

## Efektivitas Kombinasi Obat *Hydroxychloroquine* dan *Azithromycin* Sebagai Pengobatan Pasien COVID 19 : Tinjauan Sistematis

### *The Effectiveness of the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment for COVID 19 Patients: A Systematic Review*

Muh. Fitra Rahadi Sallatu<sup>1</sup>, Ary Anggara<sup>2</sup>, Ria Sulisiana<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medical Profession Program, Faculty of Medicine, Tadulako University –Palu, Indonesia 94118

<sup>2</sup>Department of Research on Tropical Diseases and Traumatology, Faculty of Medicine, Tadulako University – Palu, Indonesia 94118

\*Correspondent Author : [fitrahsallatu@gmail.com](mailto:fitrahsallatu@gmail.com)

#### ABSTRACT

*Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an outbreak of a respiratory infection that is currently became a global pandemic. This disease began with the discovery of several cases of pneumonia that spread with unknown causes in Wuhan, Hubei Province, which emerged at the end of 2019. Chinese scientists confirmed that a new virus named coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was the cause of the pneumonia outbreak happening right now. SARS-CoV-2 is a positive single-stranded RNA virus (ssRNA). Coronavirus is one of the main pathogens that attacks the human respiratory system. Outbreaks of coronavirus have occurred before, including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS-CoV) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV). SARS-CoV-2 is a new member of the Coronaviridae family but in contrast to SARS-CoV (genetic similarity reaches 79%) and MERS-CoV (genetic similarity reaches 50%), SARS-CoV-2 has a high level of genetic similarity (96, 3%) with bat coronavirus RaTG13, obtained from bats in Yunnan in 2013. However, bats are not a direct source of the SARS-CoV-2 virus. Until now, no vaccine or antiviral treatment has been found for this disease, so the rate of this disease continues to increase. Therefore, there are many scientists who are currently researching and seeking treatment for COVID-19, including hydroxychloroquine and azithromycin. This systematic review aims to evaluate the role of the combination drug hydroxychloroquine and azithromycin for the treatment of COVID-19. The method used is to conduct a literature review of various scientific studies related to the treatment of COVID-19 infection using hydroxychloroquine and azithromycin. Based on the results obtained, it can be concluded that there is an effectiveness of using a combination of hydroxychloroquine and azithromycin drugs in COVID-19 patients.*

**Keywords :** *Hydroxychloroquin, Azitromisin, Treatment of COVID-19*

#### ABSTRAK

Penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) merupakan wabah infeksi saluran pernafasan yang saat ini tengah menjadi pandemi global. Penyakit ini diawali dengan penemuan beberapa kasus pneumonia yang menyebar dengan penyebab yang tidak diketahui di Wuhan, Provinsi Hubei, yang muncul pada akhir tahun 2019. Ilmuwan China mengonfirmasi bahwa virus baru bernama coronavirus 2 (SARS-CoV-2) adalah penyebab dari wabah pneumonia yang terjadi saat ini. SARS-CoV-2 merupakan virus RNA yang beruntai tunggal positif (ssRNA). Coronavirus merupakan salah satu patogen utama yang menyerang sistem pernapasan manusia. Wabah coronavirus telah terjadi sebelumnya, diantaranya adalah sindrom pernapasan akut parah (SARS-CoV) dan *Middle East Respiratory Syndrom* (MERS-CoV). SARS-CoV-2 merupakan anggota baru

