

Medica Hospitalia

Journal of Clinical Medicine

Med Hosp 2020 Vol 7 (1A) Edisi Khusus Covid-19

Agustus 2020

www.medicahospitalia.rskariadi.co.id

Original Articles

Profil klinis dan penunjang pasien COVID-19 anak di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Analisis Rokok dan COVID-19 : Merokok Berkaitan dengan Peningkatan Risiko Derajat Keparahan dan Mortalitas Pasien COVID-19

COVID-19 : CRP and LDH as Predictor Disease Severity and Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients

Karakteristik dan Keluaran Pasien Diabetes dengan Infeksi COVID-19 di RS Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang (Tinjauan staf Endokrin Metabolik terhadap pasien periode Maret–Juli 2020)

Hubungan Pendidikan dengan Pengetahuan Petugas Kamar Jenazah tentang Infeksi COVID-19 pada Jenazah

Karakteristik Bayi Baru Lahir dari Ibu Terkait COVID-19

Efektivitas Terapi Metode Wim Hoff terhadap Respirasi, Denyut Jantung, dan SpO₂ Pada Pasien Covid – 19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

Case Report

Respiratory Parameter Has A Great Impact in Determining Sepsis Condition in COVID-19 Patients at Saiful Anwar Hospital Malang

Glioblastoma dengan *Deep Vein Thrombosis* pada pasien COVID-19 : Sebuah Laporan Kasus
Pencitraan X-Ray Toraks pada COVID-9 di RSUP Dr. Kariadi Semarang

How to Manage Corneal Perforation in patient with COVID-19

Silent Hypoxemia pada Penderita Covid-19 dengan Komorbid Diabetes Melitus
Seorang Anak *Probable Covid-19* dengan Keterlibatan Ginjal (Laporan kasus)

Review Articles

Manajemen Perioperatif pada Pasien COVID-19

Psychoneuroimmunology Aspects of COVID-19 Pandemic
Dasamuka COVID-19

Penyakit Stroke dan Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) : Sebuah Tinjauan Literatur Terkini
Current Potential Antiviral Agents for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Therapy

Efek Psikologi Pada Perawat yang Memberikan Asuhan Keperawatan Pada Pasien COVID-19:
Tinjauan Sistematis

Literatur Review : Dampak Gangguan Kesehatan Mental pada Petugas Kesehatan Selama Pandemi COVID-19

Review Sistematis Temuan Oftalmologi pada Pasien dengan COVID-19: Apa yang Harus Kita Ketahui?

Implikasi Manajemen Keperawatan dalam Penanganan Pasien *Corona Virus Disease 19 (Covid-19)*:
Literature Review

Covid-19 dan Koinfeksi Penyakit Parasit

Pemeriksaan Laboratorium pada Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Vitamin D dan Paparan Sinar Matahari untuk Mencegah COVID-19. Fakta atau mitos ?

Sistematis Review: Studi Kasus Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) pada Wanita Hamil

Obat Kumur *Povidone Iodine* untuk Mengurangi Risiko Penularan SARS-CoV-2 dalam Praktik Kedokteran Gigi

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pada Anak (Studi Literatur)

Encephalitis pada Infeksi Virus SARS-Cov-2





p-ISSN 2301-4369 e-ISSN 2685-7898

Advisory Board

dr. Agus Suryanto, Sp.PD-KP, MARS, MH / RSUP Dr. Kariadi
Dr. dr. Dodik Tugaworo Pramukarso, Sp.S(K) / RSUP Dr. Kariadi

Editor-in-chief

Dr. dr. Erwinanto, Sp. OG(K) / RSUP Dr. Kariadi

Jurnal Manager

dr. Maya Nuriya Widyasari, Sp.Rad (K) / RSUP Dr. Kariadi

Editors

Dr. dr. Mexitalia Setiawati Estiningtyas M, Sp.A (K) / RSUP Dr. Kariadi
Dr. dr. Antonius Gunawan Santoso, Sp.Rad(K) / RSUP Dr. Kariadi
Dr. dr. Eriawan Agung Nugroho, Sp.U / RSUP Dr. Kariadi
Dr. dr. Santosa, Sp.PD-KHOM / RSUP Dr. Kariadi
Dr. dr. Mohamad Sofyan Harahap, Sp.An, KNA / RSUP Dr. Kariadi
dr. Muyassaroh, Sp.THT-KL (K), M.Si.Med / RSUP Dr. Kariadi
dr. Niken Puruhita, M.Med.Sc, Sp.GK(K) / Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
dr. Aditya Kurnianto, SpS / RSUP Dr. Kariadi
Elyana Sri Sulistyowati, S.Kep.Ns, MARS / RSUP Dr. Kariadi
Arif Basuki Rahmat, S.Kep. Ns, MANP / RSUP Dr. Kariadi

Peer-Reviewers

Laksita Barbara, S.Kep.,Ns. Mnurs / Fakultas Kesehatan UPN Veteran Jakarta
dr. A. Susanto Nugroho, SpA(K) / Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSU Dr. Saiful Anwar Malang
dr. Bahrudin, Msi.Med, PhD, SpJP, FIHA / Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
dr. Sulistiyati Bayu Utami, Sp. JP, FIHA, PhD / Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
dr. Eko Sudarmo DP,SpPD, FINASIM / RSUD dr. Chasan Boeshoirie Ternate/ Fakultas Kedokteran Universitas Khairun Ternate
Dr. dr. Omega Mellyana, SpA(K) / KSM Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi
Dr. dr. I Gusti Lanang Sidiarta, SpA(K) / Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar, Bali
Dr. dr. Sudadi,SpAn, KNA, KAR / Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
Andi Baso Tombong, S. Kep. Ns, MANP / RSUD H. Andi Sulthan Daeng Radja Bulukumba Sulawesi Selatan
Dr. dr. Muchlis Achsan Uddi Sofro, SpPD, K-PTI / KSM Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi
dr. Indarwati Setyaningsih, Sp. S(K) / Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada/ KSM Saraf RSUP Dr Sardjito Jogjakarta
dr. Indra Wijaya, SpPD-KHOM / RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung
dr. Cindy Sadikin Sp.Rad (K) / Fakultas Kedokteran Universitas Surabaya
Dr. dr. Fifin Lutfia Rahmi, MS, Sp.M(K) / Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Prof. Dr. dr. Rifki Muslim, SpB, SpU / Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang
Prof. dr. Edi Dharmana, PhD, SpParK / Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
Ns. Wiwin Winarti, M.Epid., MN / Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta
Dr. dr. Suhartono, M.Kes. / Bagian Kesehatan Lingkungan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro
Dr. Judiono, MPS / Politeknik Kesehatan Kemenkes Bandung
Dr. dr. Agus Susanto Kosasih Sp.PK.MARS / RS Kanker Dharmas Pusat Kanker Nasional
Prof. Dr. Dyah Aryani Perwitasari., Ph.D., Apt / Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta
dr. Diatri Nari Ratih, M. Kes., Sp.KG(K), PhD / Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Gadjah Mada
dr. Yosep Ferdinand Rahmat Sugianto, Sp.KK, FINSVD, FAADV / KSM Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang
dr. Tyas Priyatini, Sp. OG(K) / Departemen Obsgin & Ginekologi RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta
drg. Dessy Rachmawati., M.Kes., Ph.D / Departemen Biomedik, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember
dr. Rohadi, Sp.BS,FICS / Departemen Bedah Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram
Dra. Ani Margawati, MKes, PhD / Ketua Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Dr. dr. Wijana, SpT.H.T.K.L(K).FICS / Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran
Ns. Furaida Khasanah, M.Kep / Poltekkes Kemenkes Yogyakarta
dr. Hari Peni Julianti, M.Kes (Epid), SpKFR, FISPH, FISCM / Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat-Kedokteran Pencegahan dan Prodi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang
dr. Sri Martuti,Sp.A(K), M.Kes / KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUD dr. Moewardi / Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret
Prof. Dr. dr. Winarto, DMM., SpMK., SpM(K) / Bagian Mikrobiologi Klinik dan Ilmu Kesehatan Mata Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
dr.Shinta Oktya Wardhani,Sp.PD-KHOM / Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang/RSU Dr. Saiful Anwar Malang
Dr. Sukmal Fahri, S.Pd, M.Kes / Poltekkes Kemenkes Jambi
dr. Agus Surono, Ph.D., M.Sc., Sp.THT-KL / Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta
dr. Mochamad Ali Sobirin, PhD, SpJP / Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Prof. dr. C Suharti, PhD, SpPD, KHOM, FINASIM / Sub bagian Hematologi Onkologi Medik Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran UNDIP
Kombes Pol Dr. dr. Sumy Hastry Purwanti,Sp.F / Instalansi Forensik Rumah Sakit Said Sukanto Jakarta
Lintang Dian Saraswati, SKM, M.Epid / Bagian Epidemiologi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro
Dr. dr. Sotianingsih, SpPK / RSUD Raden Mattaher Jambi

