

Scoping Review: Hubungan Pemberian Immunomodulator (Interferon Beta-1A) dengan Manifestasi Klinis Pasien COVID-19

Azmi Azkiatul Fikri*, Maya Tejasari, Listya Hanum Siswanti

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

*azmiazkiatul@yaho.com, m.tejapurple@gmail.com, hanumlist@gmail.com

Abstract. COVID-19 causes various clinical manifestations ranging from asymptomatic, mild, moderate to severe which is characterized by the presence of sepsis, septic shock, and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) which is believed to be due to a cytokine storm. COVID-19 patients experience an imbalanced immune response including weak production of type-1 interferon (IFN-Is) and the presence of a cytokine storm with relatively high levels of IL-6. Interferon α or β and IL-6 receptor monoclonal antibodies namely Tocilizumab and Sarilumab are immunomodulators recommended by the World Health Organization (WHO) and the National Institutes of Health (NIH). Aims of this research to understand the role of immunomodulators (Interferon Beta-1A) in influencing the outcome of COVID-19 patients. This research uses the method scoping review of the three databases; Pubmed Mesh, Science Direct, and Springerlink and carried out critical appraisal was using the JBI Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials. The results of this study obtained six articles eligible. Combined use of interferon β -1a with Lopinavir or Ritonavir or Atazanavir or Ritonavir plus Hydroxychloroquine and interferon β -1a alone has a significant effect on clinical manifestations of COVID-19 patients including symptom reduction, improvement in symptoms of shortness of breath and total BCSS score (The Breathlessness, Cough and Sputum Scale), reduction in the development of patient comorbidities (odds of severe disease or death), decreased overall 28-day mortality and increased discharge rates at day 14. Conclusion: There is a relationship between the administration of immunomodulators (interferon beta-1A) with clinical manifestations of COVID-19 Patients.

Keywords: COVID-19, Immunomodulator, Interferon, Clinical Manifestations.

Abstrak. COVID-19 menimbulkan berbagai manifestasi klinis mulai dari tidak bergejala, ringan sampai sedang hingga berat yang ditandai dengan adanya sepsis, syok sepsis dan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) yang dipercaya akibat adanya badai sitokin. Pasien COVID-19 mengalami ketidakseimbangan respon imun diantaranya lemahnya produksi interferon tipe-1 (IFN-Is) dan adanya badai sitokin dengan kadar IL-6 relatif tinggi. Interferon α atau β serta IL-6 *receptor monoclonal antibodies* yakni Tocilizumab dan Sarilumab merupakan immunomodulator yang direkomendasikan oleh *World Health Organization* (WHO) dan *National Institutes of Health* (NIH). Tujuan penelitian ini untuk memahami peranan immunomodulator (Interferon Beta-1A) dalam memengaruhi hasil klinis pasien COVID-19. Penelitian ini menggunakan metode *scoping review* dari tiga *database*; *Pubmed Mesh*, *Science Direct*, dan *Springerlink* serta dilakukan *critical appraisal* menggunakan *JBI Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials*. Hasil penelitian ini didapatkan enam buah artikel yang *eligible*. Penggunaan kombinasi interferon β -1a dengan Lopinavir atau Ritonavir atau Atazanavir atau Ritonavir ditambah Hidroksiklorokuin serta interferon β -1a tunggal berpengaruh signifikan terhadap manifestasi klinis pasien COVID-19 meliputi pengurangan gejala, perbaikan gejala sesak nafas dan total skor BCSS (*The Breathlessness, Cough and Sputum Scale*), pengurangan perkembangan komorbid penyakit pasien (*odds of severe disease or death*), penurunan angka keseluruhan mortalitas 28 hari dan peningkatan tingkat kepulangan pada hari ke 14. Kesimpulan: Terdapat hubungan pemberian immunomodulator (Interferon beta-1A) dengan manifestasi klinis Pasien COVID-19.

Kata Kunci: COVID-19, Immunomodulator, Interferon, Manifestasi Klinis.

A. Pendahuluan

Pandemi COVID-19 disebabkan oleh virus Corona tipe baru. Virus tersebut diberi nama *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) oleh *World Health Organization* (WHO). Tercatat hingga tanggal 02 Februari 2021, angka positif COVID-19 mencapai 1.089.308 individu dan angka kematian mencapai 30.277 individu di Indonesia.