dari famili Coronaviridae tetapi berbeda dengan SARS-CoV (kesamaan genetik mencapai 79%) dan MERS-CoV (kesamaan genetik mencapai 50%), SARS-CoV-2 memiliki tingkat kesamaan genetik yang tinggi (96,3%) dengan coronavirus pada kelelawar RaTG13, yang diperoleh dari kelelawar di Yunnan pada tahun 2013. Namun, kelelawar bukan merupakan sumber langsung virus SARS-CoV-2. Sampai saat ini, belum ditemukan vaksin atau perawatan antivirus untuk penyakit ini sehingga angka penyakit ini terus meningkat. Oleh karena itu, terdapat banyak ilmuwan yang saat ini tengah meneliti dan mencari pengobatan untuk COVID-19, diantaranya yakni hidroxychloroquin dan azitromisin. Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk mengevaluasi peran kombinasi obat hidroxychloroquin dan azitromisin untuk pengobatan COVID-19. Metode yang digunakan adalah dengan melakukan kajian literatur terhadap berbagai penelitian ilmiah terkait dengan pengobatan infeksi COVID-19 dengan menggunakan hidroxychloroquin dan azitromisin. Berdasarkan hasil yang didapatkan, dapat disimpulkan bahwa terdapat efektivitas dari penggunaan kombinasi obat hidroksiklorokuin dan azitromisin pada pasien COVID-19.

**Kata Kunci :** *Hydroxychloroquin, Azitromisin, Pengobatan COVID-19*

## 1. PENDAHULUAN

Pada akhir bulan Desember 2019, terdapat beberapa kasus pneumonia yang menyebar dengan penyebab yang tidak diketahui di Wuhan, Provinsi Hubei, China. Kasus pertama dilaporkan pada bulan Desember 2019 dengan jumlah pasien sebanyak lima orang. Kelima pasien dirawat mulai tanggal 18-29 Desember 2019 di rumah sakit dengan sindrom kegagalan napas akut dan salah satu pasien akhirnya meninggal. Kasus ini dikaitkan dengan kunjungan pasien ke pasar grosir makanan laut lokal di Wuhan (Fu *et al.*, 2020; Rothan and Byrareddy, 2020). Ilmuwan China mengonfirmasi bahwa virus baru bernama coronavirus 2 (SARS-CoV-2) adalah penyebab dari wabah pneumonia ini. Saat ini,

sindrom pernafasan akut yang parah ini telah disebut sebagai penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) (Law, Leung and Xu, 2020).

Coronavirus merupakan salah satu patogen utama yang menyerang sistem pernapasan manusia. Wabah coronavirus telah terjadi sebelumnya, diantaranya adalah sindrom pernapasan akut parah (SARS-CoV) dan *Middle East Respiratory Syndrom* (MERS-CoV) (Rothan and Byrareddy, 2020). Analisis filogenetik menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 merupakan anggota baru dari famili Coronaviridae tetapi berbeda dengan SARS-CoV (kesamaan genetik mencapai 79%) dan MERS-CoV (kesamaan genetik mencapai 50%), SARS-CoV-2 memiliki tingkat kesamaan

genetik yang tinggi (96,3%) dengan coronavirus pada kelelawar RaTG13, yang diperoleh dari kelelawar di Yunnan pada tahun 2013. Namun, kelelawar bukan merupakan sumber langsung virus SARS-CoV-2(Zhai *et al.*, 2020).Meskipun bukti epidemiologis menunjukkan bahwa sebagian besar pasien awal terpapar setelah berkunjung ke Pasar Makanan Laut Huanan di Wuhan, sumber hewan COVID-19 belum diidentifikasi. Penularan dari manusia ke manusia justru bertanggung jawab atas sebagian besar infeksi baru, termasuk infeksi diantara anggota keluarga dan tenaga kesehatan (Fu *et al.*, 2020).

Per tanggal 29 April 2020, total kasus COVID-19 di seluruh dunia mencapai 3.018.681 kasus dengan jumlah kematian sebanyak 207.973 kasus (6,88%) dan di Indonesia melaporkan 9.771 kasus COVID-19 yang dikonfirmasi dan dengan total kasus 784 kematian(WHO COVID-19 Dashboard, no date).Kasus pertama COVID-19 yang dikonfirmasi terjadi di luar Tiongkok didiagnosis pada tanggal 13 Januari 2020 di Bangkok, Thailand.Pada tanggal 2 Maret 2020, 67 wilayah di luar Cina daratan telah melaporkan 8565 kasus yang terkonfirmasi COVID-19 dengan jumlah kematian sebanyak 132 kasus. Penularan komunitas yang signifikan terjadi di beberapa Negara di seluruh dunia, termasuk Iran dan Italian sehingga pada tanggal 11 Maret 2020 WHO memutuskan

