

Tinjauan Azitromisin Pada Penyakit Virus Korona 2019 (COVID-19)

Review of Azithromycin for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Yosefien Christania Donsu^{1*}, Didik Hasmono¹

¹Departemen Farmasi Klinis, Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia.

*E-mail: donsuyosefien@gmail.com

Received: 19 Oktober 2020; Accepted: 23 Desember 2020; Published: 31 Desember 2020

Abstrak

Penyakit virus korona 2019 (COVID-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Organisasi kesehatan dunia telah menyatakan penyakit ini sebagai pandemi, dimana skala penyebaran penyakit terjadi secara global di seluruh dunia. Saat ini pengobatan farmakologi yang divalidasi untuk digunakan pada penyakit COVID-19 belum ada dan masih dalam tahap uji klinis. Azitromisin dalam kaitannya dengan hidroklorokuin atau klorokuin telah diusulkan sebagai salah satu pengobatan yang dapat meningkatkan prognosis COVID-19. Tujuan dari tinjauan ini untuk mendeskripsikan mekanisme aksi dan efektivitas azitromisin pada pengobatan pasien COVID-19. Tinjauan literatur artikel dilakukan melalui penelusuran internet dengan mengakses database dari situs *google scholar*, *PubMed* dan *science direct*. Kriteria inklusi dalam tinjauan ini adalah literatur yang menggunakan azitromisin dalam studi klinis dan terapi COVID-19 yang publikasi dimulai dari Desember 2019 sampai Oktober 2020. Azitromisin merupakan antibakteri makrolida dan berdasarkan studi memiliki efek antivirus dan imunomodulator. Penggunaan azitromisin dapat menurunkan *viral load* saat ditambahkan ke hidroklorokuin pada pasien COVID-19 didasarkan pada studi klinis skala kecil. Azitromisin digunakan bersama hidroklorokuin atau klorokuin menunjukkan hasil yang baik, meskipun memunculkan perhatian terhadap risiko peningkatan efek samping pemanjangan interval QT sehingga perlu pemantauan terhadap jantung dan dibuktikan pada jumlah pasien COVID-19 yang lebih banyak. Keputusan dalam penggunaan azitromisin harus mempertimbangkan potensi manfaat dan risiko, dievaluasi kemungkinan obat menjadi efektif lebih besar dibandingkan dengan risiko pada pasien.

Kata Kunci: COVID-19; SARS-CoV-2; Azitromisin; Mekanisme aksi; Efektivitas.

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by SARS-CoV-2. The World Health Organization has declared this disease a pandemic, where the scale of the spread of the disease occurs globally throughout the world. Currently, there is no validated pharmacological treatment for COVID-19 disease, and is still in the clinical trial stage. Azithromycin in conjunction with hydroxychloroquine or chloroquine has been proposed as a treatment that can improve the prognosis of COVID-19. This review aims to describe the mechanism of action and effectiveness of azithromycin in the treatment of COVID-19 patients. The review of the article literature was carried out through internet searches by accessing the database from google scholar, PubMed, and science direct sites. The inclusion criteria in this review are articles using azithromycin in clinical trials and COVID-19 therapy which were published from December 2019 to October 2020. Azithromycin is a macrolide antibacterial and is based on studies having antiviral and immunomodulatory effects. The use of azithromycin can lower viral load when added to hydroxychloroquine in COVID-19 patients based on small-scale clinical studies. Azithromycin used with hydroxychloroquine or chloroquine has shown good results, although it raises concerns about the risk of increased side effects of prolonged QT interval so that monitoring of the heart is needed and proven in a larger number of COVID-19 patients. The decision to use azithromycin must take into account the potential benefits and risks, evaluating the possibility of the drug being more effective than the risks to the patient.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; Azithromycin, Mechanism action, Effectiveness

PENDAHULUAN

Pada 29 Desember 2019, 4 kasus pertama dilaporkan terinfeksi *novel coronavirus*

(2019-nCoV)-infected pneumonia (NCIP) telah diidentifikasi di Wuhan (Li *et al.*, 2020^a). Kelompok studi *coronaviridae* dari

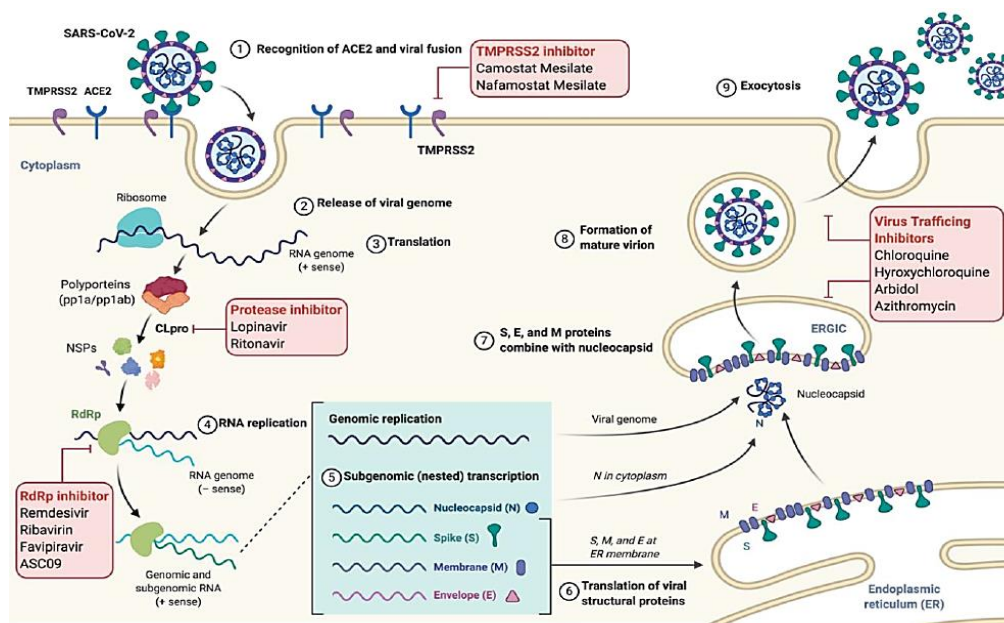
International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) menetapkan bahwa virus tersebut bernama *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (Gorbalenya *et al.*, 2020). *World Health Organization* (WHO) menamai penyakit tersebut *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) melalui konsultasi dan kolaborasi *World Organisation for Animal Health* (OIE) dengan *Food and Agriculture Organization of the United Nations* (FAO) (WHO, 2020^a). Akibat peningkatan drastis jumlah kasus COVID-19 yang dilaporkan di seluruh dunia, penyakit ini dinyatakan sebagai pandemi oleh WHO pada 11 Maret 2020 (WHO, 2020^b).