Ketika seseorang terinfeksi virus, khususnya strain novel dimana sejauh ini belum ada atau hanya sedikit kekebalan adaptif yang berperan untuk melawan patogen, maka respon imun bawaan yang berperan untuk melawan patogen yang masuk. Respon imun bawaan berperan dalam mencegah keparahan penyakit. Salah satu sitokin pertama yang diinduksi oleh infeksi virus pada sel dan merupakan pendorong utama respons imun bawaan di paru-paru manusia adalah interferon tipe I (interferon β) yang terjadi pada fase pertama untuk mencegah masuk ke fase selanjutnya yakni fase progresi. Fase progresi yang bergantung pada status kesehatan penderita dan haplotipe HLA (*Human Leukocyte Antigen*). Jika sistem imun penderita gagal untuk menghentikan infeksi virus, maka akan berlanjut ke fase yang lebih buruk, ditandai adanya respon inflamasi yang kuat atau badai sitokin.

Manifestasi klinis COVID-19 bervariasi, mulai dari tidak bergejala, ringan ditandai gejala yang muncul tidak spesifik seperti demam, kongesti hidung, nyeri tenggorokan, batuk, sakit kepala, malaise, dan nyeri otot, sampai sedang dan berat ditandai sepsis, syok sepsis, dan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) sebagai penyebab kematian paling umum COVID-19, yang dipercaya akibat adanya badai sitokin.

Menurut penelitian Erica Bacca dkk, pada pasien COVID-19 mengalami ketidakseimbangan respon imun diantaranya lemahnya produksi interferon tipe-I (IFN-Is) dan adanya badai sitokin dengan kadar IL-6 relatif tinggi yang berhubungan dengan tingkat keparahan dari komplikasi pulmonal.

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Apakah terdapat hubungan antara pemberian immunomodulator (Interferon Beta-1A) dengan manifestasi klinis pasien COVID-19?
2. Bagaimana perbandingan efek penggunaan immunomodulator (Interferon Beta-1A) tunggal maupun kombinasi terhadap manifestasi klinis pasien COVID-19?

Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini diuraikan dalam pokok-pokok sbb.

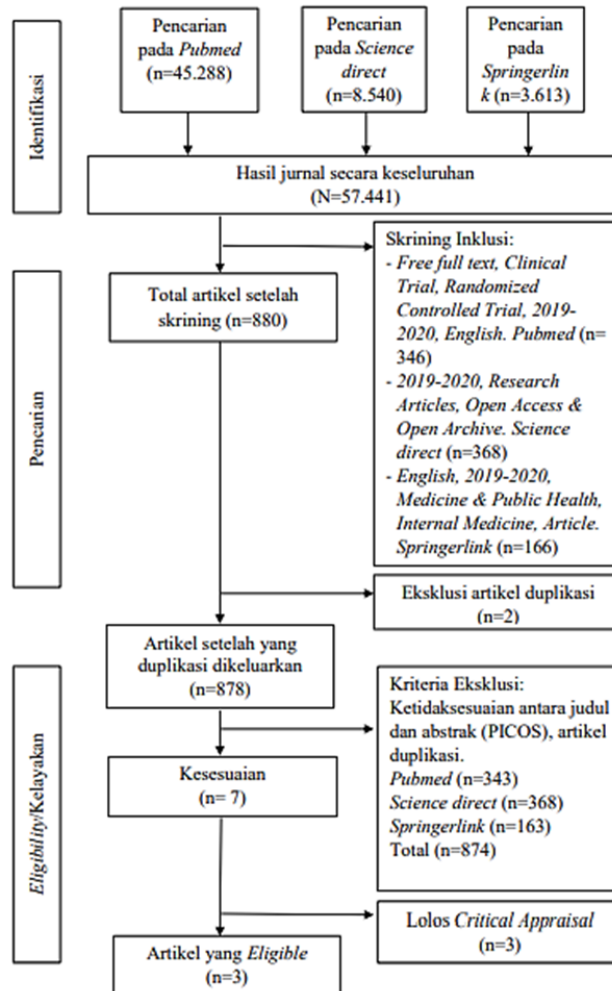
1. Menganalisis hubungan antara pemberian immunomodulator (Interferon Beta-1A) dengan manifestasi klinis pasien COVID-19.
2. Menganalisis perbandingan efek penggunaan immunomodulator (Interferon Beta-1A) tunggal maupun kombinasi terhadap manifestasi klinis pasien COVID-19.