Secretary

Aziz Alfariy, S.Hum

Treasurer

Kusmanto, S.Kom

Alamat Redaksi & Sirkulasi

Bagian Diklit RSUP Dr. Kariadi

Jl. Dr. Sutomo No. 16 -18 Semarang

Website E-Journal: www.medicahospitalia.rskariadi.co.id

Email: medicahospitalia@rskariadi.co.id atau medica.hospitalia@yahoo.com



Original Articles

130 Profil Klinis, Laboratorium, Radiologis dan Luaran Pasien COVID-19 pada Anak di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Moh Syarifil Anam¹, Wistiani², Riza Sahyuni², Maria Magdalena Diah Endang Apriani Harry Hapsari²

¹Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang

²KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang

Tidak didapatkan perbedaan karakteristik riwayat epidemiologis, gejala dan tanda klinis, laboratorium, foto rontgen toraks serta luaran antar kelompok pasien COVID-19 positif dan negatif.

137 Hubungan Merokok dengan Derajat Keparahan dan Mortalitas Pasien COVID-19 Rawat Inap di RS Saiful Anwar Malang

Aditya Sri Listyoko, Susanthi Djalaksana, Triwahju Astuti
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Merokok berkaitan dengan risiko COVID berkembang ke derajat berat serta mortalitas pada pasien COVID-19 yang dilakukan rawat inap.

144 COVID-19 : Correlation Between CRP and LDH to Disease Severity and Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients

Rizal Muldani Tjahyadi, Triwahju Astuti, Aditya Sri Listyoko
Lab/SMF Pulmologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

In our retrospective cohort study demonstrated LDH and CRP can be a crucial indicator to predict severity and mortality for hospitalized COVID-19 patients and LDH may usefull test for predict early identification of patients who become respiratory failure or ARDS.

150 Karakteristik dan Keluaran Pasien COVID-19 dengan DM di RS Umum Pusat Dr. Kariadi (Tinjauan pasien periode Maret–Juli 2020)

Tania Tedjo Minuljo¹, Yohana Prima Ceria Anindita¹, Heri Nugroho Hario Seno¹, Tjokorda Gde Dalem Pemyun¹, Muchlis Achsan Udji Sofro²

¹Divisi Endokrin Metabolik, KSM Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi/ Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Divisi Tropik Infeksi, KSM Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi/ Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Mortalitas dan morbiditas COVID-19 sangat tinggi pada DM. Hampir seluruh pasien mengalami gangguan koagulasi dan inflamasi akut.

159 Hubungan Tingkat Pendidikan dan Pelatihan dengan Tingkat Pengetahuan Petugas Kamar Jenazah tentang COVID-19 pada Jenazah

Raja Al Fath Widya Iswara
Bagian Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal Fakultas Kedokteran Universitas Halu Oleo Kendari

Terdapat hubungan tingkat pendidikan dan pelatihan dengan tingkat pengetahuan petugas kamar jenazah tentang COVID-19 pada jenazah.

166 Karakteristik Bayi Baru Lahir dari Ibu Terkait COVID-19 di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Adhie Nur Radityo, Arsita Eka Rini, Moh Syarifil Anam, Gatot Irawan Sarosa
KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi/ Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Tidak didapatkan perbedaan karakteristik usia kehamilan, berat lahir, cara persalinan dan usia ibu. Terdapat perbedaan karakteristik jenis kelamin dan jenis minum yang diberikan pada kedua kelompok penelitian.

171 Efektivitas Terapi Metode Wim Hoff terhadap Respirasi, Denyut Jantung, dan SpO₂ pada Pasien Covid-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

Moh Syaifulloh, Mujib Akhis Susanto, Minidian Fasitasari, Muhammad Aziz, Saras Pudjowati, Muhammad Fatah Yasin, Rochady Setianto
Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

Metode Wim Hoff mampu menstabilkan pola nafas dan SpO₂, akan tetapi tidak untuk denyut jantung.

Case Report

176 Respiratory Parameter Has A Great Impact in Determining Sepsis Condition in COVID-19 Patients at Saiful Anwar Hospital Malang: Case Report

Caesar Ensang Timuda, Ungky Agus Setyawan, Susanthy Djajalaksana
Pulmonology and Respiratory Medicine Department, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya / Saiful Anwar General Hospital

There is an increased respiratory parameter in SOFA Score in these patients. Therefore, respiratory parameter of the SOFA score has a great impact in determining sepsis condition among confirmed COVID-19 patients.

181 Glioblastoma dengan Deep Vein Thrombosis pada pasien COVID-19: Sebuah Laporan Kasus

Dodik Tugasworo¹, Aditya Kurnianto¹, Retnaningsih¹, Yovita Andhitara¹, Rahmi Ardhini¹, Dody Priambada², Daynuri³, Jethro Budiman³

¹Departemen Neurologi, RSUP Dr. Kariadi, Semarang

²Departemen Bedah Saraf, RSUP Dr. Kariadi, Semarang

³Program Studi Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Peningkatan risiko DVT pada pasien dengan glioblastoma dan infeksi COVID-19 disebabkan hiperkoagulabilitas dan koagulopati akibat sel tumor dan virus SARS-CoV-2.

189 Evaluasi dengan High Resolution Computed Tomography (HRCT) Setelah Infeksi Covid-19: Laporan Kasus di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang

Bambang Satoto, Maya Nuriya Widyasari, Apriansah
KSM Radiologi RSUP Dr. Kariadi/ Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Evaluasi *sequele* dengan pemeriksaan HRCT yang dilakukan 2 bulan pasca penyembuhan menunjukkan gambaran paru-paru yang normal, tidak ada infiltrat maupun fibrosis pada kedua pasien tersebut.

Review Articles

195 Manajemen Perforasi Kornea pada Pasien Covid-19

Ferdian Yanuar, Hera Dwi Novita, Herwindo Dicky
Departemen Optamologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya/ RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Laporan kasus ini menunjukkan manajemen perforasi kornea pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dilakukan sesuai alur khusus termasuk pada pemeriksaan fisik dan penunjang, penegakkan diagnosis oftalmologi dan COVID-19, prosedur pembedahan dan perawatan pasca operasi.

203 Laporan Kasus Silent Hypoxemia pada Penderita COVID-19 dengan Komorbid Diabetes Melitus

Muncieto Andreas, Muhammad Ali Romansyah, Reski Anugrah Zuandra
Rumah Sakit Hermina Grand Wisata

Silent hypoxemia pada penderita COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus menunjukkan kondisi hiperkoagulasi yang sulit ditangani.

207 Seorang Anak Perempuan Probable Covid-19 dengan Keterlibatan Ginjal (Laporan Kasus)

Omega Mellyana¹, Nur Latifah², Gavril Pinasthika², Marcella Trixie², Frederika Mardiana³, Moh Syarifil Anam⁴, Riza Sahyuni⁴, Wistiani⁵

¹Divisi Nefrologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi

²Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

³Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

⁴Divisi Respirologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi

⁵Divisi Alergi Imunologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi

Telah dilaporkan seorang anak perempuan 14 tahun 5 bulan yang meninggal karena *Probable Covid-19*. Di tengah pandemi Covid-19 ini seorang dokter perlu meningkatkan kewaspadaan yang tinggi terhadap infeksi virus atau bakteri lain untuk memperbaiki tata laksana dan luaran pada penderita.

