

Proposal Penelitian

Evaluasi Faktor Resiko dan
Hasil Akhir Terapi COVID-19; Studi Kohort Restrospektif Multicenter

Disusun oleh:

Linggom Kurniaty, dr., Sp.FK
Abraham Simatupang, DR., Med., dr., Mkes
Mulyadi DS, DR., dr., MKes
Romauli Lumbantobing, S.Si., M.Farm., Apt

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN INDONESIA
2020**

DAFTAR ISI

Bab	Judul	Halaman
	Halaman Judu.....	1
	Daftar Isi	2
	Daftar Tabel	3
	Daftar Gambar	4
	Daftar Singkatan	5
1.	Pendahuluan	6
2.	Tinjauan Pustaka.....	9
3.	Metodologi.....	15
4.	Jadwal Pelaksanaan Penelitian.....	18
5.	Personalia Peneliti.....	20
	Daftar Pustaka	21

Daftar Tabel

Tabel	Judul	Halaman
Tabel 1.	Tatalaksana klinis terkonfirmasi COVID-19 tanpa gejala, sakit ringan, dan sakit sedang	12

Daftar Gambar

Gambar	Judul	Halaman
Gambar 1.	Struktur Coronavirus.....	10
Gambar 2.	Kriteria gejala klinis pada pasien COVID-19	11

Daftar Singkatan

1. World Health Organization (WHO)
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
3. Coranoa Virus-19 (COVID-19)
4. The China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM)
5. Universitas Krida Husada (UKRIDA)
6. Universitas Hasanudin (UNHAS)
7. *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS)
8. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS)
9. Nucleic Acid Amplification Test (NAAT)
10. Real Time-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR)
11. Case Fatal Rate (CFR)
12. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)
13. Case Report Form (CRF)

PENDAHULUAN

Latar belakang

World Health Organization (WHO) pada tanggal 11 Maret 2020 menyatakan bahwa penyakit virus Corona-19 sebagai Global Pandemi. Definisi pandemi adalah terjadinya penyebaran penyakit di seluruh dunia.(1) Indonesia menyatakan bahwa penyakit ini merupakan penyakit yang mengakibatkan kedaruratan kesehatan pada masyarakat serta bencana non alam yang menyebabkan kematian dan kerugian ekonomi yang tinggi sehingga perlu dilakukan usaha penanggulangan termasuk pencegahan dan pengendalian. (2) Indonesia melaporkan kasus penyakit virus Corona-19 (COVID-19) pertama secara resmi pada awal bulan Maret 2020.

Pengobatan untuk penyakit Virus Corona 19 hingga proposal ini dibuat belum ada obat yang spesifik yang terbukti efektif, belum ada vaksin, dan belum ada obat untuk pencegahan.(1) (3) Centers for Disease Control and Prevention (CDC), mengizinkan dua obat yang dapat digunakan sebagai terapi COVID-19. Dua obat tersebut adalah klorokuin dan hidroklorokuin. Penelitian obat remdesivir berlangsung di Amerika Serikat. The China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM) mengeluarkan panduan terapi COVID-19 dengan pemberian obat pada pasien dewasa dengan keadaan kritis yaitu: lopinovir/ritonavir tablet atau klorokuin. Hidroklorokuin direkomendasikan bila klorokuin tidak tersedia. Pilihan obat lain yang memiliki potensi untuk mengatasi infeksi COVID-19 pada penelitian yang lainnya dapat dipertimbangkan bila terapi lini 1 belum efektif mengatasi infeksi COVID-19. (1) Hingga saat ini Intervensi pengobatan dapat diklasifikasikan antara lain antivirus, antiparasit, immunosuppressor, immunomodulator dan nutrisi sebagai obat pendamping. (4)

Panduan pelayanan klinik untuk terapi COVID-19 dibuat untuk meningkatkan angka kesembuhan pasien berdasarkan informasi dari: WHO, laporan kasus pada penggunaan obat-obat dari para klinisi di dunia. Penelitian ini bertujuan untuk melihat hasil pengobatan yang diberikan pada RS Rujukan COVID-19 di Indonesia dan faktor- faktor resiko pada pasien COVID-19. Penelitian ini dilakukan bersamaan dengan penelitian oleh pusat pendidikan UKRIDA, UNHAS dengan RS yang berbeda.