B. Metodologi Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah *scoping review*. Fokus utama pada penelitian ini adalah hubungan pemberian immunomodulator interferon beta-1A dengan manifestasi klinis pasien COVID-19. Sampel pada penelitian ini berjumlah 880 artikel yang diambil dari jurnal internasional. Data diambil melalui tiga *database* yakni *Pubmed MESH*, *Science Direct* dan *Springerlink*. Data pertama diambil dari *Pubmed MESH* dengan menggunakan kata kunci "*Adjuvants, Immunologic*"[Mesh]) and "COVID-19"[Mesh]) or "SARS-CoV-2"[Mesh]. Sedangkan data dari *Science direct* dan *springerlink* menggunakan kata kunci "*Immunomodulatory or Tocilizumab or Sarilumab or Interferon*") and ("COVID-19 or SARS-CoV-2 or Coronavirus". Selanjutnya dilakukan skrining berdasarkan kriteria inklusi meliputi artikel yang telah dipublikasikan dalam jurnal internasional yang berhubungan dengan judul penelitian; artikel yang digunakan telah dipublikasikan dalam rentang waktu 2 tahun (2019-2020); Tipe artikel penelitian yang digunakan adalah *original research articles* dengan tipe studi artikel *Randomized Control Trial* (RCT); artikel penelitian yang dapat diakses secara penuh (*full text*); artikel yang digunakan berbahasa Inggris.

Selanjutnya dilakukan skrining berdasarkan kriteria eksklusi meliputi ketidaksesuaian antara judul artikel dan abstrak dengan menggunakan kriteria *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study* (PICOS); artikel duplikasi. Didapatkan 3 buah artikel yang

sesuai dengan PICOS: Populasi (Pasien COVID-19 dalam semua tingkat keparahan penyakit), Intervensi (Pemberian immunomodulator interferon beta-1A baik tunggal maupun kombinasi), *Comparison* (Pasien COVID-19 yang tidak diberikan immunomodulator (interferon beta-1A) atau diberikan antibiotik atau antiviral atau pengobatan standar saja), *Outcome* (waktu rawat inap, mortalitas, hasil pemeriksaan penunjang seperti hasil laboratorium, radiologi, dan lain-lain pada pasien COVID-19), dan *Study* (*Randomized Controlled Trial*). Selanjutnya dilakukan *critical appraisal* menggunakan kriteria JBI *Critical Appraisal Checklist for Randomized Controlled Trials*.



Gambar 1. Tahapan pencarian dan pemilihan artikel untuk menjadi artikel *review*.

C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Tabel 4.1. Hasil *Scoping Review* Hubungan Pemberian Immunomodulator (Interferon Beta-1A) dengan Manifestasi Klinis Pasien COVID-19

N	Judul	Tujuan	Desain	Intervensi	Metode	Teknik	Hasil
o	Penelitian, Tahun, Lokasi		Penelitian, Jumlah Responden		Pengukuran	Analisis	

1. <i>Interferon β-1a (IFN β-1a) in COVID-19 patients (INTERCOP): study protocol for a randomized controlled trial, 2020, Italia.</i>	Menyeliti diki efikasi dan keamanan IFN β -1a pada stage awal pasien COVID-19.	<i>Randomized, controlled, open-label, monocentric, phase II clinical trial I IFN β-1a, 126 pasien.</i>	Dibagi menjadi 2 grup; grup IFN dan grup kontrol. Grup IFN diberikan IFN β -1a Rebif® (Merck Europe BV, Amsterdam, The Netherlands) 44 mcg (setara dengan 12 juta unit internasional), subkutan, tiga kali seminggu dengan jarak minimal 48 jam, untuk total 2 minggu serta standar care. Semua pasien akan menerima dosis total 264 mcg (72 juta unit internasional) di bawah kendali dokter. Grup kontrol diberikan pengobatan farmakologis (misalnya, antibiotik) dan non-farmakologis	Data akan dikumpulkan dan ditulis dalam bentuk laporan kasus dalam format kertas oleh manajer penelitian, kemudian akan disimpan di kantor penyidik utama, disimpan ke dalam file induk percobaan, termasuk dokumentasi sumber yang melaporkan data pasien lalu siap untuk dipantau oleh tim penelitian.	<i>Survival curves will be estimated using the Kaplan-Meier method and the Log rank test will be used to compare the outcomes of the different treatment arms. Hazard ratios will be estimated using the Cox proportional hazards model. Endpoints that are measured as time from randomization will be compared between treatment groups using the Log-rank test. Chi-square test or Fisher exact test will be used for inter-group comparison of categorical variables. Statistical significance will be determined at 5% significance level. Analysis will be performed by SAS software Version 9.2 or later (SAS</i>	Penelitian masih berlangsung.
---	--	--	---	--	--	-------------------------------