214 Manajemen Perioperatif pada Pasien COVID-19

Widya Istanto, Erik Maruli Tua
Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Pada kasus yang memerlukan tindakan pembedahan, ahli anestesi berperan dalam penilaian pasien COVID-19 pre-operasi, intraoperasi, dan pascaoperasi.

226 Psychoneuroimmunology Aspects of COVID-19 Pandemic

Yuliana
Department of Anatomy, Medical Faculty, Universitas Udayana

Comprehensive understanding of psychoneuroimmunology perspective will aid in promoting post-pandemic public mental health in order to handle COVID-19 properly and minimize socio-economic impacts.

231 Dasamuka Covid-19

Flora Ramona Sigit Prakoeswa
*Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta
Program Doktorat Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga*

Pemahaman mengenai karakteristik, patogenesis, dan identifikasi gejala awal dapat membantu meminimalisir transmisi dan komplikasi dari COVID-19.

241 Penyakit Stroke dan Infeksi Corona Virus Disease 2019 (COVID-19): Sebuah Tinjauan Literatur

Aditya Kurnianto¹, Dodik Tugasworo¹, Retnaningsih¹, Yovita Andhitara¹, Rahmi Ardhini¹, Fatiha Sri Utami Tamad², Locoporta Agung², Jethro Budiman²

¹Departemen Neurologi, RSUP Dr. Kariadi Semarang

²Program Studi Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Vasokonstriksi serebral, peradangan saraf, stres oksidatif, dan trombogenesis dapat berkontribusi terhadap patofisiologi stroke selama infeksi COVID-19. Protokol perawatan di rumah sakit harus dimodifikasi untuk memberikan perawatan individual yang lebih baik untuk pasien stroke disertai COVID-19 dan keamanan bagi tenaga kesehatan.

249 Current Potential Antiviral Agents for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Therapy

Prayogi Kramy
Medical Faculty of Palangka Raya University, Central Kalimantan, Indonesia

Without specific management found for COVID-19, preventive and protective measures have become the best option. The existence of potential drugs that could become COVID-19 therapy raises the probability of finding specific therapies.

253 Kondisi Psikologis Perawat yang Memberikan Asuhan Keperawatan pada Pasien COVID-19: Tinjauan Narasi

Teguh Santoso¹, Dwi Agustiana Sari¹, Junait², Anna Jumatul Laely²

¹Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Guna Bangsa Yogyakarta

²Komite Keperawatan RSUP Dr. Kariadi Semarang

Memberikan perawatan kepada pasien dengan COVID-19 dapat menimbulkan gangguan psikologi pada perawat.

261 Literatur Review : Dampak Gangguan Kesehatan Mental pada Petugas Kesehatan Selama Pandemi Coronavirus Disease 2019

Bela Novita Amaris Susanto
Jurusan Keperawatan, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Yatsi Tangerang

Penting untuk memperhatikan kesehatan mental petugas kesehatan selama pandemi COVID-19, diperlukan sumber daya, perencanaan dan tindakan yang serius untuk mengatasi masalah ini.

271 Review Sistematis Temuan Oftalmologi pada Pasien dengan COVID-19: Apa yang Harus Kita Ketahui?

Amalia Dwi Ariska¹, Trining Poernomo²

¹Klinik Medika Utama Semarang

²Bagian Ilmu Kesehatan Mata Rumah Sakit Bhakti Wira Tamtama Semarang

Dapat disimpulkan bahwa manifestasi okular pada pasien COVID-19 mungkin saja terjadi, dan hubungannya dengan manifestasi sistemik sangat bervariasi. Untuk terapi perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, dan banyak faktor yang menyebabkan hasil PCR swab konjungtiva tidak sesuai dengan klinis pasien. Sehingga diharapkan agar setiap tenaga kesehatan untuk selalu waspada dan mengambil tindakan pencegahan yang memadai terlepas dari ada atau tidaknya manifestasi okular.

288 Implikasi Manajemen Keperawatan dalam Penanganan Pasien Corona Virus Disease-19 (Covid-19): Literatur Review

Junia Tri Astuti, Suyanto
Jurusan Keperawatan Politeknik Kesehatan Kemenkes Surakarta

Keterlibatan manajemen keperawatan dalam penatalaksanaan pasien Covid-19 antara lain; Pelatihan bagi perawat dan pasien, pengelolaan ketenagaan dan sarana serta aspek psikologis perawat.

298 Covid-19 dan Koinfeksi Penyakit Parasit

Reqqi First Trasia
Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sultan Ageng Tirtayasa

Pada kasus Covid-19 yang diikuti dengan koinfeksi malaria menunjukkan keparahan manifestasi klinis akibat peningkatan respon inflamasi. Diduga bahwa respon imun hospes terhadap cacing akan memberikan dampak klinis yang lebih berat pada kasus Covid-19.

304 Pemeriksaan Laboratorium pada Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Yusra, Natasha Pangestu
Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Pemeriksaan laboratorium berperan penting dalam manajemen pasien COVID-19 mulai dari penapisan sampai dengan surveilans. Oleh karena itu, studi literatur ini akan membahas tentang pemeriksaan laboratorium pada COVID-19.

320 Vitamin D dan Paparan Sinar Matahari untuk Mencegah COVID-19 : Fakta atau Mitos ?

Maria Mexitalia, Martvera Susilawati, Rina Pratiwi, JC Susanto
KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi/Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Vitamin D yang diaktifkan oleh paparan sinar matahari sangat bermanfaat sebagai proteksi berbagai penyakit termasuk juga pada COVID-19, walaupun efektifitasnya masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

329 Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) pada Wanita Hamil dan Bayi: Sebuah Tinjauan Literatur

Martina Kurnia Rohmah¹, Arif Rahman Nurdianto²
¹STIKES Rumah Sakit Anwar Medika Sidoarjo
²Puskesmas Trosobo, Sidoarjo

Berdasarkan studi yang komprehensif, COVID-19 pada ibu hamil sejauh ini masih cukup terkendali. Namun demikian perlu adanya tes yang menyeluruh sebab setiap individu memiliki kondisi yang berbeda satu dengan lainnya.

337 Obat Kumur Povidone Iodine sebagai Tindakan Pra-Prosedural untuk Mengurangi Risiko Penularan SARS-CoV-2 dalam Praktik Kedokteran Gigi

Latifah Fitriani Rakhman
Departemen Ilmu Kedokteran Gigi Komunitas, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia

PVP-I dapat diberikan sebagai upaya pra-prosedural tindakan perawatan gigi yaitu meminta pasien berkumur dengan 1,0% PVP-I 10 ml selama 30 detik sebelum perawatan gigi dimulai. PVP-I telah terbukti sebagai terapi yang aman digunakan sebagai obat kumur.

344 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pada Anak (Studi Literatur)

Dimas Tri Anantyo², Ayu Anggraini Kusumaningrum¹, Arsita Eka Rini², Adhie Nur Radityo², Kamilah Budhi Rahardjani², Gatot Irawan Sarosa²

¹Rumah Sakit Nasional Diponegoro

²Divisi Perinatologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Kejadian COVID-19 lebih rendah, manifestasi klinis lebih ringan dan prognosis lebih baik pada anak dibandingkan dengan orang dewasa.

361 Ensefalitis pada Infeksi Corona Virus Disease 2019 (COVID-19): Sebuah Tinjauan Literatur

DRetnaningsih¹, Aditya Kurnianto¹, Dodik Tugasworo¹, Yovita Andhitara¹, Rahmi Ardhini¹, Hari Wahono Satrioaji², Jethro Budiman²

¹Departemen Neurologi, RSUP Dr. Kariadi Semarang

²Program Studi Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Diagnosis ensefalitis COVID-19 dapat ditegakkan dengan anamnesis; pemeriksaan fisik; dan pemeriksaan penunjang berupa laboratorium darah, CT scan kepala, MRI serebral, EEG, analisa cairan serebrospinal, dan pemeriksaan PCR SARS-CoV-2 dari cairan serebrospinal.



Editorial

Selamat bergabung kembali dengan Jurnal Kedokteran Medica Hospitalia. Kali ini dalam edisi khusus berkaitan dengan pandemi Covid-19, dengan materi yang seluruhnya terkait dengan Covid-19.