Saat ini belum ada obat atau vaksin yang disetujui untuk mengobati virus korona pada manusia. Beberapa pilihan dapat dipertimbangkan untuk mengendalikan atau mencegah munculnya infeksi COVID-19, termasuk vaksin, antibodi monoklonal, terapi berbasis oligonukleotida, peptida dan terapi interferon. Intervensi baru kemungkinan membutuhkan waktu berbulan-bulan hingga bertahun-tahun untuk berkembang. Mengingat urgensi wabah COVID-19, penelitian berfokus pada potensi untuk menggunakan kembali agen antivirus yang ada, disetujui atau dalam pengembangan untuk mengobati infeksi yang disebabkan oleh HIV, virus hepatitis B (HBV), virus hepatitis C (HCV) dan influenza, berdasarkan pengalaman terapeutik dengan dua infeksi lain yang disebabkan oleh virus korona yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) (Li & Clercq, 2020). COVID-19 dapat menyebabkan peradangan dan kerusakan jaringan di paru-paru dalam kasus sedang hingga berat, penggunaan obat imunomodulasi bisa memberikan manfaat dalam pengobatan COVID-19 (Ye *et al.*, 2020).

Azitromisin merupakan antibiotik makrolida yang dapat mencegah infeksi pernafasan parah pada pasien yang menderita pneumonia (Bacharier *et al.*, 2015). Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa azitromisin

dapat mencegah replikasi virus influenza H1N1 dan virus zika serta memiliki efek imunomodulator dan antiinflamasi pada penyakit pernapasan (Bosseboeuf *et al.*, 2018; Tran *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2019; Zimmermann *et al.*, 2018). Studi Gautret *et al.* (2020^a) membuktikan efektivitas terapi pada total 36 pasien (6 pasien terapi kombinasi hidroksiklorokuin dan azitromisin 500 mg pada hari pertama dilanjutkan 250 mg per hari selama empat hari berikutnya, 16 pasien kontrol dan 14 pasien terapi hidroksiklorokuin saja). Pada hari ke 6 pasien dengan terapi kombinasi 100% (6/6) terkonfirmasi negatif virus COVID-19, pasien kontrol 12,5% (2/16) terkonfirmasi negatif dan pasien terapi hidroksiklorokuin saja 57,1% (8/14) terkonfirmasi negatif. Meskipun ukuran sampelnya kecil, survei tersebut menunjukkan bahwa pengobatan hidroksiklorokuin secara signifikan menunjukkan adanya penurunan atau hilangnya *viral load* pada pasien COVID-19 dan efeknya diperkuat dengan azitromisin.

Pemberian kombinasi hidroksiklorokuin dan azitromisin sebelum komplikasi COVID-19 aman dengan tingkat kematian yang sangat rendah pada pasien. Kombinasi keduanya juga memberikan efek menguntungkan dalam pengurangan penularan secara dini. Mengingat kebutuhan terapeutik yang mendesak dalam terapi penyakit ini dengan obat-obatan yang efektif dan aman, maka perlu adanya evaluasi lebih lanjut, baik dalam terapi penyembuhan pasien pada tahap awal sebelum terjadi komplikasi pernapasan dan menghindari penyebaran penyakit (Gautret *et al.*, 2020^b). Azitromisin dalam kombinasi dengan hidroksiklorokuin sedang dalam tahap uji klinis untuk pengobatan COVID-19 (ClinicalTrials.gov, 2020). Selain itu, penting untuk menilai profil keamanan terapi. Efek samping azitromisin untuk indikasi saat ini yaitu pemanjangan interval QT sehingga perlu diperhatikan kondisi pasien (Nguyen *et al.*, 2020). Tujuan dari tinjauan ini untuk mendeskripsikan potensi mekanisme aksi dan



Gambar 1. Patogenesis SARS-CoV-2 (Malik *et al.*, 2020)

efektivitas azitromisin pada pengobatan pasien COVID-19.

METODE PENELITIAN

Peninjauan literatur artikel dilakukan melalui penelusuran internet dengan mengakses database dari situs *google scholar*, *PubMed* dan *science direct*. Penelusuran artikel disaring menggunakan kata kunci *COVID-19*, *SARS-CoV-2*, *Azithromycin*, *mechanism action*, *effectiveness*. Kriteria inklusi dalam tinjauan ini adalah literatur yang menggunakan azitromisin dalam studi klinis dan terapi COVID-19 yang publikasi dimulai dari Desember 2019 sampai Oktober 2020. Artikel-artikel yang dianggap memenuhi kriteria akan dijadikan sumber untuk tinjauan lebih lanjut.

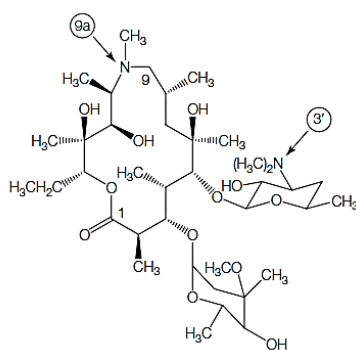
HASIL DAN PEMBAHASAN COVID-19

Virus korona merupakan salah satu patogen utama yang menyerang sistem pernapasan manusia. Wabah virus ini sebelumnya termasuk SARS dan MERS yang sebelumnya telah dicirikan sebagai agen dengan ancaman kesehatan masyarakat yang besar. Pada Desember 2019, sekelompok

pasien dirawat di rumah sakit dengan diagnosa awal pneumonia dengan etiologi yang tidak diketahui. Kejadian ini dikaitkan dengan pasar grosir makanan laut dan hewan di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina (Bogoch *et al.*, 2020; Rothan & Byraredy, 2020).

Pasien tekonfirmasi positif COVID-19 memiliki gejala diantaranya batuk, sesak napas, sakit tenggorokan, hidung tersumbat, meler, demam, menggigil, nyeri otot, nyeri tubuh, muntah, diare, kehilangan bau atau rasa. Gejalanya bisa berkisar dari penyakit ringan hingga parah dan muncul 2-14 hari setelah terpapar virus (CDC, 2020). Adapun pasien tekonfirmasi laboratorium tanpa gejala adalah orang yang terinfeksi COVID-19 yang tidak menunjukkan gejala. Penularan tanpa gejala mengacu pada penularan virus dari seseorang yang tidak menunjukkan gejala. Kasus tanpa gejala telah dilaporkan sebagai bagian dari upaya pelacakan kontak di beberapa negara (WHO, 2020^c).

