- [10] Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* 2018;23:130–7. <https://doi.org/10.1111/resp.13196>.
- [11] Song JW, Lam SM, Fan X, Cao WJ, Wang SY, Tian H, et al. Omics-Driven Systems Interrogation of Metabolic Dysregulation in COVID-19 Pathogenesis. *Cell Metab* 2020;32:188–202.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.016>.
- [12] Bchetnia M, Girard C, Duchaine C, Laprise C. The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): A review of the current global status. *J Infect Public Health* 2020;2. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.011>.
- [13] De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016;14:523–34. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>.
- [14] Mahendraprabu A, Sangeetha T, Kannan PP, Karthick NK, Kumbharkhane AC, Arivazhagan G. Jo ur na Elsevier Ltd; 2020. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.112490>.
- [15] Khan S, Siddique R, Bai Q, Shabana, Liu Y, Xue M, et al. Coronaviruses disease 2019 (COVID-19): Causative agent, mental health concerns, and potential management options. *J Infect Public Health* 2020;2019. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.010>.
- [16] Reina J, Sars-cov- E. *Vacunas Review article The SARS-CoV-2 , a new pandemic zoonosis that threatens the world* &. *Vacunas (English Ed)* 2020;21:17–22. <https://doi.org/10.1016/j.vacune.2020.05.001>.
- [17] Yang R, Lan J, Huang B, A R, Lu M, Wang W, et al. Lack of antibody-mediated cross-protection between SARS-CoV-2 and SARS-CoV infections. *EBioMedicine* 2020;58. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102890>.
- [18] Ghafouri-Fard S, Noroozi R, Omrani MD, Branicki W, Pośpiech E, Sayad A, et al. Angiotensin converting enzyme: A review on expression profile and its association with human disorders with special focus on SARS-CoV-2 infection. *Vascul Pharmacol* 2020;130. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106680>.
- [19] Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: A scoping review. *Infect Dis Poverty* 2020;9. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00646-x>.
- [20] Liu HL, Yeh IJ, Phan NN, Wu YH, Yen MC, Hung JH, et al. Gene signatures of SARS-CoV/SARS-CoV-2-infected ferret lungs in short- and long-term models. *Infect Genet Evol* 2020;85:104438. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104438>.
- [21] Tellier R, Li Y, Cowling BJ, Tang JW. Recognition of aerosol transmission of infectious agents: A commentary. *BMC Infect Dis* 2019;19:1–9. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3707-y>.
- [22] da Silva PG, Mesquita JR, de São José Nascimento M, Ferreira VAM. Viral, host and environmental factors that favor anthroponozoonotic spillover of coronaviruses: An opinionated review, focusing on SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2. *Sci Total Environ* 2020;750:141483. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141483>.
- [23] Mohammadi A, Esmailzadeh E, Li Y, Bosch RJ, Li JZ. SARS-CoV-2 detection in different respiratory sites: A systematic review and meta-analysis. *EBioMedicine* 2020;000:102903. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102903>.
- [24] Domingo JL, Marquès M, Rovira J. Influence of airborne transmission of SARS-CoV-2 on COVID-

- 19 pandemic. A review. *Environ Res* 2020;188:17–20. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109861>.
- [25] Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, Rubio-Neira M, Guaman LP, Kyriakidis NC, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2020;98. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094>.
- [26] Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* 2020;1866:165878. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878>.
- [27] Junejo Y, Ozaslan M, Safdar M, Khailany RA, Rehman SU, Yousaf W, et al. Novel SARS-CoV-2/COVID-19: Origin, pathogenesis, genes and genetic variations, immune responses and phylogenetic analysis. *Gene Reports* 2020;20:100752. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100752>.
- [28] Dhama K, Patel SK, Pathak M, Yatoo MI, Tiwari R, Malik YS, et al. An update on SARS-CoV-2/COVID-19 with particular reference to its clinical pathology, pathogenesis, immunopathology and mitigation strategies. *Travel Med Infect Dis* 2020:101755. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101755>.
- [29] Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J* 2020;55:9–11. <https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>.