Pandemi ini mengubah banyak hal, termasuk kemungkinan kebersamaan dan interaksi antar manusia bila dibandingkan kondisi sebelum Februari 2020. Pada satu sisi, terdapat kekhawatiran tentang penyebaran virus yang begitu cepat, pada sisi yang lain memacu sifat dasar manusia untuk bertahan dan bahu membahu untuk menemukan solusi yang tepat untuk mengatasi masalah yang dihadapi. Fenomena yang sangat bermakna dalam perubahan global di seluruh dunia yang mengharuskan setiap manusia mengikuti pola dan kebiasaan yang baru.

Pada edisi ini, terdapat artikel-artikel yang inovatif, meskipun dalam kondisi baru yang serba terbatas, namun demikian tidak menyurutkan semangat penelitian dan jiwa menulis. Sebagai insan akademisi sekaligus sebagai praktisi klinik, keterbatasan berupa ancaman dalam kesehatan dan berkurangnya jumlah pasien bukan suatu yang dapat menumpulkan kemampuan berkarya. Penelitian justru semakin banyak dan berkualitas, baik yang berupa laporan kasus, telaah artikel maupun penelitian asli. Semuanya ditujukan untuk membangun kejayaan umat manusia melalui ilmu pengetahuan.

Pembaharuan dalam proses pengelolaan artikel dalam jurnal ini juga mengalami perbaikan. Hal ini diharapkan lebih memacu proses pembelajaran, pendidikan, dan jejaring antar peneliti, sekaligus memperluas kesempatan untuk mendukung publikasi ilmiah.

Pada kesempatan ini pula, perasaan duka yang mendalam juga disampaikan kepada setiap keluarga yang mengalami kehilangan orang-orang yang dikasihi akibat pandemi ini. Demikian pula, perasaan bangga ditujukan kepada setiap orang yang sudah dan selalu setia menjadi pegawai terdepan dalam perjuangan melawan kondisi global ini.

Tetaplah berkarya.

Editor



Original Article

Profil Klinis, Laboratorium, Radiologis dan Luaran Pasien COVID-19 pada Anak di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Moh Syarofil Anam¹, Wistiani², Riza Sahyuni², Maria Magdalena Diah Endang Apriani
Harry Hapsari²

¹Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang

²KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.459>

Diajukan: 29 Juni 2020

Diterima: 21 Juli 2020

Afiliasi Penulis:

Bagian Ilmu Kesehatan Anak,
Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro,
Semarang

Korespondensi Penulis:

Moh Syarofil Anam
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:

msanam77@yahoo.com

Latar belakang : Kasus COVID-19 pada anak menunjukkan karakteristik klinis yang bervariasi, meskipun umumnya ringan dapat menjadi sumber penularan dan mempunyai dampak terhadap kesehatan secara umum. Penelitian ini bertujuan untuk melaporkan karakteristik klinis, laboratorium, gambaran radiologis dan luaran pasien COVID-19 pada anak di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Metode : Penelitian retrospektif, dengan data dari rekam medis pasien terduga COVID-19 di RSUP dr Kariadi Semarang pada periode Maret – April 2020. Kriteria inklusi pasien usia 0-18 tahun terduga COVID dirawat di rumah sakit, dan dilakukan pemeriksaan PCR dengan spesimen swab. Data yang dikumpulkan adalah demografi, manifestasi klinis, laboratorium, gambaran radiologis, penyakit komorbid, dan luaran. Analisis data menggunakan *SPPS for Window 12.0 version*.

Hasil : Enam puluh satu pasien yang terduga COVID, 41 kasus dilakukan analisis dengan temuan hasil positif pada 5 (12%) kasus, laki-laki 22 (53,7%) dan perempuan 19 (46,3%) dengan median usia 36 bulan (rentang 3–214 bulan), gejala utama batuk 38 (92,7%), demam 37 (90,2%), dan ronkhi 25 (61%). Pada kelompok kasus COVID positif batuk dijumpai pada 5/5 pasien, demam 3/5 pasien, ronkhi 2/5 pasien. Seluruh pasien dari kelompok COVID positif pulang perbaikan, dan 4 kasus dari kelompok COVID negatif meninggal. Kadar leukosit dan limfosit kelompok COVID positif dan negatif berturut-turut dengan nilai signifikansi p 0,62 dan p 0,72, gambaran radiologis antar kelompok p 0,56.

Simpulan : Tidak didapatkan perbedaan karakteristik riwayat epidemiologis, gejala dan tanda klinis, laboratorium, foto rontgen toraks serta luaran antar kelompok pasien COVID-19 positif dan negatif.

Keywords : Profil klinis, riwayat epidemiologis, luaran, COVID-19 pada anak

Clinical profile, laboratory, radiologic and outcome of COVID-19 in children in Kariadi hospital

Abstract

Background : Cases of COVID-19 in children showed varying clinical characteristics, although generally mild and can be a source of transmission and had an impact on general health. The objectives of this study was to report the clinical characteristics, laboratory, chest X-ray images and outcomes of COVID-19 in children patients at Dr. Kariadi General Hospital Semarang.

Methods : Retrospective study from medical records of suspected COVID-19 children's in Kariadi Hospital Semarang from March to April 2020. Inclusion criteria were age between 0-18 years old, suspected with COVID, admitted in hospital, and having PCR-swab results. Demographic, clinical manifestations, laboratory findings, radiologic findings, comorbidities, and prognosis have been obtained from these medical records. Data analysis using SPSS for window 12.0 version .

Results : From 61 suspected patients with COVID-19, 41 cases have been analyzed, positive findings in 5 cases (12%), 22 boys (53.7%), girls (46.3%) with age median 36 months (range between 3–214 months), 38 cases with cough as chief complaint (92.7%), and 37 cases with fever (90.2%). In positive COVID-19 group, cough has been seen in 5/5 patients, fever in 3/5 patients, crackles in 2/5 patients. All of patients in positive COVID group discharged from hospital with clinical improvement and 4 cases from negative COVID group have passed away. Leukocyte and lymphocyte level in positive and negative group were statistically significant with $p = 0.62$ and $p = 0.72$. Radiologic findings in both group were statistically $p = 0.56$.

Conclusion : There is no difference among characteristics of epidemiologic history, sign and symptoms, laboratory and radiology findings, and prognosis between positive and negative COVID groups.

Keywords : Clinical profile, epidemiologic history, prognosis, COVID-19 in children

PENDAHULUAN

COVID-19 telah ditetapkan menjadi pandemi oleh WHO dengan jumlah pasien terinfeksi 3,5 juta kasus dan menyebabkan kematian pada 250.000 pasien per tanggal 7 Mei 2020.¹ Jumlah kasus anak yang terinfeksi COVID-19 bervariasi pada masing-masing negara, di Amerika proporsi kasus anak sebesar 1,7%, sedangkan di China menurut laporan Wu *et al.* (2020) pada kelompok rentang usia 10–19 tahun terdapat 549/72.314 (1%) kasus, sedangkan kelompok usia <10 tahun sebanyak 416/72.314 (0,9%) kasus dan menjadikan anak merupakan kelompok dengan angka kejadian COVID-19 paling rendah.³ Jumlah pasien anak yang terinfeksi COVID-19 di Indonesia menurut Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) sampai awal Mei 2020 tercatat sebanyak 167 anak terkonfirmasi COVID-19, sedangkan di Jawa Tengah berdasarkan laporan dokter spesialis anak tercatat sebanyak 30 kasus terkonfirmasi positif pada anak (data tidak dipublikasikan). Manifestasi COVID-19 pada anak umumnya ringan, dengan angka *case fatality rate* yang rendah, dengan gambaran klinis, laboratorium dan radiologis yang bervariasi. Manifestasi klinis pasien COVID-19 pada anak adalah demam (60%), batuk (65%), diare (15%), pilek (15%), nyeri tenggorokan (5%), *fatigue* (5%), muntah (10%), dan napas cepat (10%),⁴ dengan spektrum klinis yang bervariasi mulai dari asimtomatis sampai dengan kasus kritis dengan distribusi sebagai berikut: asimtomatis (4,4%), Ringan (50,9%), Sedang (38,8%), Berat (5,2%), dan kasus kritis (0,6%).⁵ Meskipun kelompok usia anak menunjukkan angka kejadian yang rendah dengan kemungkinan kasus kritis yang kecil,

kelompok usia ini perlu mendapatkan perhatian khusus mengingat potensi sebagai sumber penularan dan dampak jangka panjang terhadap pertumbuhan dan perkembangan, terutama jika terjadi pada kelompok usia anak dibawah 5 tahun. Tujuan penelitian ini adalah melaporkan karakteristik klinis pasien-pasien anak yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi yang dicurigai infeksi COVID-19 pada anak.