Rasional

Karena hingga saat ini belum ada pengobatan yang spesifik untuk COVID-19, maka studi kohort ini akan mengumpulkan informasi mengenai keberhasilan terapi dan melihat faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan terapi serta efek samping dari pengobatan yang diberikan.

Pernyataan penelitian

- Bagaimana keberhasilan terapi pada terapi COVID-19 yang diberikan?
- Adakah faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan terapi?
- Apakah ada efek samping yang timbul akibat terapi yang diberikan?

Hipotesis

Ada perbedaan hasil akhir pengobatan pada pasien COVID-19 berdasarkan keadaan klinis, komorbid subjek dan jenis pengobatan yang diberikan.

Tujuan Penelitian

Tujuan umum: Studi ini akan mendata hasil akhir pengobatan pada pasien rawat inap di rumah sakit rujukan COVID-19.

Tujuan khusus: Studi ini akan mengkaji faktor-faktor risiko seperti data demografi pasien, kondisi klinik, kondisi ko-morbid, informasi diagnostik, status imunitas, tindakan terapi termasuk obat-obat yang diberikan dan efek samping yang ada.

Ruang Lingkup

Penelitian ini akan dibatasi pada kriteria diagnosis pasien dengan PCR positif, pasien rawat inap periode bulan April hingga Juli 2020 mengingat cepatnya perubahan manajemen pengobatan untuk COVID-19.

Keterbatasan

Pengobatan COVID-19 pada tiap RS dapat bervariasi. Meskipun demikian, WHO, Kementerian kesehatan Republik Indonesia, dan Perhimpunan Dokter memberikan panduan standar yang dapat digunakan.

Asumsi

Diasumsikan bahwa dalam pengobatan COVID-19 yang terbatas saat ini mampu meningkatkan angka kesembuhan pasien.

Harapan:

- Penelitian ini dapat berkontribusi sebagai bahan informasi mengenai faktor-faktor yang terdapat pada pasien COVID-19
- Penelitian ini dapat memberikan informasi yang membangun untuk melihat hasil akhir pengobatan COVID-19

- Manfaat bagi pemegang kebijakan
- Penelitian ini diharapkan dapat digunakan dalam analisis faktor- faktor yang terdapat pada pasien COVID-19
- Penelitian ini diharapkan memberikan gambaran pengobatan dan hasil akhir pengobatan kasus penyakit COVID-19.

TINJAUAN PUSTAKA

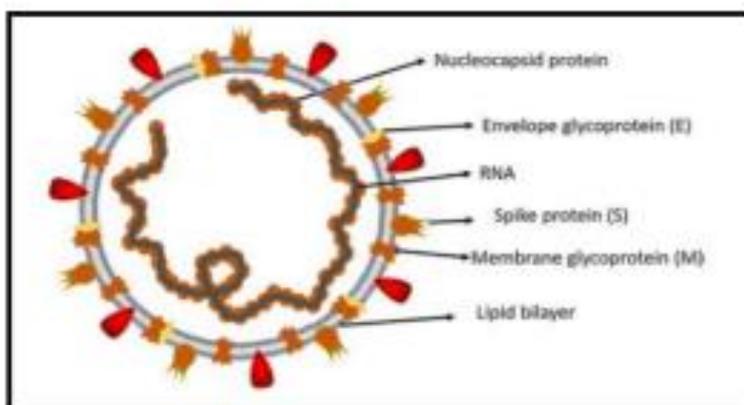
Epidemiologi

Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19), muncul pertama kali di Wuhan (China) pada akhir Desember 2019 diawali dengan penyakit pneumonia yang tidak diketahui. Coronavirus jenis baru ini diumumkan oleh pemerintah China sebagai penyebab kasus tersebut. Famili virus COVID-19 adalah famili yang sama dengan virus *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS). World Health Organization (WHO) pada bulan Maret mengumumkan penyakit COVID-19 ini sebagai penyakit Pandemi. (2)