menyatakan kasus ini sebagai pandemi global. Jumlah kasus terus meningkat di seluruh dunia namun sulit untuk menghitung semua kasus(Di Gennaro *et al.*, 2020). Remaja dan dewasa muda memainkan peran penting dalam penyebaran kasus COVID-19 di seluruh dunia karena mereka lebih mungkin terlibat dalam aktivitas belajar di luar negeri, bisnis, pekerjaan dan bepergian (Liao *et al.*, 2020).

Untuk saat ini, belum tersedia vaksin atau perawatan antivirus untuk keluarga coronavirus. Oleh karena itu, saat ini terdapat banyak peneliti yang tengah menyelidiki efektivitas obat-obatan seperti interferon alfa dan lopinavir. Diantara sekian banyak obat yang saat ini diteliti diantaranya adalah hidroksiklorokuin dan azitromisin (Khachfe *et al.*, 2020).

Oleh karena masih kurangnya penelitian dan informasi mengenai hal tersebut, kajian literatur ini perlu dilakukan untuk mengkaji lebih mendalam mengenai efektivitas kombinasi hidroksiklorokuin dan azitromisin sebagai terapi COVID-19.

## **2. METODE**

Metode yang digunakan dalam menyusun tinjauan sistematis ini adalah menggunakan jurnal hasil penelitian terkait pengobatan infeksi COVID-19. Jurnal yang digunakan dalam tinjauan ini didapatkan melalui database penyedia jurnal internasional

berupa Scencedirect, PubMed, Proquest dan Google Scholar. Pencarian jurnal dilakukan dengan menggunakan kata kunci “Pengobatan COVID-19”, “Hydroxychloroquine” dan “Azitromisin”. Pencarian jurnal dimulai sejak 29 April 2020. Metode pencarian jurnal ini menggunakan *A Snowballing Method* untuk memperluas pencarian. Kami tidak mengambil jurnal yang berisi protokol *sytematica review* karena kami mengantisipasi bukti yang tersedia sangat terbatas pada topik tersebut.

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

SARS-CoV-2 atau lebih dikenal dengan *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19) merupakan  $\beta$ -*Coronavirus*. Coronavirus (CoV) menurut jenisnya dibagi menjadi 4 yaitu *alpha* ( $\alpha$ ), *beta* ( $\beta$ ), *gamma* ( $\gamma$ ), dan *delta* ( $\delta$ ).  $\alpha$ - dan  $\beta$ -CoV dapat menginfeksi mamalia, sementara  $\gamma$ - dan  $\delta$ -CoV cenderung menginfeksi burung. Coronavirus (CoV) ini memiliki patogenitas dari yang ringan sampai yang berat. SARS-CoV, dan MERS-CoV menyebabkan penyakit parah pada manusia dan infeksi saluran pernapasan yang berpotensi fatal (Guo *et al.*, 2020). Gambaran klinis COVID-19 yang dominan yaitu demam, batuk, serta sulit bernapas, selain itu gejala klinis yang lain meliputi gejala malaise, lesu, ageusia, anosmia dan gastrointestinal (GI) seperti diare (Fu *et al.*, 2020; Mentus, Romeo and DiPaola, 2020).

Penularan atau transmisi dari SARS-CoV-2 melalui dua jalur yang berbeda :

transmisi secara kontak langsung ( orang ke orang ) dan transmisi secara tidak langsung ( melalui udara dan cairan mukosa tubuh) (Roy, 2020). Virus ini akan masuk melalui saluran pernapasan dan permukaan mukosa tubuh dengan *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2) sebagai sel *host* reseptornya. ACE2 merupakan protein membran tipe I yang ditemukan di saluran pernapasan bawah, jantung, ginjal, dan usus (Yan *et al.*, 2020). Ekspresi ACE2 yang lebih tinggi dapat diidentifikasi dalam sel-sel alveolar tipe II (AT2) paru, esofagus bagian atas dan sel-sel epitel bertingkat, enterocytes serap dari ileum dan kolon, kolangiosit, sel miokard, dan sel tubulus proksimal ginjal, serta sel urothelial dari kandung kemih (Jin *et al.*, 2020)