			(misalnya, oksigen, ventilasi) yang diresepkan atas dasar klinis.		<i>Institute, Inc., Cary, North Carolina, USA).</i>		
2.	<i>Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial, 2020, Inggris.</i>	Menilai efikasi dan keamanan inhalasi nebulised interferon beta-1a (SNG001) untuk pengobatan pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit.	<i>Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 2, pilot clinical trial, 101 pasien.</i>	Semua pasien dibagi menjadi 2 grup; grup SNG001 (mengandung zat aktif) dan rekombinan interferon beta-1a) dan grup placebo (kandungan sama seperti SNG001, tapi tidak terdapat zat aktif). Baik SNG001 (6 MIU interferon beta-1a) atau plasebo diberikan melalui nebuliser Ineb (Philips Respironics, Murrysville, PA, USA) sekali sehari selama 14 hari.	Riwayat medis dan data demografis dikumpulkan sebelum pemberian dosis. Selama masa perawatan 14 hari dan pasien berada di rumah sakit, tanda-tanda vital dan tingkat kesadaran atau bukti adanya confusion atau agitasi, atau keduanya, dicatat dua kali sehari. Penilaian OSCI, pengambilan sampel darah, dan penilaian elektrokardiogram 12 sadapan (dan rontgen dada, jika diperlukan) dilakukan 24 jam (\pm 1 hari) setelah dosis terakhir pasien.	<i>Analysis of improvement on the OSCI scale was done with an ordered logistic regression model assuming proportional odds. Severe disease or death (OSCI \geq5), intubation or death (OSCI \geq6), and death (OSCI=8) were analysed with logistic regression models. Post-hoc analyses of these endpoints with Firth logistic regression. Time to first severe disease or death, time to first intubation or death, and time to death were analysed with Cox proportional hazards models. Breathlessness and cough scores and total BCSS score were</i>	66 (67%) pasien membutuhkan suplementasi oksigen pada awal: 29 pada grup plasebo dan 37 pada grup SNG001. Pasien yang menerima SNG001 memiliki peluang perbaikan dua kali lebih besar pada skala OSCI pada hari ke 15 atau 16, dan tiga kali lebih besar pada hari ke 28 dibandingkan grup plasebo untuk pulih ke skor OSCI. SNG001 mengurangi perkembangan penyakit komorbid sampai 79%. Pada hari ke 14, grup SNG001 dua kali lebih banyak yang sembuh (<i>odds of recovery</i>) dan perbaikan

					<p><i>analysed with mixed models for repeated measures. All analyses were done with SAS, version 9.4.</i></p>	<p>total <i>BCSS</i> score. Tidak ada perbedaan signifikan pada kedua grup meliputi <i>odds of hospital discharge or time to hospital discharge.</i></p>
3.	<p><i>A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon β-1a in Treatment of Severe COVID-19, 2020, Iran.</i></p>	<p>Evaluasi efikasi dan keamanan IFN-1a pada pasien COVID-19 yang berat.</p>	<p><i>randomized, open-label, controlled trial,</i> 81 pasien.</p> <p>Dibagi menjadi dua grup; grup IFN dan grup kontrol. Grup IFN diberikan interferon β-1a (ReciGen, Cinna Gen Co, Iran) dosis 44-mikrogram/ml (12 juta IU/ml) disuntikkan secara subkutan tiga kali seminggu selama dua minggu berturut-turut dan perawatan standar. Grup kontrol hanya mendapatkan perawatan standar meliputi; <i>hydroxychloroquine</i> (400 mg dua kali sehari [BID] pada hari pertama dan</p>	<p>Data demografi, karakteristik dasar, dan data laboratorium dicatat untuk setiap pasien. Skor APACHE II pada saat masuk ICU dihitung untuk pasien sakit kritis. Semua pasien dipantau setiap hari dalam hal tanda-tanda vital, intervensi medis, dan kondisi klinis selama studi.</p>	<p><i>The quantitative variables were reported as means \pm standard deviations (SD) if they had normal distributions or as median with IQR if they did not pass the normality test. The qualitative ones were reported as number (percent). For comparing the quantitative variables, <i>t</i> test or Mann-Whitney test was used. The qualitative variables were compared by <i>chi-square</i> test. The Kaplan-Meier plot and log rank test were used to compare the number of days to</i></p>	<p>Hasil utama, waktu respon klinis tidak berbeda secara signifikan antara grup IFN dan kontrol. Mortalitas 28 hari keseluruhan secara signifikan lebih rendah pada grup IFN dibandingkan grup kontrol. Pemberian lebih awal mengurangi angka kematian secara signifikan. Meskipun IFN tidak mengubah waktu untuk mencapai respons klinis, menambahkan ke protokol nasional secara signifikan meningkatkan tingkat kepulangan pada hari</p>