Angka kematian kasar bervariasi antara satu negara dan negara lainnya hal ini bergantung dari populasi, perkembangan wabah dan ketersediaan pemeriksaan penunjang. Kasus pertama di Indonesia diumumkan pada tanggal 2 Maret 2020 dan kasus masih bertambah hingga akhir bulan Juli. Data dari kementerian kesehatan pada akhir Juni menunjukkan bahwa kasus meninggal (CFR/ Case Fatal Rate 5,1 %) dari 56.385 kasus terkonfirmasi positif meninggal 2.875 kasus, yang tersebar pada 34 provinsi. (2)

Etiologi

Coronavirus merupakan bagian dari ordo Nidovirales dan keluarga Coronaviridae. Coronaviridae terdiri dari 4 genus yang dikenal; alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus, dan deltacoronavirus. COVID-19 termasuk dalam genus betacoronavirus, dengan bentuk bundar dengan beberapa pleomorfik, dan berdiameter 60-140 nm, dan dapat mengakibatkan penyakit pada hewan dan manusia. Coronavirus termasuk virus RNA dengan strain tunggal (+), berkapsul dan tidak bersegmen. (2)



Gambar 1. Struktur Coronavirus

Sumber : Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Tentang Panduan Pencegahan dan Pengendalian COVID-19-19. 2020

Penularan

Coronavirus adalah zoonosis (ditularkan antara hewan dan manusia), hewan yang merupakan sumber penularan COVID-19 masih belum jelas diketahui. Masa inkubasi infeksi rata-rata 1-14 hari. Konsentrasi virus pada sekret yang tinggi di hari-hari pertama pada orang yang terinfeksi menyebabkan resiko penularan yang tinggi, penularan dapat terjadi sampai 48 jam sebelum timbul gejala sampai 14 hari setelah ada gejala. Hasil studi epidemiologi dan virologi menunjukkan bahwa infeksi terutama ditularkan oleh orang yang bergejala (simptomatik) ke orang lain melalui droplet (partikel berisi air dengan diameter >5 sampai 10 μm).⁽²⁾