SARS-CoV-2 merupakan virus RNA yang berantai tunggal positif (ssRNA). Bagian penting dari genom virus mengkode empat protein struktural diantaranya termasuk *spike* (*S*) glikoprotein, *small envelop* (*E*) protein , *protein matriks* (*M*), dan *protein nukleokapsid* (*N*), dan juga beberapa protein tambahan. S glikoprotein dari SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor sel inang, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), yang merupakan langkah penting untuk masuknya virus. Menurut studi ilmiah yang dilakukan berdasarkan bukti biofisik dan struktural, protein S dari SARS-CoV-2 mempunyai afinitas yang lebih kuat hingga 10-20 kali daripada SARS-CoV (Guo *et al.*,

2020). Setelah pengikatan reseptor, partikel virus menggunakan reseptor sel inang dan endosom untuk memasuki sel. *Transmembrane protease serine 2* (TMPRSS2), memfasilitasi pemasukan sel melalui protein S (Hoffmann *et al.*, 2020). Setelah masuk ke dalam sel, poliprotein virus disintesis yang mengkodekan untuk kompleks replicase-transcriptase. Virus kemudian mensintesis RNA melalui RNA polimerase yang bergantung pada RNA. Protein struktural disintesis mengarah ke penyelesaian pembentukan dan pelepasan partikel virus. Langkah-langkah siklus hidup virus ini memberikan target potensial untuk terapi obat (Chen, Liu and Guo, 2020).

Kategori obat pertama adalah hydroxychloroquine. Sebelumnya obat ini telah digunakan secara luas untuk pengobatan *Rheumatoid Arthritis* dan *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE). Chloroquine awalnya digunakan untuk pengobatan malaria *Plasmodium falciparum*, tetapi secara substansial mengalami resistensi. Dengan perkembangan antimalaria baru berikutnya, obat ini sekarang digunakan untuk profilaksis malaria. Meskipun aktivitas antimalaria hidroksiklorokuin setara dengan klorokuin, hidroksiklorokuin lebih disukai daripada klorokuin karena toksisitas okular yang lebih rendah. Dosis harian yang aman digunakan umumnya 6,5 mg/kg berat badan ideal dan 5,0 mg/kg berat badan aktual. Meskipun ada lebih

banyak data klinis tentang aktivitas anti virus corona pada klorokuin dibandingkan dengan hidroksiklorokuin, kedua agen ini secara teoritis serupa dalam aktivitas antivirus mereka. Selain itu, klorokuin tidak tersedia secara luas seperti hidroksiklorokuin di beberapa negara dan efek sampingnya lebih besar (Sahraei *et al.*, 2020).

Hidroksiklorokuin merupakan obat golongan aminoquinoline yang digunakan dalam pengobatan malaria dan sebagai agen terapi melawan infeksi COVID-19. Beberapa uji klinis di China telah menunjukkan klorokuin fosfat efektif dalam melawan COVID-19 dengan dosis 500 mg/hari. Hidroksiklorokuin mirip dengan klorokuin dan cenderung kurang toksik. Hidroksiklorokuin bekerja dengan meningkatkan pH dalam vakuola intraseluler dan bertindak sebagai basa lemah serta memberikan efek antivirus. Selain itu, hidroksiklorokuin juga memiliki efek modulasi pada sel imun, menurunkan regulasi reseptor seperti Toll (TLRs) dan transduksi sinyal yang dimediasi TLR serta mengurangi produksi interleukin-6. Obat ini terakumulasi dalam organel seluler yang menciptakan lingkungan asam untuk menghambat replikasi berbagai virus dengan mengganggu endosom / lisosom atau pematangan protein virus selama pematangan virion (Choudhary and Sharma, 2020; Sahraei *et al.*, 2020).