kemudian 200 mg BD) ditambah lopinavir- ritonavir (masing- masing 400 dan 100 mg, BD) atau atazanavir- ritonavir (masing- masing 300 dan 100 mg, setiap hari) selama 7- 10 hari.	<i>reach the ke-14. clinical response and survival time between the groups. The HR and 95% CI for clinical improvement and death were estimated by Cox proportional hazards model.</i>
---	--

Penelitian *scoping review* ini dilakukan untuk mengetahui hubungan pemberian immunomodulator (Interferon beta-1A) dengan manifestasi klinis pasien COVID-19. Berdasarkan kriteria kelayakan (*eligible*), artikel yang sesuai sebanyak tiga buah artikel. Artikel yang ditemukan membahas tentang intervensi penggunaan IFN β -1a baik tunggal maupun kombinasi pada pasien COVID-19.

Pada penelitian Emanuele Bosi *et al*, tentang penggunaan IFN β -1a dari *database Pubmed MESH* belum selesai dilakukan. Namun, menunjukkan bahwa IFN β -1a memiliki efek antiviral in vitro langsung yang melawan SARS-CoV, MERS CoV dan SARS-CoV-2.

Penelitian dari Phillip D Monk *et al*, tentang penggunaan IFN β -1a tunggal menunjukkan terdapat perbedaan signifikan dalam hal perbaikan pada skala OSCI, pengurangan perkembangan komorbid penyakit pasien (*odds of severe disease or death*), serta perbaikan gejala sesak nafas dan total skor BCSS pada kelompok IFN dibandingkan kelompok kontrol. Komorbid terbanyak pasien COVID-19 pada kedua kelompok adalah hipertensi, penyakit kardiovaskular, penyakit paru kronis dan kanker. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan dalam waktu intubasi (*odds of intubation*) dan waktu kepulangan (*odds of hospital discharge*) pada kedua kelompok. Efek samping paling sering penggunaan IFN β -1a adalah sakit kepala. Penggunaan rute inhalasi nebulisasi IFN β -1a bertujuan agar memaksimalkan pengiriman zat aktif obat terhadap epitel respirasi sebagai fokus biologis infeksi SARS-CoV-2. Dalam konteks strain coronavirus yang sangat patogen termasuk SARS-CoV-2, IFN β telah terbukti lebih kuat dibandingkan IFN alfa. Dan IFN β -1a mempunyai efek antiviral lebih spesifik dibandingkan IFN β -1b.

Pada penggunaan IFN β -1a dengan kombinasi obat dan tingkat keparahan pasien COVID-19 yang sama menunjukkan efek yang signifikan berupa, penurunan angka keseluruhan mortalitas 28 hari dan peningkatan tingkat kepulangan pada hari ke 14. Namun pada kelompok IFN β -1a terdapat peningkatan *respiratory rate* dan level BUN akibat efek samping diare yang muncul. Penggunaan IFN baik β -1a lebih dini yakni pada fase awal infeksi virus dapat menurunkan angka kematian. Jika lebih lambat, efeknya menjadi tidak berbeda secara signifikan dengan kelompok kontrol.

D. Kesimpulan

Berdasarkan hasil tiga buah artikel yang telah di tinjau, maka dapat ditarik simpulan bahwa:

1. Terdapat hubungan antara pemberian immunomodulator (interferon beta-1A) dengan manifestasi klinis pasien COVID-19.
2. Terdapat perbedaan penggunaan tunggal dan kombinasi immunomodulator (interferon

beta-1A) dengan hasil klinis pasien COVID-19, meliputi;

- Penggunaan IFN β -1a tunggal menunjukkan efek signifikan dalam hal perbaikan pada skala OSCI, pengurangan perkembangan komorbid penyakit pasien (odds of severe disease or death), serta perbaikan gejala sesak nafas dan total skor BCSS.
- Penggunaan kombinasi IFN β -1a kombinasi dengan Lopinavir/Ritonavir atau Atazanavir/Ritonavir ditambah Hidroksiklorokuin pada pasien COVID-19 yang parah menunjukkan efek signifikan terhadap pemendekan waktu respon klinis, peningkatan tingkat kepulangan, penurunan tingkat masuk ICU dan angka mortalitas. Penggunaan IFN β kombinasi yang diberikan lebih dini yakni pada fase awal infeksi virus dapat menurunkan angka mortalitas.
- IFN β -1a mempunyai efek antiviral in vitro langsung melawan SARS-CoV-2.