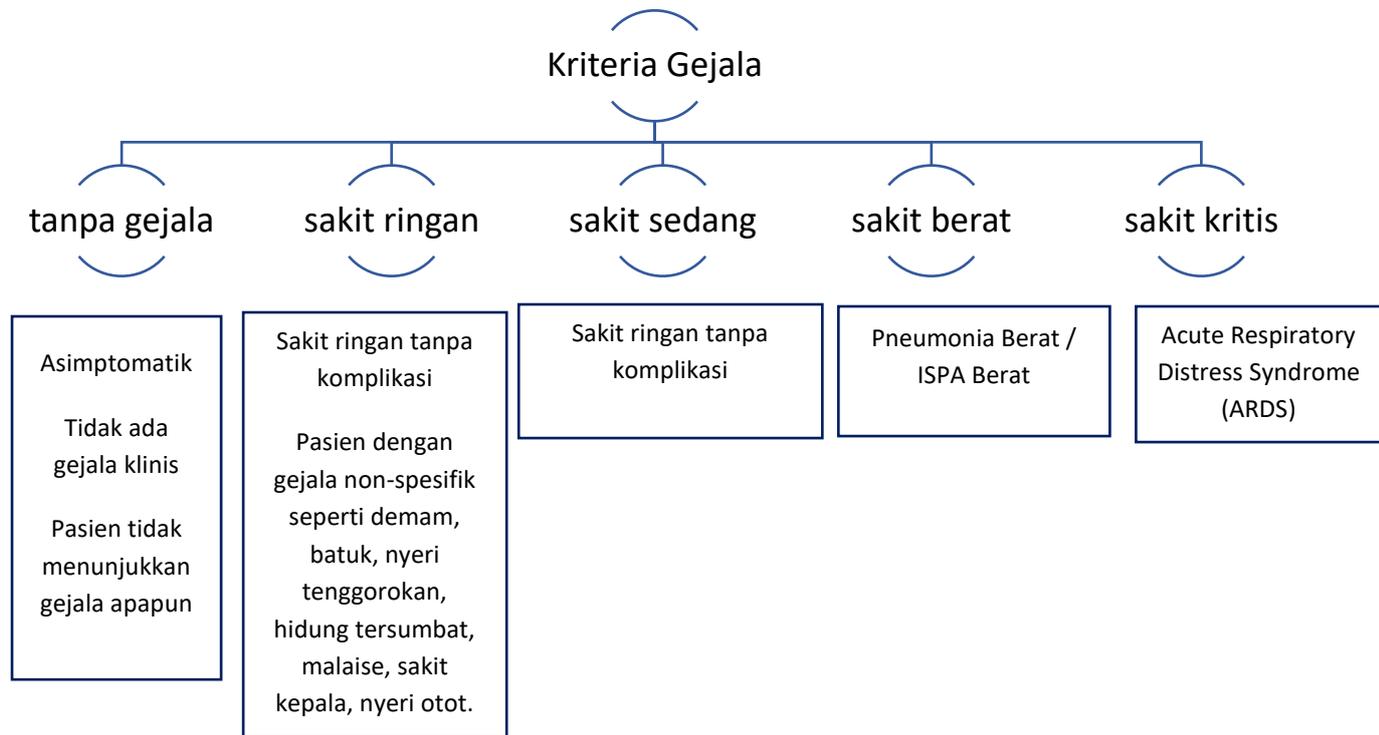
Manifestasi klinis

Gejala yang didapatkan bisa bersifat ringan dan muncul secara bertahap hingga gejala berat yang berakibat gagal napas dan kematian. Gejala yang paling umum pada COVID-19 adalah demam, rasa lelah, dan batuk kering. Gejala lain yang mungkin ada adalah: sakit tenggorokan, diare, hidung tersumbat, pilek, nyeri kepala, konjungtivitis, diare, hilang penciuman dan pembauan atau ruam kulit. Studi mengenai COVID-19 menunjukkan bahwa orang lanjut usia (lansia) dan orang dengan penyakit seperti tekanan darah tinggi, gangguan jantung dan paru, diabetes dan kanker berisiko lebih besar mengalami keparahan.⁽²⁾

Diagnosis

Metode deteksi molekuler/NAAT (Nucleic Acid Amplification Test) seperti pemeriksaan RT-PCR (Real Time-Polymerase Chain Reaction) merupakan metode diagnosis yang dianjurkan oleh WHO.⁽²⁾

Kriteria gejala klinis infeksi COVID-19-19



Gambar 2. Kriteria gejala klinis pada pasien COVID-19

Tatalaksana

Hingga saat ini belum terdapat pengobatan spesifik yang efektif untuk pencegahan dan mengobati COVID-19. Obat yang diberikan mempunyai tujuan mengatasi gejala dan suportif. Penelitian mengenai efektifitas obat masih terus dikerjakan dan vaksin juga masih dalam tahap penelitian melalui uji klinis. (2)

Tatalaksana pasien COVID-19 terbagi atas:

1. Tatalaksana Klinis Pasien terkonfirmasi COVID-19 Tanpa Gejala, Sakit Ringan Atau Sakit Sedang
2. Tatalaksana Pasien Terkonfirmasi COVID-19 yang Sakit Berat
3. Tatalaksana Pasien Terkonfirmasi COVID-19 Pada Kondisi Tertentu
4. Tatalaksana Pasien Terkonfirmasi COVID-19 yang Sakit Kritis

Berikut tata laksana klinis pasien terkonfirmasi COVID-19

1. Tatalaksana Klinis Pasien terkonfirmasi COVID-19 Tanpa Gejala, Sakit Ringan Atau Sakit Sedang

Tabel 1. Tatalaksana klinis terkonfirmasi COVID-19 tanpa gejala, sakit ringan, dan sakit sedang