Virus SARS-CoV-2 memiliki morfologi bola tampak seperti korona matahari dengan diameter bervariasi dari sekitar 60-140 nm dan *spike* sekitar 9-12 nm (Zhu *et al.*, 2020). Patogenesis virus SARS-CoV-2 dapat dilihat pada Gambar 1. Virus SARS-CoV-2



Gambar 2. Struktur azitromisin (Grayson *et al.*, 2017)

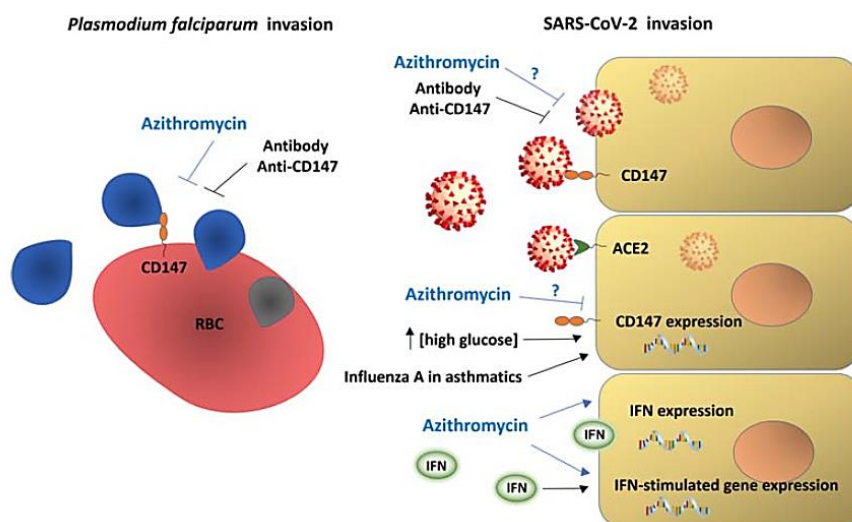
mengandung protein nukleokapsid (N), *spike* glikoprotein (S), membran glikoprotein (M), *envelope* glikoprotein (E) sebagai komponen struktural. Virus ini menginfeksi sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli. SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor-reseptor dan membuat jalan masuk ke dalam sel. Virus memasuki sel inang dengan mengenali reseptor ACE2 melalui *spike* glikoprotein yang menginduksi fusi membran, menghasilkan pelepasan virus genom di sitoplasma. Virus *Ribonucleic Acid* (RNA) mengalami translasi menjadi poliprotein yang kemudian dibelah enzim virus *coronavirus protease* (CLpro) untuk membentuk protein nonstruktural seperti *RNA dependent RNA polymerase* (RdRp) untuk replikasi virus RNA. Virus RNA sense positif kemudian mengalami translasi menjadi protein struktural (N, S, M dan E) dimana S, M dan E diproses di *endoplasmic reticulum* (ER), sedangkan protein N diproses di sitoplasma tempat berkumpul dengan replikon virus RNA. Semua komponen kemudian digabungkan dalam *ER-golgi intercompartment* (ERGIC), dimana virion dilepaskan di dalam vesikel dan disekresikan di luar sel melalui eksositosis (Malik *et al.*, 2020).

Saat virus memasuki sel, antigennya akan dipresentasikan ke sel *Antigen Presenting Cells* (APC) yang merupakan pusat dari imunitas antivirus tubuh. Peptida antigenik dipresentasikan *major histocompatibility complex* (MHC) dan kemudian dikenali oleh

Cytotoxic T lymphocytes (CTL). Presentasi antigen SARS-CoV bergantung pada molekul MHC I, tetapi MHC II juga berkontribusi dalam presentasinya. Presentasi antigen selanjutnya merangsang humoral dan imunitas seluler tubuh yang dimediasi oleh virus Sel B dan T. Respon antibodi terhadap virus SARS-CoV memiliki pola khas produksi *Immunoglobulin M* (IgM) dan *Immunoglobulin G* (IgG). Antibodi IgM spesifik SARS menghilang pada minggu ke 12, sedangkan antibodi IgG bisa bertahan lama (Li *et al.*, 2020^b).

Mekanisme Kerja dan Efektivitas Azitromisin

Azitromisin merupakan antibiotik golongan makrolida yang mempunyai senyawa cincin lakton 15 atom seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2 yang berasal dari eritromisin dengan penambahan nitrogen termetilasi ke dalam cincin lakton. Azitromisin aktif melawan *Mycobacterium avium complex* dan *Toxoplasma gondii*. Azitromisin menghambat sintesis protein di ribosom dengan merusak perpanjangan siklus rantai peptidil dengan mengikat secara khusus subunit ribosom 50S. Azitromisin sedikit kurang aktif dibandingkan eritromisin dan klaritromisin melawan *staphylococcus* dan *streptococcus*, sedikit lebih aktif melawan *Haemophilus influenzae* dan sangat aktif melawan *Chlamydia* sp. Azitromisin dengan dosis 500 mg menghasilkan konsentrasi serum yang relatif rendah sekitar $C_{max} = 0,4$ mcg/mL dan $T_{max} = 2,5$ jam. Bioavailabilitas



Gambar 3. Mekanisme potensi azitromisin pada terapi COVID-19 (Ulrich & Pillat, 2020)

37% dan ikatan protein 12-40%. Azitromisin sangat baik menembus ke sebagian besar jaringan (kecuali cairan serebrospinal) dan fagositik sel dengan konsentrasi jaringan serum 50-1150. Obat tersebut dilepaskan perlahan dari jaringan (waktu paruh jaringan 2-4 hari) untuk menghasilkan eliminasi paruh 3 hari. Azitromisin *loading dose* 500 mg diikuti dosis harian tunggal 250 mg selama 4 hari berikutnya, biasanya digunakan tunggal atau dikombinasikan dengan antibiotik betalaktam untuk mengobati *community acquired pneumonia* (CAP). Azitromisin cepat diserap dan ditoleransi dengan baik secara oral. Jalur eliminasi utama azitromisin melalui ekskresi bilier dalam bentuk tidak berubah. Hanya 4-6% dari dosis azitromisin yang diberikan secara oral diekskresikan melalui ginjal sebagai obat aktif. Aluminium dan antasida magnesium tidak mengubah bioavailabilitas tetapi menunda penyerapan dan mengurangi konsentrasi serum puncak (Grayson *et al.*, 2017; Katzung, 2018).

SARS-CoV-2 menyerang sel inang melalui dua reseptor diantaranya *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) dan CD147 (juga dikenal sebagai Basigin atau *extracellular matrix metalloproteinase inducer/EMMPRIN*). Protein *spike* (SP) dari virus berikatan dengan ACE2 atau CD147

pada sel inang, menengahi invasi virus dan penyebaran virus antara sel lain (Ulrich & Pillat 2020; Yan *et al.*, 2020).

CD147 bertindak sebagai reseptor untuk *Plasmodium falciparum* (protozoa penyebab malaria) invasi pada sel darah merah. CD147, selain ACE2 juga bertindak sebagai reseptor sel inang untuk invasi SARS-CoV-2. Pengobatan dengan antibodi anti-CD147 mencegah invasi sel inang oleh *Plasmodium falciparum* dan SARS-CoV-2 (*in vitro* dan uji klinis fase 2). Mekanisme potensi azitromisin pada Gambar 3 menunjukkan azitromisin dapat mencegah invasi *Plasmodium falciparum*, kemungkinan mengganggu ligan vital atau interaksi reseptor dan infeksi SARS-CoV-2. Efek azitromisin pada SARS-CoV-2 belum dievaluasi. Azitromisin menginduksi respons antivirus dalam sel epitel dengan meningkatkan kadar interferon dan protein yang distimulasi interferon, menurunkan replikasi dan pelepasan virus. Obat ini menurunkan ekspresi metaloproteinase (MMPs; molekul yang berhubungan erat dengan CD147). Virus influenza A pada pasien asma dan konsentrasi glukosa yang tinggi secara *in vitro* meningkatkan ekspresi CD147, menunjukkan kemungkinan korelasi komplikasi pada asma, diabetes melitus dan kadar CD147 secara

Tabel 1. Prinsip penatalaksanaan pneumonia pasien dengan COVID-19 (Metlay & Waterer, 2020)

Cakupan empiris untuk bakteri patogen direkomendasikan pada pasien dengan CAP tanpa COVID-19 yang dikonfirmasi tetapi tidak diperlukan pada semua pasien dengan pneumonia terkait COVID-19 yang dikonfirmasi.