METODE

Penelitian retrospektif menggunakan data sekunder data rekam medik pasien terduga COVID usia 0–18 tahun di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada periode Maret 2020–April 2020. Kriteria inklusi adalah anak yang terduga COVID-19 (Orang Dalam Pemantauan (ODP) dan Pasien Dalam Pengawasan (PDP)) berdasarkan kriteria Kementerian Kesehatan RI 2020, menjalani rawat inap dan telah dilakukan pemeriksaan spesimen swab nasal dan nasofaring menggunakan RT-PCR sesuai dengan standar yang telah ditetapkan. Data yang dikumpulkan adalah usia, jenis kelamin, status gizi (ditentukan dengan menggunakan *Z-Score*, pada anak usia <5 tahun menggunakan berat badan menurut tinggi badan, pada anak >5 tahun menggunakan indeks massa tubuh), riwayat epidemiologis (kontak dengan pasien dewasa terduga COVID-19 baik ODP, PDP maupun COVID-19 positif, dan atau perjalanan atau tinggal di daerah terjangkit yaitu daerah zona merah menurut Kemenkes), gejala klinis, laboratorium (darah rutin, netrofil, limfosit, angka netrofil absolut, angka limfosit absolut), gambaran foto rontgen toraks, kategori klinis dan penyakit penyerta

selain ISPA atau pneumonia (*comorbid*). Pemeriksaan laboratorium dan foto rontgen dilakukan menggunakan alat dan protokol yang sama untuk seluruh pasien. Luaran pasien dikategorikan pulang dengan perbaikan dan meninggal. Secara klinis, pasien dikategorikan ringan apabila hanya ISPA tanpa disertai dengan pneumonia; sedang apabila disertai dengan pneumonia dan tidak membutuhkan oksigen; berat apabila pneumonia dan membutuhkan oksigen; dan kasus kritis apabila terdapat salah satu kondisi berikut ini: ARDS, sepsis atau syok septik. Pasien dikeluarkan dari penelitian jika data tidak lengkap. Data yang terkumpul dianalisis menggunakan *SPSS for window 12.0 version*.

HASIL

Selama periode penelitian terdapat 61 pasien yang dicurigai COVID-19 dan 41 pasien memiliki data lengkap sehingga dapat dianalisis, terdiri dari 22 laki-laki (53,7%) dan 19 perempuan (46,3%) dengan median usia 36 bulan (rentang usia 3–214 bulan). Enam belas pasien tidak memenuhi kriteria inklusi, 10 pasien tidak ada indikasi rawat inap dan tidak dilakukan pemeriksaan penunjang, 6 pasien tidak masuk kriteria terduga COVID-19, 1 pasien data tidak lengkap, 3 pasien menunggu hasil pemeriksaan *swab* dan masih menjalani perawatan. Terdapat 5 dari 41 pasien (12%) terkonfirmasi positif.

Gejala dan tanda klinis yang paling sering dijumpai pada pasien terduga COVID-19 adalah batuk 92,7%, demam 90,2%, dan ronchi 61%. Gambaran foto rontgen sebagian besar menunjukkan bronkopneumonia dengan gambaran infiltrat bilateral pada 21/41 pasien terduga COVID-19 dan 3/5 pasien COVID-19 positif (Tabel 2).

Diagnosis utama pasien terduga COVID-19 adalah pneumonia 29 (70,7%). Penyakit komorbid paling sering ditemukan pada pasien terduga COVID-19 adalah penyakit-penyakit infeksi lain (*Cytomegalovirus*, *Dengue*) yang ditemukan pada 12/41 kasus, penyakit kongenital/endokrinologi/nutrisi (kelainan bawaan, sindroma *down*, gizi buruk) ditemukan pada 12/41 kasus, penyakit neurologis (*Cerebral palsy* (CP), Epilepsi, Kejang, Hidrosefalus) ditemukan pada 11/41 kasus, penyakit hematologi (leukemia, histiositosis) pada 8/41 kasus, dan penyakit lainnya. Komplikasi pada pasien terduga COVID-19 ditemukan pada 6 kasus dengan diagnosis gagal napas 4 pasien dan sepsis 2 pasien. Komorbid utama pada pasien COVID-19 positif adalah penyakit neurologis pada 3 kasus yaitu CP, kejang dan epilepsi, 2 pasien dengan kelainan bawaan *labiognatopalatoschizis* dan hidrosefalus, 1 pasien dengan komorbid hiperleukositosis dan satu pasien dengan komorbid dengue. Kategori klinis pasien COVID-19 positif menunjukkan 2 pasien dengan kasus ringan, 2 pasien dengan kasus sedang dan 1 pasien dengan kasus kritis yaitu disertai dengan *acute respiratory distress syndrome*

(ARDS). Berdasarkan luaran didapatkan 4 pasien meninggal dan 37 pasien pulang dengan perbaikan, sedangkan dari kelompok COVID-19 positif semuanya pulang dengan perbaikan.

Tidak terdapat perbedaan bermakna parameter usia, jenis kelamin, status gizi, riwayat epidemiologis, gejala dan tanda klinis, hasil laboratorium, gambaran foto rontgen, penyakit komorbid dan luaran klinis antara pasien COVID-19 positif dan negatif.

PEMBAHASAN

Morbiditas COVID-19 pada anak tidak sebesar dewasa dan menunjukkan penyakit yang ringan, meskipun begitu perlu menjadi perhatian karena berpotensi menjadi sumber penularan dan berpengaruh terhadap kesehatan secara umum. Pasien anak yang terdiagnosis COVID-19 pada penelitian ini dilaporkan sebesar 12% dari pasien yang terduga COVID-19, dengan distribusi laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan, seperti penelitian di China.⁵ Perbedaan terjadi karena penelitian ini hanya melaporkan pasien yang dirawat di rumah sakit Kariadi, sedangkan penelitian sebelumnya subyek dari komunitas dan rumah sakit.

Sebagian besar pasien terduga COVID-19 maupun yang terkonfirmasi COVID-19 pada penelitian ini tidak memiliki riwayat epidemiologis yang jelas, hanya sebagian kecil pasien dari kelompok COVID-19 positif yang kontak dengan pasien terduga COVID-19 yang umumnya adalah orangtua atau keluarga dekat, dan tidak ada pasien yang tercatat memiliki kontak dengan pasien terkonfirmasi COVID-19. Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa sebagian besar anak memiliki kontak dengan pasien yang terkonfirmasi dan tinggal di daerah terjangkau.⁶ Kriteria daerah terjangkau di Indonesia menjadi sulit untuk ditetapkan mengingat temuan kasus masih sedikit, sehingga pada kondisi ini sulit untuk menentukan kriteria epidemiologis yang kuat pada anak yang terduga COVID-19.