Pasien terkonfirmasi tanpa gejala	Pasien terkonfirmasi sakit ringan	Pasien terkonfirmasi sakit sedang dan sakit ringan dengan penyulit
Tidak memerlukan rawat inap	Tidak memerlukan rawat inap	Rawat inap di RS
Isolasi selama 10 hari sejak pengambilan spesimen terkonfirmasi	Isolasi minimal selama 10 hari sejak gejala muncul ditambah 3 hari bebas gejala demam dan gangguan pernapasan. Obat penurun panas bila demam dapat diberikan	tatalaksana untuk pasien yang sakit sedang adalah pemberian terapi simptomatis untuk gejala yang ada dan fungsi pemantauan, dilaksanakan sampai gejala menghilang dan pasien memenuhi kriteria untuk dipulangkan dari Rumah Sakit

2. Tatalaksana Pasien Terkonfirmasi COVID-19 yang Sakit Berat

- Terapi pendukung (suportif) dini dan pemberian terapi suplementasi oksigen pada pasien ISPA berat dan pasien yang mengalami distress pernapasan, hipoksemia, atau syok.

3. Tatalaksana Pasien Terkonfirmasi COVID-19 Pada Kondisi Tertentu

3.1. Bila diperlukan dapat diberi antibiotik empirik berdasarkan kemungkinan etiologi pada kasus yang dicurigai mengalami sepsis (termasuk dalam pengawasan COVID-19 diberikan AB ini secepatnya (1 jam setelah dilakukan asesmen). Pengobatan antibiotik empirik berdasarkan pada etiologi yang memungkinkan (pneumonia komunitas, pneumonia nosokomial atau sepsis) Terapi empirik harus di de-ekskalasi apabila sudah didapatkan hasil pemeriksaan mikrobiologis dan penilaian klinis.

3.2. Tatalaksana pada pasien hamil, pemberian terapi suportif dan sesuai dengan kondisi kehamilannya. Hati-hati pemberian obat.

3.3. Penggunaan jangka panjang sistemik kortikosteroid dosis tinggi harus dihindari kecuali diindikasikan untuk alasan lain.

3.4. Perawatan pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19 yang berusia lanjut

- Perawatan memerlukan pendekatan multidisipliner antara dokter, perawat, petugas farmasi dan tenaga kesehatan yang lain dalam proses pengambilan keputusan mengingat masalah multi-morbiditas dan penurunan fungsional tubuh.
- fisiologis terkait umur dapat menurunkan fungsi intrinsik pasien seperti malnutrisi, penurunan fungsi kognitif dan gejala depresi. Kemungkinan adanya penggunaan n obat yang tidak tepat harus dilakukan untuk menghindari munculnya kejadian tidak diharapkan dan interaksi obat untuk pasien lanjut usia. Orang berusia lanjut memiliki resiko dapat mengalami polifarmasi,

3.5. Perawatan pada Pasien COVID-19 anak, belum ada terapi definitif untuk COVID-19. Obat antivirus dan hidrosiklorokuin harus mempertimbangkan efektivitas dan resiko.