Patogen bakteri yang relevan pada pasien dengan pneumonia dan COVID-19 kemungkinan sama seperti pada pasien pneumonia lain dan oleh karena itu rekomendasi antibiotik empiris harus sama.

Pengujian bakteri patogen dengan sputum dan kultur darah diperlukan apabila ada kekhawatiran akan patogen yang resisten terhadap beberapa obat.

Prokalsitonin dapat membantu dalam membatasi penggunaan antibiotik yang berlebihan pada pasien dengan pneumonia terkait COVID-19.

klinis akibat infeksi SARS-CoV-2 (Ulrich & Pillat 2020).

Peran Potensial Azitromisin pada COVID-19

Efek Antibakteri pada CAP

Azitromisin memberikan cakupan tambahan dari bakteri patogen pernapasan atas yang berpotensi berperan dalam infeksi sekunder. Terapi ini dapat berfungsi sebagai jaring pengaman terhadap kegagalan klinis dari bakteri CAP (Eljaaly *et al.*, 2017). Pada kebanyakan pasien dengan dugaan atau konfirmasi SARS-CoV-2, kerusakan paru-paru berkorelasi dengan tingkat keparahan infeksi virus. Antibiotik makrolida direkomendasikan sebagai terapi lini pertama dalam kombinasi dengan β -laktam pada pasien CAP dengan COVID-19 seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1 (Metlay & Waterer, 2020).

Efek Immunomodulasi

Pilihan terapeutik untuk penyakit COVID-19 sangat dibutuhkan untuk merespons pandemi virus SARS-CoV-2 yang sedang berlangsung, beberapa obat dengan aktivitas immunomodulasi telah diusulkan sebagai agen potensial digunakan untuk pengobatan pasien COVID-19 (Delang & Neyts 2020). Makrolida memodulasi respons imun, memicu banyak efek pro inflamasi dan antiinflamasi yang berpotensi memperbaiki keseimbangan imun yang terdistorsi pada pasien kritis. Efek immunomodulator dari makrolida selama infeksi paru-paru diantaranya (1) Makrolida mengurangi

virulensi bakteri dengan menghambat *quorum sensing* dan pembentukan biofilm. Makrolida juga memfasilitasi pertahanan awal inang dengan mengurangi kuantitas dan konsistensi sputum; (2) Setelah invasi bakteri, respon imun dimulai ketika *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP) dikenali oleh *toll-like receptors* (TLR) yang diekspresikan pada sel imun. Makrolida mengurangi pelepasan PAMP oleh bakteri dan menghambat ekspresi permukaan TLR dan pensinyalan oleh sel imun monositik. Secara paralel, makrolida meningkatkan fagositosis dan pembunuhan bakteri intraseluler berikutnya oleh sel monositik; (3) Makrolida menghambat pelepasan sitokin dan kemokin pro inflamasi yang mengganggu perekrutan sel kekebalan lain ke paru-paru; (4) Meskipun makrolida merangsang degranulasi neutrofil, jumlah keseluruhan peptida antimikroba (seperti myeloperoksidase dan elastin) di paru-paru lebih rendah setelah pengobatan makrolida, mungkin karena berkurangnya aliran neutrofil. Makrolida juga dapat mempengaruhi *neutrophil extracellular trap release* (NETosis), tetapi hasilnya tidak konsisten; (5) Dalam mengatasi respons imun, sel efektor menjalani apoptosis dan sel khusus memediasi perbaikan jaringan. Makrolida merangsang apoptosis neutrofil dan pada konsentrasi yang lebih tinggi sel monositik dan limfosit; (6) Makrolida juga mengubah diferensiasi sel monositik menjadi fenotipe tolerogenik (mirip M2 makrofag). Apoptosis dan eferositosis mengurangi

pelepasan *damage-associated molecular patterns* (DAMP) akibat kematian sel imunogenik dan mencegah berlanjutnya peradangan. Efek keseluruhan dari imunomodulasi oleh makrolida adalah mengurangi kerusakan jaringan kolateral yang disebabkan oleh peradangan berlebihan sekaligus memfasilitasi imun yang efisien dan perbaikan jaringan (Reijnders *et al.*, 2020).

Dalam studi kohort retrospektif oleh Kawamura *et al.* (2018), pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) sedang atau berat yang menerima azitromisin menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam kelangsungan hidup 90 hari. Studi Zimmermann *et al.* (2018) mengidentifikasi 22 uji coba terkontrol secara acak, 16 studi kohort prospektif dan 8 kontrol studi kasus yang menyelidiki 47 penanda imunologi yang berbeda (186 pengukuran) di 1.834 peserta. Hasil yang paling sering dilaporkan adalah penurunan jumlah neutrofil dan konsentrasi elastase neutrofil, interleukin (IL)-8, IL-6, IL-1 beta, *tumor necrosis factor* (TNF)-*alpha*, protein kationik eosinofilik dan metalloproteinase matriks-9. Penghambatan fungsi neutrofil dilaporkan lebih sering dari fungsi eosinofil. Penurunan sitokin sel T helper-2 (Th2) (IL-4, IL-5, IL-6) dilaporkan lebih sering daripada penurunan sitokin Th1 (IL-2, INF-gamma). Efek non antimikroba dari makrolida sangat luas dan beragam dari perubahan jumlah dan fungsi sel, pengaturan naik dan turunnya produksi sitokin hingga ekspresi molekul adhesi. Terdapat bukti substansial bahwa makrolida menunjukkan efek imunomodulator melalui penghambatan inflamasi neutrofil dan aktivasi makrofag.

Efek Antivirus

Efek antivirus dari makrolida diantaranya meningkatkan induksi interferon tipe I dan III, *interferon-stimulated gene* (ISG), *pattern recognition receptor* (PRR), *retinoic acid-inducible gene 1* (RIG-I), *melanoma differentiation-associated protein 5* (MDA5), *phosphorylated TANK-binding kinase 1* (phosTBK1), *interferon regulatory factor 3* (IRF3) dan mengurangi pelepasan virus,

replikasi virus, *intracellular cell adhesion molecule 1* (ICAM1), efek sitopatik yang disebabkan virus, autofagi dengan penghambatan *adenosine triphosphatase* (ATPase) vakuolar dan fusi fagosomelysosome (Oliver & Hinks 2020). Potensi anti rhinovirus dari makrolida melalui induksi antivirus gen mRNA dan protein diukur pada sel epitel bronkial primer manusia yang telah diobati sebelumnya dengan makrolida azitromisin, eritromisin dan telitromisin dan kelompok kecil terinfeksi rhinovirus 1B (RV1B) dan kelompok utama terinfeksi rhinovirus 16 (RV16). Ekspresi mRNA dari gen antivirus, tipe I interferon- β dan tipe III interferon- $\lambda 1$, interferon- $\lambda 2/3$ dan gen yang distimulasi interferon (asam retinoat gen I, gen terkait diferensiasi melanoma 5, sintase oligoadenilat, *myxovirus resistance A* dan viperin), sitokin pro-inflamasi IL-6 dan IL-8, replikasi rhinovirus dan pelepasan diukur. Azitromisin secara signifikan meningkatkan aktivitas anti rhinovirus di bronkial sel epitel RV1B dan RV16, menginduksi interferon, ekspresi mRNA gen dan protein yang distimulasi oleh produksi interferon. Selain itu, azitromisin secara signifikan mengurangi replikasi dan pelepasan rhinovirus. Ekspresi protein dan mRNA yang diinduksi rhinovirus IL-6 dan IL-8 tidak berkurang secara signifikan pada pengobatan awal azitromisin (Gielen *et al.*, 2010).