Selama pandemi SARS-CoV-2 atau COVID-19, hidroksiklorokuin bertindak sebagai obat potensial dalam memerangi COVID-19. Beberapa uji klinis *in vitro* mengungkapkan bahwa obat ini memiliki aktivitas melawan COVID-19. Baru-baru ini, peneliti di china menerbitkan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa klorokuin dan hidroksiklorokuin menghambat SARS-CoV-2 secara *in vitro* dengan hydroxychloroquine (EC50 = 0,72%  $\mu\text{M}$ ) ditemukan lebih kuat daripada klorokuin (EC50 = 5,47%  $\mu\text{M}$ ). Di Cina, dilakukan uji klinis hydroxychloroquine lebih lanjut dalam hal tatalaksana pengobatan dan pengelolaan penyakit COVID-19 (NCT04261517 dan NCT04307693) (Choudhary and Sharma, 2020; Gautret *et al.*, 2020).

Kategori obat kedua yaitu azitromisin. Azitromisin merupakan obat antibiotik yang dikenal sebagai makrolid dan digunakan untuk mengobati infeksi seperti bronkitis, pneumonia dan MAC (Infeksi kompleks *Mycobacterium avium*). Penelitian yang dilakukan oleh kelompok riset di New Mexico University menemukan bahwa selain hidroksiklorokuin, obat lain yang disetujui FDA yaitu azitromisin terbukti memiliki efek terapeutik terhadap COVID-19 dalam studi. Para peneliti dapat membuktikan bahwa azitromisin bertindak sebagai basa lemah lipofilik acidotropic yang memodulasi pH endosom dan jaringan trans-Golgi. Ini selanjutnya mengarah pada efek *in vitro*

pada organel intraseluler mirip dengan yang diberikan oleh hidroksiklorokuin (Choudhary and Sharma, 2020).

Azitromisin telah dilaporkan memiliki aktivitas antivirus *in-vitro* terhadap virus Zika dan Ebola, juga secara signifikan menurunkan *viral load* rhinovirus-16 pada sel epitel bronchial yang menginduksi ekspresi interferon tipe I dan III dalam sel-sel donor pasien yang menderita penyakit paru obstruktif kronis 24 jam paska infeksi. Terdapat penelitian yang menggabungkan azitromisin dengan hidroksiklorokuinon sebagai terapi SARS-CoV-2 dan hasil yang diberikan cukup baik dibuktikan melalui hasil swab nasofaring yang negatif serta kesembuhan yang signifikan (Kelleni, 2020).

Menurut penelitian yang dilakukan Gautret *et al.*, bahwa hidroksiklorokuin efisien dalam membersihkan *viral nasopharyngeal carriage* dari SARS-CoV-2 pada pasien COVID-19 hanya dalam tiga sampai enam hari pada kebanyakan pasien. Perbandingan efek obat hidroksiklorokuin sebagai obat tunggal dan efek obat hidroksiklorokuin sebagai kombinasi, proporsi pasien yang memiliki hasil PCR negatif dalam sampel nasofaring berbeda secara signifikan antara kedua kelompok pada hari 3-4-5 dan 6 pasca inklusi. Pada hari ke 6 pasca inklusi, 100% pasien yang diobati dengan kombinasi hidroksiklorokuin dan azithromycin disembuhkan secara virologis dibandingkan dengan 57,1% pada pasien yang diobati dengan

hidroksiklorokuin saja, dan 12,5% pada kelompok kontrol ( $p < 0,001$ ) (Gautret *et al.*, 2020)

Sedangkan penelitian yang dilakukan Andreani *et al.* mengatakan bahwa terdapat sinergitas antara kombinasi obat hidroksiklorokuin dan azitromisin pada konsentrasi in vivo dan terdeteksi dalam serum serta jaringan paru. Penggunaan klinis kombinasi obat ini dianjurkan pada tahap awal infeksi COVID-19 sebelum pasien mengalami gangguan pernapasan yang kronik (Andreani *et al.*, 2020).