Manifestasi klinis pada anak yang terkonfirmasi COVID-19 tidak khas, menyerupai penyakit saluran pernapasan lain yang memang sering terjadi pada usia anak. Temuan gejala klinis yang paling penting adalah batuk dan demam, sedangkan sesak napas dan gejala tersebut tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antara pasien yang positif dan negatif, serupa dengan temuan yang dilaporkan oleh Xia *et al* (2020) di China.^{7,8} Tanda klinis yang ditemukan seperti ronki, retraksi dan nafas cepat juga tidak khas dan tidak berbeda secara bermakna antara dua kelompok. Hasil laboratorium yang ditemukan pada anak tidak menunjukkan karakteristik khas seperti pasien dewasa, leukopenia dan limfopenia tidak memiliki nilai diagnostik (*diagnostic value*) yang bermakna pada anak dan tidak menunjukkan prognosis seperti pasien dewasa.⁹ Hal yang sama juga

TABEL 1
Karakteristik dasar pasien COVID-19 pada anak

Parameter		Kasus total n= 41	Kasus konfirmasi n=5	Kasus tidak terkonfirmasi n= 36
Data demografi				
Jenis kelamin (%)	Laki-laki	22 (53,7)	3	19 (52,8)
	Perempuan	19 (46,3)	2	17 (47,2)
Kategori usia (%)	0–1 tahun	10 (24,4)	0	10 (27,8)
	1–5 tahun	18 (43,9)	3	15 (41,7)
	5–10 tahun	5 (12,2)	1	4 (11,1)
	10–18 tahun	8 (19,5)	1	7 (19,4)
BB (kg, median/mean, min-max/SD)		12,5 (3,5–73)	12,75 (16,4)	12,5 (3,5–73)
TB (cm, median, min-max)		97,5 (44,5–166)	94 (23,1)	97,5 (44,5–166)
Status gizi (%)	Normal	26 (63,4)	4	22 (61,1)
	Gizi kurang	4 (9,8)	1	3 (8,3)
	Gizi buruk	10 (24,4)	0	10 (27,8)
	Gizi lebih	1 (2,4)	0	1 (2,8)
	Obesitas	0	0	0
Riwayat epidemiologis				
Riwayat kontak (%)	Konfirmasi COVID+	1 (2,4)	0	1 (2,8)
	OTG/ODP/PDP	5 (12,2)	2	3 (8,3)
	Tidak jelas	35 (85,4)	3	32 (88,9)
Riwayat perjalanan atau tinggal di daerah terjangkit (%)	Ya	23 (56,1)	1	22 (61,1)
	Tidak	18 (43,9)	4	14 (38,9)
Komorbid (%)	Tidak ada komorbid	6 (14,6)	1	5 (13,9)
	Ada satu komorbid	15 (36,6)	1	14 (38,9)
	Ada lebih dari satu komorbid	20 (48,8)	3	17 (47,2)
Laboratorium⁸				
Hemoglobin (gr%)		11,3 (1,9)	13,16 (2,0)	11,08 (1,8)
Leukosit (10^3 /mmk)		11,9 (6,6–16,6)	5 (3,6–45,7)	10,4 (1–28,5)
Trombosit (10^3 /mmk)		308,5 (204,6)	246,8 (137,4)	317,1 (212,3)
Netrofil (%)		52,7 (20,5)	48,4 (26,7)	53,3 (19,8)
Limfosit (%)		37,5 (18,4)	42,8 (26,6)	36,7 (17,2)
Netrofil absolut (ANC) (10^3 /mmk)		4,4 (0,4–22,6)	5,9 (1–11,8)	4,7 (0,4–22,6)
Limfosit absolut (ALC) (10^3 /mmk)		4,4 (0,3–28,7)	7,5 (0,3–28,7)	3,9 (2,2)
Rasio Netrofil Limfosit (NLR)		1.37 (0.01–20)	3,03 (0,4–10)	2,89 (0,01–20)
Kategori klinis (%)	Ringan	Ringan	2	8 (22,2)
	Sedang	Sedang	2	10 (27,8)
	Berat	Berat	0	15 (41,7)
	Kasus kritis	Kasus kritis	1	3 (8,3)

TABEL 2

Manifestasi klinis, laboratorium dan foto rontgen toraks pasien COVID-19 anak

Parameter	Kasus total n= 41	Kasus konfirmasi n=5	Kasus tidak terkonfirmasi n= 36
Manifestasi klinis (%)			
Demam	37 (90,2)	3/5	34/36
Batuk	38 (92,7)	5/5	33/36
Rhonki	25 (61)	2/5	6/30
Gejala lain (selain gejala respirasi)	21 (51,8)	2/5	19/36
Napas cepat	18 (43,9)	1/5	17/36
Retraksi	14 (34,1)	1/5	13/36
Sesak napas	11 (26,8)	2/5	22/36
Mual/muntah	11 (26,8)	2/5	9/36
Diare	10 (24,4)	0/5	10/36
Pilek	9 (22)	0/5	9/36
Letih lesu fatigue	8 (19,5)	2/5	6/36
Wheezing	6 (14,6)	0/5	6/36
Kategori hasil laboratorium[#] (%)			
Anemia	14 (34,1)	0/5	14/36
Leukopenia	5 (12,1)	1/5	4/36
Lekositosis	12/41 (29,2)	2/5	10/36
Trombositopenia	10/41 (24,4)	2/5	8/36
Trombositosis	9/41 (22)	0/5	9/36
Limfopenia	9/41 (22)	1/5	4/36
Limfositosis	2/41 (4,8)	1/5	1/36
Foto rontgen (%)			
Tidak ada infiltrate	1/41 (2,4)	1/5	3/36
Infiltrat unilateral	15/41 (36,5)	1/5	15/36
Infiltrat bilateral	21/41 (51,2)	3/5	18/36
Konsolidasi	14/41 (34,1)	2/5	12/36

[#] Definisi Anemia Hb <11 gr%, Nilai normal lekosit 4.000–14.000/mm³, Nilai normal trombosit 150.000–450.000 / mm³, Netropenia ANC < 1500, Nilai normal limfosit (usia 0–2 tahun) ALC 3000–9500, (usia 2–6 tahun) ALC 1500–9500, (usia >6 tahun) ALC < 1000–4500 (sumber merck manual)

ditemui pada hasil pemeriksaan foto rontgen yang tidak khas, dan hanya ditemukan gambaran pneumonia pada umumnya berupa infiltrat tanpa adanya gambaran yang khas seperti *ground glass opacity*. Karakteristik klinis dan hasil pemeriksaan penunjang yang tidak khas pada anak kemungkinan disebabkan oleh karena manifestasi COVID-19 pada anak sebagian besar adalah penyakit ringan sehingga karakteristik gejala khas tidak

muncul.^{4,10} Sebagian besar kasus COVID-19 pada anak menunjukkan gejala ringan dan sedang, dengan diagnosis infeksi saluran pernapasan akut termasuk pneumonia yang sebagian besar tidak membutuhkan terapi oksigen dan tatalaksana bantuan napas lanjutan. Kasus kritis hanya dijumpai pada sebagian kecil pasien dan kematian terkait COVID-19 pada anak jarang terjadi.^{5,11}

TABEL 3

Perbedaan parameter klinis dan luaran pasien antara pasien COVID positif dan negatif

Parameter	p
Kategori usia	0,10**
Jenis kelamin	0,57**
Risiko epidemiologis daerah terjangkit	0,10**
Demam	0,06**
Batuk	0,67**
Sesak napas	0,33**
Napas cepat	0,25**
Ronkhi	0,29**
Kadar hemoglobin	0,98*
Kadar lekosit	0,62\$
Kadar trombosit	0,41*
Kadar absolut netrofil	0,93\$
Kadar absolut limfosit	0,72\$
Rasio Netrofil Limfosit	0,524\$
Gambaran rontgen infiltrat bilateral	0,56**
Penyakit komorbid	0,56**
Luaran klinis	0,85**

** Fischer exact test, *independent T test, \$ Mann Whitney

Penyakit komorbid pada penelitian ini menunjukkan angka yang cukup tinggi. Hanya satu kasus dari kelompok pasien yang terkonfirmasi COVID-19 tanpa disertai dengan komorbid. Tingginya angka komorbid ini bisa terjadi karena lokasi penelitian adalah rumah sakit rujukan tipe A yang memang karakteristik pasien pneumonianya adalah dengan komorbid. Pasien yang memiliki komorbid berisiko lebih tinggi untuk mengalami pneumonia dan berkembang menjadi pneumonia berat.¹² Pada penelitian ini penyakit komorbid paling sering adalah penyakit neurologis, dan hematologi. Adanya komorbid pada pasien COVID-19 membuat diagnosis menjadi lebih sulit, karena karakteristik gejalanya mirip dengan kondisi pneumonia karena penyebab yang lain. Upaya menyingkirkan penyebab infeksi yang lain sebelum menegakkan diagnosis COVID-19 menimbulkan potensi underdiagnosis, terutama pada kondisi wabah yang masih berlangsung pada saat ini. Seluruh pasien COVID-19 positif pada penelitian ini memiliki luaran yang baik dengan terapi standar pneumonia pada umumnya tanpa diberikan terapi antiviral atau klorokuin seperti yang

sering disebutkan diberbagai laporan. Panduan tatalaksana suportif dan kondisi dasar serta komorbid yang digunakan di RSUP Dr. Kariadi telah mengikuti Panduan yang dipublikasi oleh WHO.