Azitromisin dianggap memiliki sifat antivirus yang mungkin bekerja bersinergi dengan obat antivirus. Preklinis penelitian telah menemukan bahwa antibiotik makrolida ini bisa memberikan efek antivirus. Pada penelitian Bosseboeuf *et al.* (2018), aktivitas *in vitro* azitromisin dapat melawan virus zika dengan penambahan dosis tunggal azitromisin 50 mg/L mencegah replikasi virus zika selama 48 jam setelah infeksi kemudian dilakukan pengujian imunofluoresensi hasilnya menunjukkan *viral load* RNA lebih rendah daripada sel terinfeksi yang tidak diobati. Studi yang dilakukan Tran *et al.* (2019), menunjukkan bahwa replikasi virus

influenza H1N1 dihambat dengan azitromisin sebelum infeksi, namun pemberian azitromisin setelah infeksi tidak mempengaruhi proses ini. Azitromisin tidak mempengaruhi perlekatan virus ke permukaan sel tetapi menghalangi internalisasi ke dalam sel inang selama fase awal infeksi, menargetkan virus yang baru bertunas dari sel inang dan menonaktifkan aktivitas endositiknya. Azitromisin secara intranasal pada tikus yang terinfeksi virus influenza H1N1 berhasil mengurangi *viral load* di paru-paru dan meredakan hipotermia yang dipicu oleh infeksi. Temuan ini menunjukkan kemungkinan azitromisin bisa menjadi makrolida yang efektif untuk pengobatan influenza manusia.

Studi Klinis Azitromisin Pada COVID-19

Azitromisin telah digunakan untuk perlindungan antibakteri pada 25 pasien (18,1%) pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 (Wang *et al.*, 2020). Studi klinis penggunaan azitromisin bersama dengan hidrosiklorokuin dalam COVID-19 telah diusulkan. Pada studi non-acak label terbuka di Prancis, hidrosiklorokuin dan azitromisin menunjukkan tingkat kesembuhan virologi tertinggi setelah 6 hari perawatan. Hasil studi tersebut menunjukkan adanya pengurangan durasi penyebaran virus, lebih sedikit rawat inap dan mengurangi angka kematian pada kombinasi azitromisin dengan hidrosiklorokuin dibandingkan dengan mereka yang tidak diobati (Gautret *et al.*, 2020^a). Kombinasi azitromisin dan hidrosiklorokuin telah digunakan sebagai standar perawatan di lebih dari 300.000 orang dewasa yang lebih tua dengan berbagai kondisi komorbiditas. Penggunaan obat ini dapat menjadi pengobatan rawat jalan setidaknya sampai menemukan pengobatan yang lebih baik (Risch, 2020). Adapun laporan observasi secara retrospektif di Prancis pada 1061 pasien terkonfirmasi positif SARS-CoV-2 yang dirawat selama tiga hari dengan rejimen hidrosiklorokuin (200 mg tiga kali sehari selama sepuluh hari) dan azitromisin (500 mg pada hari pertama

diikuti 250 mg setiap hari untuk empat hari berikutnya) menunjukkan hasil klinis yang baik dan kesembuhan virologi pada 973 pasien dalam 10 hari (91,7%). Pemberian kombinasi sebelum komplikasi COVID-19 aman dan sangat rendah tingkat kematian pada pasien (Million *et al.*, 2020). Studi lain menegaskan data tersebut sampai saat ini tidak cukup untuk dievaluasi kemungkinan manfaat klinis azitromisin pada pasien dengan COVID-19 dan perlu studi evaluasi pada pasien dengan signifikansi komorbiditas (Molina *et al.*, 2020).

Dalam studi kohort multisenter retrospektif pada 1438 pasien yang dirawat inap di New York dengan COVID-19, angka kematian di rumah sakit secara keseluruhan adalah 20,3% (95% CI, 18,2% -22,4%). Kemungkinan kematian untuk pasien yang menerima hidrosiklorokuin dan azitromisin 189/735 (25,7% [95% CI, 22,3% -28,9%]), hidrosiklorokuin saja 54/271 (19,9% [95% CI, 15,2% -24,7%]), azitromisin saja 21/211 (10,0% [95% CI, 5,9% -14,0%]) dan tidak menggunakan kedua obat 28/221 (12,7% [95% CI, 8,3% -17,1%]). Pengobatan dengan hidrosiklorokuin, azitromisin, atau keduanya, dibandingkan dengan tidak ada pengobatan tidak secara signifikan terkait dengan perbedaan mortalitas di rumah sakit. Interpretasi dari temuan ini dibatasi oleh desain observasi (Rosenberg *et al.*, 2020). Uji klinis acak dengan label terbuka di 57 pusat kesehatan di Brasil, pasien secara acak (1:1) diberikan azitromisin (500 mg melalui oral, nasogastrik, atau intravena sekali sehari selama 10 hari). Semua pasien menerima hidrosiklorokuin (400 mg dua kali sehari selama 10 hari) sebagai perawatan standar di Brasil untuk pasien dengan COVID-19 parah. Hasil utama dinilai dengan skala ordinal enam poin, dengan level mulai dari 1 hingga 6 dan skor yang lebih tinggi menunjukkan kondisi yang lebih buruk. Pada hari ke-15, tidak ada perbedaan peluang proporsional pada kategori yang lebih tinggi pada skala ordinal 6 poin antara kelompok azitromisin dan kelompok kontrol. Pada hari ke 29, 42%

pasien kelompok azitromisin dan 40% pasien kelompok kontrol meninggal. Tidak ada perbedaan antara kelompok dalam proporsi poin dengan pemanjangan interval QT (20% pada kelompok azitromisin dan 21% pada kelompok kontrol). Hasilnya menunjukkan bahwa penambahan azitromisin ke perawatan standar tidak menghasilkan perbaikan klinis atau pengurangan mortalitas (Furtado *et al.*, 2020).