4. Tatalaksana Pasien Terkonfirmasi COVID-19 yang Sakit Kritis

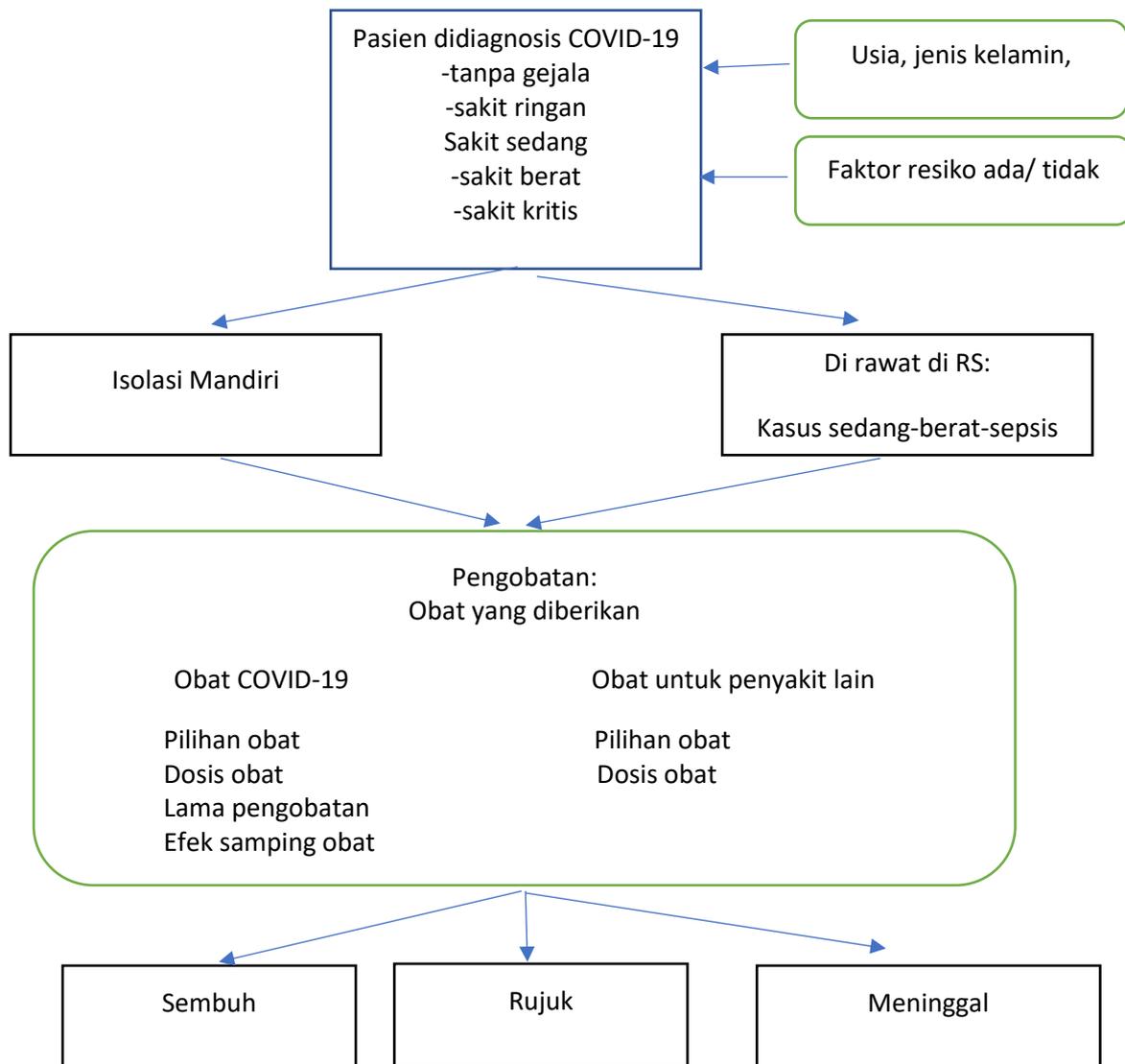
4.1. Manajemen Gagal Napas Hipoksemi dan Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Penilaian kondisi pasien perlunya menggunakan ventilasi mekanik, Oksigen nasal aliran tinggi (High-Flow Nasal Oxygen/HFNO) atau ventilasi non invasif (NIV).

4.2. Manajemen Syok Septik

Penilaian tanda syok sepsis dan melakukan resusitasi cairan serta obat- obat pendukung seperti vasopresor atau inotropik.(2)

Kerangka Teori



METODOLOGI

I. Metode penelitian

Penelitian menggunakan Case Report Form (CRF) berupa kuisioner elektronik yang akan diisi oleh dokter atau tenaga medis yang sudah dilatih. Pada 15 Rumah sakit rujukan COVID-19 di Indonesia periode pasien rawat inap bulan April- Juli 2020.

II. Kriteria Pasien.

Inklusi

- a. Pasien pasien yang dirawat di fasilitas rujukan rumah sakit COVID-19 periode April- Juli 2020,
- b. Terbukti menderita COVID-19 dengan metode PCR,
- c. Kedua jenis kelamin,
- d. Usia lebih dari 18 tahun
- e. Telah menjalani terapi COVID-19 sesuai dengan standard yang ada di rumah sakit, baik yang sampai selesai dan dinyatakan sembuh, maupun meninggal dalam perjalanan terapi, atau pun yang drop-out (dengan penjelasan kemungkinan sebab drop-out)