SIMPULAN

Karakteristik riwayat epidemiologis, gambaran klinis, hasil laboratorium, gambaran foto rontgen pada pasien terduga COVID-19 pada anak sangat tidak khas, dan tidak dijumpai perbedaan antara pasien yang COVID-19 positif dan negatif. Gambaran pasien terduga COVID-19 yang dirawat di RSUP DR. Kariadi menyerupai kasus pneumonia pada umumnya dengan karakteristik komorbid yang sering dijumpai. Perlu pendekatan khusus untuk menemukan pasien COVID-19 positif pada anak dengan tidak hanya bergantung pada karakteristik klinis, dan penunjang medis.

Penelitian ini melaporkan karakteristik pasien terduga COVID-19 pada anak di RSUP dr. Kariadi, diharapkan dapat bermanfaat untuk referensi dalam melakukan tatalaksana pasien COVID-19 pada anak di Indonesia dengan *setting* layanan rumah sakit. Keterbatasan penelitian ini adalah sedikitnya pasien yang terkonfirmasi positif menyebabkan analisis antar parameter membutuhkan kajian lebih lanjut, dan mengingat wabah masih berlangsung sangat dimungkinkan data kasus akan bergerak terus dengan kemungkinan perubahan karakteristik dapat terjadi. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan jumlah subyek yang lebih besar untuk mendapatkan gambaran secara lengkap kasus COVID-19 pada anak dengan parameter laboratorium lain seperti marker infeksi atau kadar sitokin darah serta kajian mengenai pengobatan yang dilakukan.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation report-108. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200507-sitrep-108-covid-19>
2. CDC. Coronavirus disease 2019 in children - United States. Covid response team. *MMWR* April 2020;69(4):422-6
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020. <https://jamanetwork.com/ on02/24/2020>
4. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonology* 2020;1-6
5. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702
6. Zimmerman P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Ped Infect Dis J* 2020;XX(X):1-14

7. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *NEJM* 2020;1-13
8. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonology* 2020;1-6
9. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, *et al.* Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.01.20029074v1>
10. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica*. 2020;109:1088-1095
11. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, Chen YH, Hua CZ, Li FB, *et al.* Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. Februari 2020;(publish online) <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00345-5>
12. Aurilio RB, Sant'Anna CC, March MF. Clinical profile of children with and without comorbidities hospitalized with community-acquired pneumonia. *Rev Paul Pediatr*. 2020; 38:e2018333



Original Article

Hubungan Merokok dengan Derajat Keparahan dan Mortalitas Pasien COVID-19 Rawat Inap di RS Saiful Anwar Malang

Aditya Sri Listyoko, Susanthi Djajalaksana, Triwahju Astuti

Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.464>

Diajukan: 22 Juli 2020
Diterima: 19 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Brawijaya

Korespondensi Penulis:
Aditya Sri Listyoko
Jl. Veteran, Ketawanggede, Lowokwaru,
Malang, Jawa Timur 65145,
Indonesia

E-mail:
adityalistyoko@ub.ac.id

Latar belakang : Sejak Desember 2019 ketika pertama kali kasus COVID-19 diidentifikasi di Wuhan, China, SARS-CovV-2 menyebar ke seluruh dunia dan memberikan angka penyebaran infeksi dan mortalitas yang terus meningkat. Merokok memberikan dampak negatif terhadap kesehatan paru. Merokok sampai saat ini diasumsikan merupakan faktor risiko berbagai penyakit paru dan pernapasan seperti PPOK, kanker paru, termasuk pengaruh terhadap sistem pertahanan jalan napas terhadap berbagai mikro organisme patogen. Prevalensi merokok di Indonesia sangat tinggi, dimana masih sedikit sekali studi yang dilakukan di Indonesia khususnya menilai risiko riwayat merokok terhadap derajat keparahan dan mortalitas pada pasien COVID-19 yang dilakukan rawat inap. Tujuan tulisan ini untuk menganalisis riwayat merokok pada pasien COVID-19 yang dirawat di RS rujukan utama dan hubungannya dengan derajat keparahan penyakit dan mortalitas.

Metode : Kami melakukan analisis observasional dengan pendekatan *cross sectional, single-center*, pada 77 pasien terkonfirmasi COVID-19. Data diambil antara bulan April–Juli 2020 pasien yang dirawat di Ruang COVID RS Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia. Uji statistik dipergunakan untuk menilai hubungan riwayat merokok dengan derajat keparahan dan mortalitas.

Hasil : Subjek terdiri 77 pasien terkonfirmasi COVID-19 terbagi 2 kelompok yaitu 31 (40,25%) pasien ringan-sedang dan 46 (59,74%) pasien kelompok berat. Subjek dikelompokkan menjadi luaran hidup 52 (68,42%) dan meninggal 24 (31,57%) untuk analisis mortalitas. Analisis statistik menunjukkan riwayat merokok berkaitan dengan derajat keparahan penyakit ($p=0,008$; OR: 4,75, 95%CI 1,426-15,817) dan mortalitas ($p=0,045$, OR: 2,821, 95%CI 1,007-7,900) pasien COVID-19 yang dilakukan rawat inap di rumah sakit.

Simpulan : Merokok berkaitan dengan risiko COVID berkembang ke derajat berat serta mortalitas pada pasien COVID-19 yang dilakukan rawat inap.

Kata kunci : COVID-19, Keparahan, Mortalitas, Merokok

Smoking associated with disease severity and mortality in hospitalized covid-19 patients in Saiful Anwar General Hospital Malang

Abstract

Background : Since December 2019, when the COVID-19 case was first identified in Wuhan, China, SARS-CoV-2 has spread worldwide and increased the incidence and mortality. To date, smoking is assumed to be a risk factor for various respiratory diseases such as COPD, lung cancer, also influences the airway defense system against various pathogenic microorganisms. The prevalence of smoking in Indonesia is very high where very few studies have been conducted in Indonesia especially assessing the risk of smoking and disease severity and mortality in hospitalized COVID-19 patients. The objectives of this study was to determine the risk of smoking history among hospitalized COVID-19 patients in tertiary care referral hospital and its association with disease severity and mortality.

Methods : A cross-sectional single-center study was performed of 77 admitted laboratory-confirmed patients in a tertiary hospital in Malang City, East Java, Indonesia from April–July 2020. Statistical analysis was performed to evaluate the association between smoking and disease severity and mortality in COVID-19 patients.

Results : A total of 77 patients with laboratory-confirmed COVID-19 were included in our analysis. Subjects divided in the mild-moderate and severe group 31 patients (40.25%) and 46 patients (59.74%) respectively. For mortality analysis, subjects divided into survivor 52 patients (68.42%) and non-survivor 24 patients (31.57%). Statistical analysis determine smoking associated with disease severity ($p=0.008$; OR : 4.75, 95%CI 1.426-15.817) and mortality ($p=0.045$, OR : 2.821, 95%CI 1.007-7.900) in hospitalized COVID-19 patients.

Conclusion : In our cross-sectional study demonstrated history of smoking associated with disease severity and mortality in hospitalized COVID-19 patients.