Acknowledge

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, karena atas rahmat, hidayat dan ridhanya penulis dapat menyelesaikan tugas akhir berupa artikel ini. Shalawat serta salam selalu tercurah kepada Nabi Muhammad SAW serta para sahabatnya yang telah menuntun umatnya hingga akhir zaman.

Dalam proses penyusunan dan penulisan artikel ini penulis banyak mendapatkan do'a, motivasi dan dukungan dari berbagai pihak, maka atas semua bantuannya penulis berdoa agar Allah SWT menerima dan membalas amal kebajikannya dengan sebaik-baiknya di hari nanti.

Pertama-tama penulis ingin mengucapkan terimakasih sedalam-dalamnya kepada kedua orang tua penulis, Iik Abdul Chalik dan Ibu Nani Muharomah yang telah memberikan dukungan moril, finansial, nasehat, perhatian, cinta, ide tidak henti-hentinya diberikan kepada penulis dalam proses penyusunan artikel ini.

Terimakasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya penulis ucapkan kepada yang terhormat Prof. Dr. dr. Nanan sekarwana, Sp. A (K), MARS selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung.

Terimakasih kepada Dr. Hj. Maya Tejasari, dr., M.Kes sebagai pembimbing I dan Listya Hanum Siswanti, dr., M.Kes sebagai pembimbing II yang tidak lelah memberikan dukungan kepada penulis, menyisihkan waktunya untuk membimbing, memberikan motivasi serta arahan moril yang selalu membuat penulis penuh semangat untuk menyelesaikan artikel ini.

Terimakasih juga penulis sampaikan kepada Iklil Al-Milady, Baharuddin Fiansyah, Anggia Skynta, Fannisa Wiguna, Febie Annisa, Tia Siti Roila, Ika Monita, Risyah Farisatul Aini, Yulia Nur Mulyani, Zahra Noer Jannah dan seluruh teman seangkatan AMYGDALA 2018 di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dalam penyusunan artikel ini, mengingat minimnya pengalaman, pengetahuan dan kemampuan penulis. Kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan agar penyusunan ini bisa paripurna dan bermanfaat untuk kita semua.

Daftar Pustaka

- [1] Khan Z, Ghafoor D, Khan A, Ualiyeva D, Khan SA, Bilal H, et al. Diagnostic approaches and potential therapeutic options for coronavirus disease 2019. *New Microbes New Infect* [Internet]. 2020;38:100770. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100770>
- [2] World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update 22. *World Health Organ* [Internet]. 2021;(January):1–3. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly_epidemiological_update_22.pdf
- [3] Hyder Pottoo F, Abu-Izneid T, Mohammed Sudqi A, Noushad Javed M, AlHajri N, Hamrouni AM. Immune System Response during Viral Infections: Immunomodulators, Cytokine Storm (CS) and Immunotherapeutics in COVID-19.

- Saudi Pharm J [Internet]. 2021;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.12.018>
- [4] Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). Pneumonia COVID-19 Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia. 2020.
- [5] Elizabeth Q, Birmingham H, Way M, Edgbaston B. Comprehensive Systematic Review to Identify putative COVID-19 Treatments : Roles for Immunomodulator and Antiviral Treatments. 2020;
- [6] Riberoid MS, Jouvenet N, Dreuxid M, Bastien Nisoleid S. Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008737.g001>
- [7] Bosi E, Bosi C, Rovere Querini P, Mancini N, Calori G, Ruggeri A, et al. Interferon β -1a (IFN β -1a) in COVID-19 patients (INTERCOP): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020 Dec 1;21(1).
- [8] Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, Brookes J, Batten TN, Mankowski M, et al. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Feb 1;9(2):196–206.
- [9] Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of interferon β -1a in treatment of severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Sep 1;64(9).
- [10] Juliansyah, Moch Ikhsan, Garina, Lisa Adhia (2021). *Kemungkinan Mekanisme Peran Zink dalam Patogenesis Covid-19*. 1(2). 116-123