Ekklusi

- a. Data tidak lengkap

III. Tehnik pengambilan sample

- a. Pengambilan sampel dengan cara consecutive sampling

IV. Pengolahan Data:

Informasi yang dikumpulkan meliputi,

- a. Informasi demografik: umur, jenis kelamin, lokasi tempat tinggal pasien (kaupaten kota) , status perokok/tidak perokok/unknown, Tgl masuk RS.
- b. Informasi ko-morbid : Riwayat penyakit sekarang seperti diabetes, hipertensi, asma, penyakit jantung, penyakit keganasan/terapi keganasan dan lain lain (isian),
- c. Informasi diagnostik;

- i. Gejala klinik pada saat pasien masuk (demam, batuk, sesak, nyeri tenggorok, nyeri dada, gangguan pengecap, gangguan penghidu, gangguan pencernaan (mual, muntah, diare)) Yes/No/NA
 - ii. Pemeriksaan laboratorium darah Lengkap (Hb, L, E, Ht, Limfosit, Tr, LED, Hitung Jenis ratio neutrofile-limfosit) dilampirkan Nilai Normal Lab RS.
 - iii. Pemeriksaan laboratorium Kimia Darah: (Ur, Cr, SGOT, SGPT, LDH, CRP, elektrolit, PT, APTT, D Dimer), saturasi O₂-alat oxyplate
 - iv. Pemeriksaan radiografik (ro thorax: jantung-paru/ CT Scan)
 - v. Pemeriksaan EKG: interpretasi EKG (interval QTc dalam mmsec)
 - vi. Pemeriksaan Rapid Test (Neg/ reaktif/ NA), dan
 - vii. Pemeriksaan beban virus dengan PCR (tgl/bln/th).
- d. Informasi terapeutik :
- i. Jenis obat yang telah diberikan, dosis, jumlah dosis yang telah dikonsumsi [DDD]. Termasuk disini, obat obat antiviral, obat antibiotika, obat chloroquine, obat obat supportif seperti vitamin D, Vit C, obat herbal, obat simptomatik penurun panas, obat batuk, obat sesak dll.
 - ii. Terapeutik obat COVID-19 awal (nama obat, dosis, bentuk sediaan, cara pemberian, tanggal awal pemberian, tanggal akhir pemberian)
 - iii. Terapeutik co morbiditas awal (nama obat)
 - iv. Pemberian O₂ awal terapi (tidak/ nasal kanul oksigen/ Ventilator) tanggal pemberian- tgl selesai.
- e. Informasi keamanan obat:
- i. Efek samping obat yang dijumpai (efek pada QTc) setelah mendapat pengobatan standar dihentikan, tgl pemeriksaan EKG.
- f. Informasi perkembangan hasil terapi

- i. Pemeriksaan pada saat 3 hari – gejala klinik, lab rutin, radiografik, imunologik,
- ii. Pemeriksaan pada rentang hari ke 4-7 hasil terakhir – gejala klinik, lab rutin, radiografik, imunologik, PCR,
- iii. Pemeriksaan pada rentang hari ke 8- 14 hasil terakhir - klinik, lab rutin, radiografik, imunologik, PCR. Jika perlu diulangi pada hari ke 15-21 hari.
- iv. Pencatatan semua perkembangan/penurunan keadaan pasien sd hari ke 21.

g. outcome parameter

- i. Discharge dari RS dan Status discharge (sembuh/ dirujuk/ meninggal/ drop out) disertai tanggal dan alasannya rujuk dan dropout.
- ii. Sembuh dengan test lab PCR negative tanggal
- iii. Proses pengobatan: perburukan. Tingkat keparahan penyakit. (penggunaan oksigen/ penggunaan ventilator/ ruang perawatan)
- iv. Perbaikan parameter klinik komparasi antara OH-Choloroquine vs obat-obat lain

h. Analisis Data:

- i. Analisis descriptive untuk data dasar demografi, gejala klinis, laboratorium.
- ii. Analisis bivariate analisis efek terapi / analysis subgroup terhadap terapi yang diberikan
- iii. Analisis multivariate antara *outcome* [sembuh atau meninggal] dengan berbagai variable demografik, variable, diagnostik, variable terapeutik yang telah dikuantitatifkan baik dengan parameter kuantitatif maupun parameter skala [derajat 0 normal, 1derajat ringan, 2 derajat sedang, 3 derajat berat dan 4 derajat sangat berat).
- iv. Analisis keamanan obat untuk QTc interval, hasil terapi.