Pemanjangan interval QT ditemukan pada 61% pasien yang diobati dengan hidroksiklorokuin saja atau dalam kombinasi dengan azitromisin. Analisis multivariat menunjukkan bahwa kombinasi hidroksiklorokuin dan azitromisin (OR 9,02 $p = 0,001$) dan usia yang lebih tua (OR 1,04 $p = 0,031$) adalah prediktor independen dari pemanjangan interval QT. Terapi kombinasi hidroksiklorokuin dan azitromisin menyebabkan pemanjangan interval QT yang signifikan dibandingkan dengan hidroksiklorokuin saja. Pasien yang lebih tua berisiko lebih tinggi mengalami efek ini. Penggunaan obat-obatan tersebut dapat dianggap aman terkait dengan risiko aritmia dalam pengobatan pasien COVID-19 karena tidak terjadi kematian akibat aritmia. Penyesuaian dosis atau penghentian rejimen terapi dan pemantauan EKG sistematis dapat mengurangi efek samping aritmia (Bernardini *et al.*, 2020). Dari 490 pasien positif atau dicurigai COVID-19, azitromisin diresepkan 28%, hidroksiklorokuin 10% dan kombinasi keduanya 62%. Secara keseluruhan 12% dari pasien menunjukkan tingkat kritis pemanjangan interval QT dan terapi kombinasi menyebabkan kejadian tersebut lebih besar dibandingkan dengan obat tunggal. Tidak ada pasien yang menunjukkan *torsades de pointes* (TdP) (Ramireddy *et al.*, 2020).

Dalam studi kohort pada 90 pasien yang diberi hidroksiklorokuin, 53 pasien menerima azitromisin dengan hidroksiklorokuin. Hasil terapi kombinasi menunjukkan adanya perubahan median (rentang interkuartil) yang lebih besar dalam interval QT (23 [10-40]

milidetik) dibandingkan dengan mereka yang menerima hidroksiklorokuin saja (5,5 [-15,5 hingga 34,25] milidetik; $P = 0,03$). Terapi kombinasi berisiko tinggi mengalami pemanjangan interval QT termasuk TdP. Dokter harus hati-hati mempertimbangkan risiko dan manfaat jika mempertimbangkan terapi kombinasi ini dengan pemantauan ketat (Mercurio *et al.*, 2020). Kombinasi hidroksiklorokuin dan azitromisin secara signifikan memperpanjang interval QT, aritmia yang mengancam jiwa dalam bentuk TdP pada pasien dengan COVID-19. Pertimbangan risiko dan manfaat harus dievaluasi secara hati-hati setiap individual pasien. Pemantauan interval QT yang ketat harus dilakukan jika terapi ini diberikan (Chorin *et al.*, 2020).

Pada pasien dalam perawatan atrial fibrilasi/atrial flutter dengan hemodinamik stabil dapat menghentikan penggunaan terapi antiaritmia dan menggunakan terapi kontrol laju nadi agar pemberian hidroksiklorokuin dan/atau azitromisin aman diberikan pada terapi pilihan COVID-19. Apabila pasien kritis dengan hemodinamik tidak stabil, penggunaan amiodaron intravena menjadi pilihan terapi antiaritmia dan kombinasi hidroksiklorokuin dengan azitromisin sebaiknya dihindari. Perlu adanya perhatian khusus pada pasien COVID-19 dengan pemberian obat antivirus yang menyebabkan pemanjangan interval QT (hidroksiklorokuin dan azitromisin) dan kombinasi obat antiaritmia, gangguan elektrolit, gangguan fungsi ginjal dan/atau bradikardi untuk menghindari terjadinya ventrikel takikardi TdP. Apabila digunakan, keuntungan dari tatalaksana terapi harus seimbang dengan risiko proaritmia karena pemanjangan interval QT (Perki, 2020). Berbagai uji klinis yang sedang dilakukan untuk mengevaluasi azitromisin sendiri atau dalam hubungannya dengan obat lain untuk pengobatan COVID-19 terdaftar di ClinicalTrials.gov (2020) diantaranya NCT04332107 (azitromisin vs plasebo), NCT04344457 (hidroksiklorokuin dengan azitromisin dan indometasin),

Tabel 2. Terapi Azitromisin pada COVID-19

Pedoman	(NIH, 2020)	(ASHP, 2020)	Pedoman Tatalaksana COVID-19 Ed. 2 (Burhan <i>et al.</i> , 2020)
Regimen Dosis Azitromisin	500 mg PO sekali pada hari ke-1, lalu 250 mg PO setiap hari pada hari ke 2-5	500 mg pada hari ke-1, kemudian 250 mg sekali sehari pada hari ke 2-5 sehubungan dengan rejimen hidrosiklorokuin 5-, 7-, atau 10 hari telah digunakan atau sedang diselidiki	- Derajat ringan : azitromisin 1 x 500 mg perhari selama 5 hari - Derajat sedang : azitromisin 500 mg/24 jam per iv atau per oral (untuk 5-7 hari) - Derajat berat atau kritis : azitromisin 500 mg/24 jam per iv atau per oral (untuk 5-7 hari)
Efek Samping	Gastrointestinal (diare, mual, muntah), hepatotoksitas, pemanjangan interval QT	pemanjangan interval QT	pemanjangan interval QT
Monitoring	EKG awal dan EKG tindak lanjut, fungsi hati, SCr, kalium, magnesium	EKG	EKG sebelum pemberian dan selanjutnya dilakukan serial
Keterangan	- Tidak ada dosis yang disetujui untuk pengobatan COVID-19. Dosis yang tercantum untuk indikasi yang disetujui, berdasarkan laporan pengalaman atau uji klinis. - Rekomendasi panel menentang penggunaan hidrosiklorokuin dengan azitromisin untuk mengobati COVID-19, kecuali uji klinis AIII (A= rekomendasi kuat untuk pernyataan tersebut, III= Pendapat ahli)	- Data saat ini tidak cukup untuk menetapkan pro dan kontra penggunaan azitromisin dalam terapi COVID-19. - Jika bakteri pneumonia atau sepsis sangat dicurigai atau dikonfirmasi dalam COVID-19, pengobatan antibakteri empiris harus diberikan.	- Pilihan terapi COVID-19 kerjasama 5 organisasi profesi PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN dan IDAI

NCT04349592 (hidrosiklorokuin dengan atau tanpa azitromisin) dan NCT04381962 (azitromisin ditambah perawatan standar versus perawatan standar saja). Pilihan terapi azitromisin pada pasien COVID-19 dapat dilihat pada Tabel 2. Tinjauan ini memiliki keterbatasan diantaranya literatur yang digunakan merupakan hasil dari studi observasi dengan ukuran sampel yang kecil,

laporan pengalaman terapeutik dan hasil jangka panjang yang terbatas sehingga mengingat kebutuhan terapeutik yang mendesak dalam terapi penyakit COVID-19, maka perlu adanya evaluasi lebih lanjut, studi prospektif dengan sampel yang lebih besar untuk pengobatan COVID-19 yang efektif dan aman.