Dari kedua data diatas terdapat efektivitas serta sinergitas dari penggunaan kombinasi obat hidroksiklorokuin dan azitromisin pada pasien COVID-19

#### 4. KESIMPULAN

Kesimpulan dari beberapa jurnal yang telah dikaji sebagaimana tujuan yang diinginkan yaitu untuk mengetahui efektivitas kombinasi hidroksiklorokuin dan azitromisin sebagai pengobatan pasien COVID-19. Maka, dari kajian ini penulis dapat menyimpulkan bahwa kombinasi obat hidroksiklorokuin dan azitromisin memiliki efektivitas yang cukup baik sebagai pengobatan pasien COVID-19. Hal ini dikarenakan keduanya bertindak sebagai basa lemah serta memberikan efek antivirus. Namun, penulis merasa bahwa masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dan lebih banyak mengenai efektivitas kedua obat ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Andreani, J. *et al.* (2020) 'In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect', *Microbial Pathogenesis*, 145, p. 104228. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104228>.
2. Chen, Y., Liu, Q. and Guo, D. (2020) 'Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis', *Journal of Medical Virology*, 92(4), pp. 418–423. Available at: <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>.
3. Choudhary, R. and Sharma, A.K. (2020) 'Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance', *New Microbes and New Infections*, 35, p. 100684. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100684>.
4. Di Gennaro, F. *et al.* (2020) 'Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(8), p. 2690. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijerph17082690>.

5. Fu, L. *et al.* (2020) ‘Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis’, *Journal of Infection*, p. S0163445320301705. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.041>.
6. Gautret, P. *et al.* (2020) ‘Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial’, *International Journal of Antimicrobial Agents*, p. 105949. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
7. Guo, Y.-R. *et al.* (2020) ‘The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status’, *Military Medical Research*, 7(1), p. 11. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>.
8. Hoffmann, M. *et al.* (2020) ‘SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor’, *Cell*, 181(2), pp. 271-280.e8. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
9. Jin, Y. *et al.* (2020) ‘Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19’, *Viruses*, 12(4), p. 372. Available at: <https://doi.org/10.3390/v12040372>.
10. Kelleni, M.T. (2020) ‘Nitazoxanide/Azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for COVID-19 early management’, *Pharmacological Research*, p. 104874. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104874>.
11. Khachfe, H.H. *et al.* (2020) ‘An Epidemiological Study on COVID-19: A Rapidly Spreading Disease’, *Cureus* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.7759/cureus.7313>.
12. Law, S., Leung, A.W. and Xu, C. (2020) ‘Severe acute respiratory syndrome (SARS) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): From causes to preventions in Hong Kong’, *International Journal of Infectious Diseases*, 94, pp. 156–163. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.059>.
13. Liao, J. *et al.* (2020) *Epidemiological and clinical characteristics of COVID-19 in adolescents and young adults*. preprint. *Epidemiology*. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.03.10.20032136>.



14. Mentus, C., Romeo, M. and DiPaola, C. (2020) *Analysis and Applications of Adaptive Group Testing Methods for COVID-19*. preprint. Infectious Diseases (except HIV/AIDS). Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20050245>.
15. Rothan, H.A. and Byrareddy, S.N. (2020) 'The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak', *Journal of Autoimmunity*, 109, p. 102433. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>.
16. Roy, S. (2020) *COVID-19 pandemic: Impact of lockdown, contact and non-contact transmissions on infection dynamics*. preprint. Epidemiology. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.04.04.20050328>.
17. Sahraei, Z. *et al.* (2020) 'Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine', *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(4), p. 105945. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105945>.
18. WHO COVID-19 Dashboard (no date). Available at: <https://covid19.who.int/> (Accessed: 30 April 2020).
19. Yan, R. *et al.* (2020) 'Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2', *Science*, 367(6485), pp. 1444–1448. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>.
20. Zhai, P. *et al.* (2020) 'The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19', *International Journal of Antimicrobial Agents*, p. 105955. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105955>.