V. Etik Penelitian

- i. Perlu izin kelaikan etika (*ethical clearance*) dari tingkat RS atau nasional
- ii. Data adalah milik RS atau tim dokter rumah sakit, setiap publikasi harus atas persetujuan dari dan melibatkan mereka.

JADWAL PENELITIAN

No.	Kegiatan	Bulan-1	Bulan-2	Bulan-3	Bulan-4	Bulan-5	Bulan-6
1.	Persiapan Tim Peneliti (Penulisan proposal, Protokol Penelitian CRF)						
2.	Persiapan dengan RS Rujukan (Surat Permohonan Ijin Penelitian, Ethical clearance, dll.)						
3.	Pelaksanaan Penelitian						
4.	Analisis Data						
5.	Penulisan Laporan Penelitian dan Draft Publikasi						

PERSONALIA PENELITIAN

1. Ketua Peneliti
 - a. Nama lengkap : dr. Linggom Kurniaty, Sp.FK
 - b. Jenis Kelamin : Perempuan
 - c. NIP : 181518
 - d. Disiplin ilmu : Kedokteran Klinik
 - e. Pangkat/ Golongan: 3B
 - f. Jabatan fungsional/ struktural: Asisten Ahli
 - g. Fakultas/Prodi : Kedokteran
2. Anggota Peneliti
 - a. Nama lengkap : Dr.med., dr. Abraham Simatupang, MKes
 - b. Jenis Kelamin : Laki-Laki
 - c. NIP : 891318
 - d. Disiplin ilmu : Farmakologi
 - e. Pangkat/ Golongan: 3C
 - f. Jabatan fungsional/ struktural: Lektor
 - g. Fakultas/Prodi : Kedokteran
3. Anggota Peneliti
 - a. Nama lengkap : DR. dr. Mulyadi Djojoputro MS
 - b. Jenis Kelamin : L/P
 - c. NIP : 851232
 - d. Disiplin ilmu : Ilmu kedokteran dasar
 - e. Pangkat/ Golongan: 3C
 - f. Jabatan fungsional/ struktural: Lektor
 - g. Fakultas/Prodi : Kedokteran
4. Anggota Peneliti
 - a. Nama lengkap : Romauli Lumbantobing
 - b. Jenis Kelamin : Perempuan
 - c. NIP : 961418
 - d. Disiplin ilmu : Farmasi
 - e. Pangkat/ Golongan: Penata muda/IIIA
 - f. Jabatan fungsional/ struktural: Lektor
 - g. Fakultas/Prodi : Kedokteran

Target Publikasi

prosiding Jurnal Nasional terakreditasi

DAFTAR PUSTAKA

1. Khan Z, Karataş Y, Rahman H. Anti COVID-19-19 Drugs: Need for More Clinical Evidence and Global Action. *Adv Ther.* 2020;37(6):2575–9.
2. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Tentang Panduan Pencegahan dan Pengendalian COVID-19-19. 2020;2019. Available from: [https://COVID-1919.go.id/storage/app/media/Regulasi/KMK No. HK.01.07-MENKES-413-2020 ttg Pedoman Pencegahan dan Pengendalian COVID-19-19.pdf](https://COVID-1919.go.id/storage/app/media/Regulasi/KMK%20No.%20HK.01.07-MENKES-413-2020%20ttg%20Pedoman%20Pencegahan%20dan%20Pengendalian%20COVID-19-19.pdf)
3. Romani L, Tomino C, Puccetti P, Garaci E. Off-label therapy targeting pathogenic inflammation in COVID-19-19. *Cell Death Discov* [Internet]. 2020;6(1):4–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41420-020-0283-2>
4. Altay O, Mohammadi E, Lam S, Turkez H, Boren J, Nielsen J, et al. Current Status of COVID-19-19 Therapies and Drug Repositioning Applications. *iScience* [Internet]. 2020;23(7):101303. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101303>