KESIMPULAN

Penggunaan azitromisin dapat menurunkan *viral load* saat ditambahkan ke hidroklorokuin pada pasien COVID-19 didasarkan pada studi klinis skala kecil yang belum cukup untuk menarik kesimpulan tentang kemanjuran dan keamanannya. Adapun studi telah menyarankan bahwa azitromisin memberikan efek imunomodulator, menghentikan peradangan yang dapat menyebabkan kegagalan organ

dan kematian pada COVID-19. Efek samping pemanjangan interval QT harus diperhatikan pada penggunaan obat ini sehingga perlu ada pengawasan oleh tenaga kesehatan. Berdasarkan tinjauan penggunaan azitromisin pada COVID-19, keputusan dalam penggunaan azitromisin harus mempertimbangkan potensi manfaat dan risiko, dievaluasi kemungkinan obat menjadi efektif lebih besar dibandingkan dengan risiko pada pasien.

Daftar Pustaka

- ASHP - American Society of Health-System Pharmacists, 2020. Assessment of Evidence for COVID-19-Related Treatments: Updated 10/15/2020. <https://www.ashp.org>. Diakses: 15 Oktober 2020.
- Bacharier, L.B., Guilbert, T.W., Mauger, D.T., Boehmer, S., Beigelman, A., Fitzpatrick, A.M., Jackson, D.J., Baxi, S.N., Benson, M., Burnham, C.A.D., Cabana, M., Castro, M., Chmiel, J.F., Covar, R., Daines, M., Gaffin, J.M., Gentile, D.A., Holguin, F., Israel, E., William Kelly, H., Lazarus, S.C., Lemanske, R.F., Ly, N., Meade, K., Morgan, W., Moy, J., Olin, T., Peters, S.P., Phipatanakul, W., Pongratic, J.A., Raissy, H.H., Ross, K., Sheehan, W.J., Sorkness, C., Szeffler, S.J., Gerald Teague, W., Thyne, S., Martinez, F.D., 2015. Early Administration of azithromycin and prevention of severe lower respiratory tract illnesses in preschool children with a history of such illnesses a randomized clinical trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 314, 2034–2044.
- Bernardini, A., Ciconte, G., Negro, G., Rondine, R., Mecarocci, V., Viva, T., Santini, F., de Innocentiis, C., Giannelli, L., Witkowska, E., Locati, E.T., Castelvechio, S., Marrocco-Trischitta, M.M., Vicedomini, G., Menicanti, L., Pappone, C., 2020. Assessing QT interval in COVID-19 patients: safety of hydroxychloroquine-azithromycin combination regimen. *Int. J. Cardiol.* 1–7, doi: 10.1016/j.ijcard.2020.09.038.
- Bogoch, I.I., Watts, A., Thomas-Bachli, A., Huber, C., Kraemer, M.U.G., Khan, K., 2020. Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: Potential for international spread via commercial air travel. *J. Travel Med.* 27, 1–3.
- Bosseboeuf, E., Aubry, M., Nhan, T., de Pina, J.J., Rolain, J.M., Raoult, D., Musso, D., 2018. Azithromycin Inhibits the Replication of Zika Virus. *J Antivir Antiretrovir*, 10(1) 6-11
- Burhan, E., Susanto, A.D., Nasution, S.A., Ginanjar, E., Pitoyo, C.W., Susilo, A., Firdaus, I., Santoso, A., Juzar, D.A., Arif, S.K., Wulung, N.G., L., Adityaningsih, D., Syam, A.F., Rasmin, M., Rengganis, I., Sukrisman, L., Damayanti, T., Wiyono, W.H., Prasenoahadi, Isbaniah, F., Elhidsi, M., Aniwidyaningsih, W., 2020. Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 2 (pp. 11-20) Jakarta: PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN dan IDAI.
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention, 2020. Symptoms of Coronavirus (COVID-19). <https://www.cdc.gov/coronavirus>. Diakses: 1 Oktober 2020
- Chorin, E., Wadhvani, L., Magnani, S., Dai, M., Shulman, E., Nadeau-Routhier, C., Knotts,

- R., Bar-Cohen, R., Kogan, E., Barbhuiya, C., Aizer, A., Holmes, D., Bernstein, S., Spinelli, M., Park, D.S., Stefano, C., Chinitz, L.A., Jankelson, L., 2020. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Hear. Rhythm* 17, 1425–1433.
- ClinicalTrials.gov. U.S. National Library of Medicine, 2020. <http://www.clinicaltrials.gov>. Diakses: 15 Oktober
- Delang, L., Neyts, J., 2020. Medical treatment options for COVID-19. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* 2020, Vol. 9(3) 209–214.
- Eljaaly, K., Alshehri, S., Aljabri, A., Abraham, I., Al Mohajer, M., Kalil, A.C., Nix, D.E., 2017. Clinical failure with and without empiric atypical bacteria coverage in hospitalized adults with community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 17, 1–7.
- Furtado, R.H.M., Berwanger, O., Fonseca, H.A., Corrêa, T.D., Ferraz, L.R., Lapa, M.G., Zampieri, F.G., Veiga, V.C., Azevedo, L.C.P., Rosa, R.G., Lopes, R.D., Avezum, A., Manoel, A.L.O., Piza, F.M.T., Martins, P.A., Lisboa, T.C., Pereira, A.J., Olivato, G.B., Dantas, V.C.S., Milan, E.P., Gebara, O.C.E., Amazonas, R.B., Oliveira, M.B., Soares, R.V.P., Moia, D.D.F., Piano, L.P.A., Castilho, K., Momesso, R.G.R.A.P., Schettino, G.P.P., Rizzo, L.V., Neto, A.S., Machado, F.R., Cavalcanti, A.B., 2020. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet* 396, 959–967.
- Gautret, P., Lagier, J.C., Parola, P., Hoang, V.T., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V.E., Tissot Dupont, H., Honoré, S., Colson, P., Chabrière, E., La Scola, B., Rolain, J.M., Brouqui, P., Raoult, D., 2020^a. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents* 56, 105949, 1-6.
- Gautret, P., Lagier, J.C., Parola, P., Hoang, V.T., Meddeb, L., Sevestre, J., Mailhe, M., Doudier, B., Aubry, C., Amrane, S., Seng, P., Hocquart, M., Eldin, C., Finance, J., Vieira, V.E., Tissot-Dupont, H.T., Honoré, S., Stein, A., Million, M., Colson, P., La Scola, B., Veit, V., Jacquier, A., Deharo, J.C., Drancourt, M., Fournier, P.E., Rolain, J.M., Brouqui, P., Raoult, D., 2020^b. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med. Infect. Dis.* 34, 101663, 1-7.
- Gielen, V., Johnston, S.L., Edwards, M.R., 2010. Azithromycin induces anti-viral responses in bronchial epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 36, 646–654.
- Gorbalenya, A.E., Baker, S.C., Baric, R.S., de Groot, R.J., Drosten, C., Gulyaeva, A.A., Haagmans, B.L., Lauber, C., Leontovich, A.M., Neuman, B.W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L.L.M., Samborskiy, D. V., Sidorov, I.A., Sola, I., Ziebuhr, J., 2020. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 5, 536–544.
- Grayson, M.L., Cosgrove, S.E., Crowe, S.M., Hope, W., McCarthy, J.S., Mills, J., Mouton, J.W., Paterson, D.L., 2017. *Kucers the Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs*, Seventh Edition (pp. 1122-1149). US: CRC Press.