- [30] Bektaş O, Çerik İB, Çerik HÖ, Karagöz A, Kaya Y, Dereli S, et al. The relationship between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS - COV - 2) pandemic and fragmented QRS. *J Electrocardiol* 2020;62:10–3. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2020.07.009>.
- [31] Al-Rohaimi AH, Al Otaibi F. Novel SARS-CoV-2 outbreak and COVID19 disease; a systemic review on the global pandemic. *Genes Dis* 2020:1–11. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2020.06.004>.
- [32] Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res* 2020;7:1–10. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
- [33] Lu L, Zhong W, Bian Z, Li Z, Zhang K, Liang B, et al. A comparison of mortality-related risk factors of COVID-19, SARS, and MERS: A systematic review and meta-analysis: Mortality-related risk factors of COVID-19, SARS, and MERS. *J Infect* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.07.002>.
- [34] Hasnain M, Pasha MF, Ghani I, Budiarto R. Protection Challenges of Pregnant Women against Vertical Transmission during COVID-19 Epidemic: A Narrative Review. *Am J Infect Control* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.06.206>.
- [35] Engin AB, Engin ED, Engin A. Two important controversial risk factors in SARS-CoV-2 infection: Obesity and smoking. *Environ Toxicol Pharmacol* 2020;78:103411. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103411>.
- [36] Kementrian Kesehatan. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (covid-19) 2020;3:1–116.
- [37] Scoppettuolo P, Borrelli S, Naeije G. Neurological involvement in SARS-CoV-2 infection: A clinical systematic review. *Brain, Behav Immun - Heal* 2020;5:100094. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100094>.
- [38] Mao B, Liu Y, Chai YH, Jin XY, Lu HW, Yang JW, et al. Assessing risk factors for SARS-CoV-2 infection in patients presenting with symptoms in Shanghai, China: a multicentre, observational cohort study. *Lancet Digit Heal* 2020;2:e323–30. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30109-6](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30109-6).
- [39] Foladori P, Cutrupi F, Segata N, Manara S, Pinto F, Malpei F, et al. SARS-CoV-2 from faeces to wastewater treatment: What do we know? A review. *Sci Total Environ* 2020;743:140444. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140444>.
- [40] Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 2020;109:102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>.
- [41] Tripathy S, Dassarma B, Roy S, Chabalala H, Matsabisa MG. A review on possible modes of action of chloroquine/hydroxychloroquine: repurposing against SAR-CoV-2 (COVID-19) pandemic. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:106028. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106028>.
- [42] Al-Sadeq DW, Nasrallah GK. The incidence of the novel coronavirus SARS-CoV-2 among asymptomatic patients: A systematic review. *Int J Infect Dis* 2020;98:372–80. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.098>.
- [43] Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* 2020;87:281–6. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>.
- [44] Martínez-García M, Bal-Alvarado M, Santos Guerra F, Ares-Rico R, Suárez-Gil R, Rodríguez-Álvarez A, et al. Tracing of COVID-19 patients by telemedicine with telemonitoring. *Rev Clínica Española (English Ed)* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2020.07.001>.
- [45] Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *N Engl J Med*

- 2020;382:1787–99.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
- [46] Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;56:105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
- [47] Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020;323:1824–36. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019>.
- [48] Damle B, Vourvahis M, Wang E, Leaney J, Corrigan B. Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19. *Clin Pharmacol Ther* 2020;0:1–11. <https://doi.org/10.1002/cpt.1857>.
- [49] Min JY, Jang YJ. Macrolide therapy in respiratory viral infections. *Mediators Inflamm* 2012;2012. <https://doi.org/10.1155/2012/649570>.
- [50] Smith T, Bushek J, Prosser T. COVID-19 Drug Therapy Highlights : Antimicrobials with potential activity against SARS-CoV-2 : *Clin Drug Inf* 2020:1–21.
- [51] Sodhi M, Etminan M. Therapeutic Potential for Tetracyclines in the Treatment of COVID-19. *Pharmacotherapy* 2020;40:487–8. <https://doi.org/10.1002/phar.2395>.
- [52] Jankun J. COVID-19 pandemic ; transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) inhibitors as potential therapeutics for SARS-CoV-2 coronavirus . 2020;2:19–23.