- Katzung, B.G., 2018. Basic & Clinical Pharmacology, Fourteenth Edition, Basic and Clinical Pharmacology (pp. 818-820). US: McGraw-Hill Education.
- Kawamura, K., Ichikado, K., Takaki, M., Eguchi, Y., Anan, K., Suga, M., 2018. Adjunctive therapy with azithromycin for moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a retrospective, propensity score-matching analysis of prospectively collected data at a single center. *Int. J. Antimicrob. Agents* 51, 918–924.
- Li, G., Clercq, E., 2020. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat. Rev. Drug Discov.* 19, 149–150.
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K.S.M., Lau, E.H.Y., Wong, J.Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., Tu, W., Chen, C., Jin, L., Yang, R., Wang, Q., Zhou, S., Wang, R., Liu, H., Luo, Y., Liu, Y., Shao, G., Li, H., Tao, Z., Yang, Y., Deng, Z., Liu, B., Ma, Z., Zhang, Y., Shi, G., Lam, T.T.Y., Wu, J.T., Gao, G.F., Cowling, B.J., Yang, B., Leung, G.M., Feng, Z., 2020^a. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 382, 1199–1207.
- Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., Lu, S., 2020^b. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J. Pharm. Anal.* 10, 102–108.
- Malik, S., Gupta, A., Zhong, X., Rasmussen, T.P., Manautou, J.E., Bahal, R., 2020. Emerging therapeutic modalities against covid-19. *Pharmaceuticals* 13, 1–32.
- Mercuro, N.J., Yen, C.F., Shim, D.J., Maher, T.R., McCoy, C.M., Zimetbaum, P.J., Gold, H.S., 2020. Risk of QT Interval Prolongation Associated with Use of Hydroxychloroquine with or without Concomitant Azithromycin among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 1–6, doi:10.1001/jamacardio.2020.1834.
- Metlay, J., Waterer G., 2020. Treatment of Community-Acquired Pneumonia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Annals of Internal Medicine*, 1-3, doi: 10.7326/M20-2189
- Million, M., Lagier, J.C., Gautret, P., Colson, P., Fournier, P.E., Amrane, S., Hocquart, M., Mailhe, M., Esteves-Vieira, V., Doudier, B., Aubry, C., Correard, F., Giraud-Gatineau, A., Roussel, Y., Berenger, C., Cassir, N., Seng, P., Zandotti, C., Dhiver, C., Ravaux, I., Tomei, C., Eldin, C., Tissot-Dupont, H., Honoré, S., Stein, A., Jacquier, A., Deharo, J.C., Chabrière, E., Levasseur, A., Fenollar, F., Rolain, J.M., Obadia, Y., Brouqui, P., Drancourt, M., La Scola, B., Parola, P., Raoult, D., 2020. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med. Infect. Dis.* 35, 101738.
- Molina, J.M., Delaugerre, C., Le Goff, J., Mela-Lima, B., Ponscarne, D., Goldwirt, L., de Castro, N., 2020. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med. Mal. Infect.* 50, 384.
- Nguyen, L.S., Dolladille, C., Drici, M.D., Fenioux, C., Alexandre, J., Mira, J.P., Moslehi, J.J., Roden, D.M., Funck-Brentano, C., Salem, J.E., 2020. Cardiovascular toxicities associated with hydroxychloroquine and azithromycin: An analysis of the world health organization pharmacovigilance database. *Circulation* 142, 303–305.

- NIH - National Institutes of Health, 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Disponible en: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Diakses: 29 September 2020.
- Oliver, M.E., Hinks, T.S.C., 2020. Azithromycin in viral infections. *Rev. Med. Virol.* 1–13, doi: 10.1002/rmv.2163
- PERKI - Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, 2020. Panduan Diagnostik dan Tatalaksana Penyakit Kardiovaskular Pada Pandemi COVID-19 Edisi Pertama (pp. 72-80). Jakarta.
- Ramireddy, A., Chugh, H., Reinier, K., Ebinger, J., Park, E., Thompson, M., Cingolani, E., Cheng, S., Marban, E., Albert, C.M., Chugh, S.S., 2020. Experience With Hydroxychloroquine and Azithromycin in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. *J. Am. Heart Assoc.* 9, e017144, doi: 10.1161/JAHA.120.017144.
- Reijnders, T.D.Y., Saris, A., Schultz, M.J., van der Poll, T., 2020. Immunomodulation by macrolides: therapeutic potential for critical care. *Lancet Respir. Med.* 8, 619–630.
- Risch, H.A., 2020. Opinion: Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk Covid-19 Patients that Should be Ramped-Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis. *Am. J. Epidemiol.* 00, 1–9.
- Rosenberg, E.S., Dufort, E.M., Udo, T., Wilberschied, L.A., Kumar, J., Tesoriero, J., Weinberg, P., Kirkwood, J., Muse, A., Dehovitz, J., Blog, D.S., Hutton, B., Holtgrave, D.R., Zucker, H.A., 2020. Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 323, 2493–2502.
- Rothan, H.A., Byrareddy, S.N., 2020. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J. Autoimmun.* 109, 102433.
- Tran, D.H., Sugamata, R., Hirose, T., Suzuki, S., Noguchi, Y., Sugawara, A., Ito, F., Yamamoto, T., Kawachi, S., Akagawa, K.S., Ōmura, S., Sunazuka, T., Ito, N., Mimaki, M., Suzuki, K., 2019. Azithromycin, a 15-membered macrolide antibiotic, inhibits influenza A(H1N1) pdm09 virus infection by interfering with virus internalization process. *J. Antibiot. (Tokyo).* 72, 759–768.
- Ulrich, H., Pillat, M.M., 2020. CD147 as a Target for COVID-19 Treatment: Suggested Effects of Azithromycin and Stem Cell Engagement. *Stem Cell Rev. Reports* 16, 434–440.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., Peng, Z., 2020. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 323, 1061–1069.
- WHO, 2020^a. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report 22. <https://www.who.int>. Diakses: 25 September 2020.
- WHO, 2020^b. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report 51. <https://www.who.int>. Diakses: 25 September 2020.
- WHO, 2020^c. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report 73. <https://www.who.int>. Diakses: 25 September 2020.

- Yan, R., Zhang, Y., Li, Y., Xia, L., Guo, Y., Zhou, Q., 2020. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 367, 1444–1448.
- Ye, Q., Wang, B., Mao, J., 2020. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. *J. Infect.*
- Zhang, Y., Dai, J., Jian, H., Lin, J., 2019. Effects of macrolides on airway microbiome and cytokine of children with bronchiolitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Microbiol. Immunol.* 63, 343–349.
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G.F., Tan, W., 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 382, 727–733.
- Zimmermann, P., Ziesenitz, V.C., Curtis, N., Ritz, N., 2018. The immunomodulatory effects of macrolides-A systematic review of the underlying mechanisms. *Front. Immunol.* 9:302, 1-14.