Keywords : COVID-19, mortality, severity, smoking

PENDAHULUAN

Pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya ditemukan di Wuhan, Hubei, China pada 31 Desember 2019.¹ Kasus tersebut berikutnya teridentifikasi disebabkan oleh suatu novel coronavirus SARS-CoV-2 yang berbeda dari SARS atau MERS1. COVID-19, nama penyakit dengan penyebab SARS-CoV-2, telah dinyatakan sebagai pandemi oleh WHO pada tanggal 11 Maret 2020.² Sampai saat ini, kasus COVID-19 semakin meningkat baik dari temuan kasus positif maupun angka mortalitasnya dimana per tanggal 17 Agustus 2020 didapatkan 21.294.845 kasus konfirmasi secara global dengan mortalitas 3,6%, sedangkan di Indonesia ditemukan 141.370 kasus konfirmasi dengan mortalitas 4,4%.³ Data di Jawa Timur per 17 Agustus didapatkan 27.903 kasus konfirmasi dengan mortalitas 7,2%.⁴ Data epidemiologi per 17 Agustus 2020 dari Pemerintah Kota Malang didapatkan 999 kasus konfirmasi dengan kasus meninggal sebanyak 77 kasus atau 7,7%.⁵ Merokok menjadi kebiasaan sebagian masyarakat di Indonesia, berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 prevalensi merokok penduduk Indonesia dengan usia ≥ 10 tahun berkisar 23,5–32% dengan rerata 29,5% dimana nilai ini tidak berubah signifikan dibandingkan RISKESDAS 2013 sebesar 28,8%.⁶

Studi sistematik *review* dan meta analisis Baskaran dkk. Menyatakan bahwa merokok berhubungan secara signifikan dengan kejadian pneumonia komunitas baik pada perokok aktif maupun mantan perokok.⁷ Wong dkk. Menyatakan bahwa merokok juga menjadi faktor risiko mortalitas akibat virus influenza pada kelompok

usia tua.⁸ Studi sebelumnya pada pasien MERS-CoV di perawatan intensif ditemukan bahwa perokok aktif signifikan secara statistik lebih tinggi pada kelompok *non-survivor* dimana subjek non-perokok dan mantan perokok signifikan lebih tinggi pada kelompok *survivor*.⁹ Studi ini menganalisis riwayat merokok dengan risiko derajat keparahan penyakit serta mortalitas pasien COVID-19 yang dilakukan rawat inap di rumah sakit.

METODE

Desain penelitian ini adalah naltik observasional dengan pendekatan potong lintang (*cross-sectional*). Penelitian dilaksanakan di RS Dr. Saiful Anwar Malang pada bulan April sampai Juli 2020 dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien yang dirawat di ruang COVID non intensif maupun intensif. Penelitian merupakan bagian penelitian berdasarkan etik penelitian dengan nomer: 400/116/K.3/302/2020 dengan judul Karakteristik Klinik *Coronavirus Disease* di Ruang Pinere RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Kriteria inklusi adalah seluruh pasien dewasa berusia lebih dari 18 tahun, pasien terkonfirmasi COVID-19 baik melalui metode pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM) SARS-CoV-2 menggunakan metode GeneXpert® SARS-CoV-2 ataupun yang menggunakan metode *real-time Polymerase Chain Reaction* (rt-PCR) yang dirawat di Ruang COVID RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, memiliki riwayat merokok yang tertulis dalam rekam medis dan atau laporan jaga pasien, untuk analisis mortalitas pasien telah menyelesaikan masa rawatnya dengan luaran terbagi menjadi sembuh atau perbaikan klinis dan meninggal. Kriteria eksklusi adalah pasien anak-anak

atau pasien berusia kurang dari 18 tahun, pasien yang tidak didapatkan data riwayat merokok dari rekam medis dan atau laporan jaga pasien dan pasien yang belum menyelesaikan masa rawatnya.

Tingkat detajat keparahan penyakit dikelompokkan menjadi ringan-sedang, dan berat dimana “Gejala Ringan” mencakup demam $>38^{\circ}\text{C}$, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, dan malaise, tanpa gejala pneumonia; “gejala sedang” mencakup gejala diatas ditambah sesak napas; dan “gejala berat” mencakup demam $>38^{\circ}\text{C}$ yang menetap ditambah gejala ISPA berat atau pneumonia (mencakup frekuensi napas >30 x/menit, distres pernapasan berat, atau saturasi oksigen $<90\%$ pada udara kamar). Pasien dengan kondisi *critically ill* mencakup kondisi syok, *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS), *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan gagal napas dikelompokkan ke dalam kategori berat.¹⁰

Berdasarkan riwayat merokok subjek dikelompokkan menjadi tidak merokok, mantan perokok, dan perokok aktif serta pembagian dua variabel menjadi tidak merokok dan merokok (penggabungan

antara mantan perokok dan perokok aktif). Analisis statistik *one way anova* dipergunakan untuk menilai hubungan antara riwayat merokok (3 variabel) dengan derajat keparahan dan mortalitas. *Chi-Square* dipergunakan untuk menilai hubungan antara riwayat merokok (2 variabel) dengan derajat keparahan dan mortalitas. Semua analisis statistik dikerjakan dengan menggunakan program SPSS versi 16.0.

HASIL

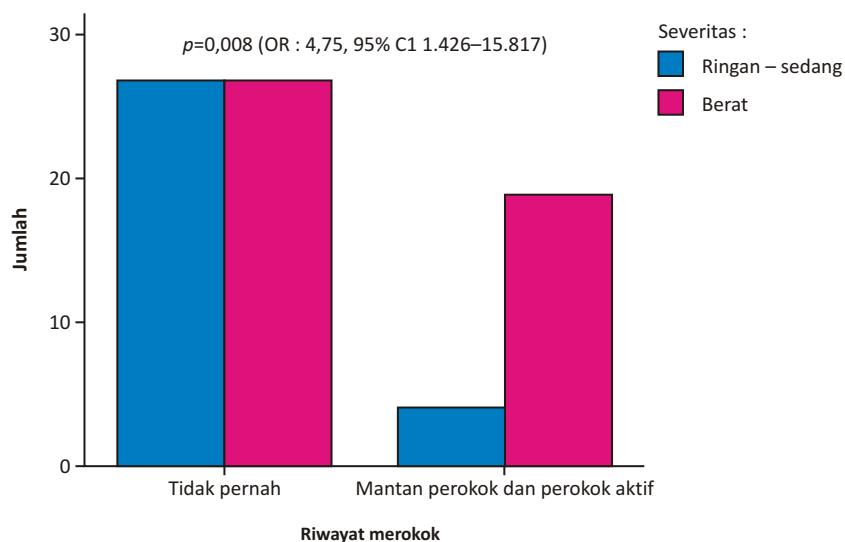
Subjek terdiri dari total 77 pasien terkonfirmasi COVID-19 terbagi menjadi 31 subjek (40,25%) kelompok ringan-sedang dan 46 subjek berat (59,74%). Variabel riwayat merokok dengan derajat keparahan ringan-sedang terbagi menjadi tidak pernah 27 subjek (87,09%), mantan perokok 2 subjek (6,45%) dan perokok aktif 2 subjek (6,45%) sedangkan di kategori *severe* didapatkan subjek tidak pernah merokok 27 subjek (58,69%), mantan perokok 7 subjek (15,21%) dan perokok aktif 12 subjek (26,08%). Studi kami juga mengkategorikan riwayat merokok menjadi 2 yaitu subjek tidak merokok dan

TABEL 1

Hubungan antara *baseline* variabel dengan derajat keparahan penyakit

Variabel		Derajat severitas		<i>p value</i>
		Ringan-Sedang n=31	Berat n=46	
Usia, tahun	< 50	12 (38,70%)	17 (36,95%)	0,876
	> 50	19 (61,29%)	29 (63,04%)	
Jenis kelamin	Laki-laki	13 (41,93%)	30 (65,21%)	0,044
	Wanita	18 (58,06%)	16 (34,78%)	
Riwayat merokok	Tidak pernah	27 (87,09%)	27 (58,69%)	0,026
	Mantan perokok	2 (6,45%)	7 (15,21%)	
	Perokok aktif	2 (6,45%)	12 (26,08%)	
Riwayat merokok (Pembagian 2 kelompok)	Tidak pernah	27 (87,09%)	27 (58,69%)	0,008 (OR : 4,75 95% CI 1,426–15,817)
	Merokok (Mantan perokok dan perokok aktif)	4 (12,90%)	19 (41,30%)	
Demam/riwayat demam	Ya	24 (77,41%)	38 (82,60%)	0,573
	Tidak	7 (22,58%)	8 (17,39%)	
Batuk	Ya	24 (77,41%)	38 (82,60%)	0,573
	Tidak	7 (22,58%)	8 (17,39%)	
Sesak	Ya	16 (51,61%)	43 (93,47%)	<0,001
	Tidak	15 (48,38%)	3 (6,52%)	
Komorbid	Ya	17 (54,83%)	33 (71,73%)	0,127
	Tidak	14 (45,16%)	17 (36,95%)	

Data disajikan dalam bentuk n (%)

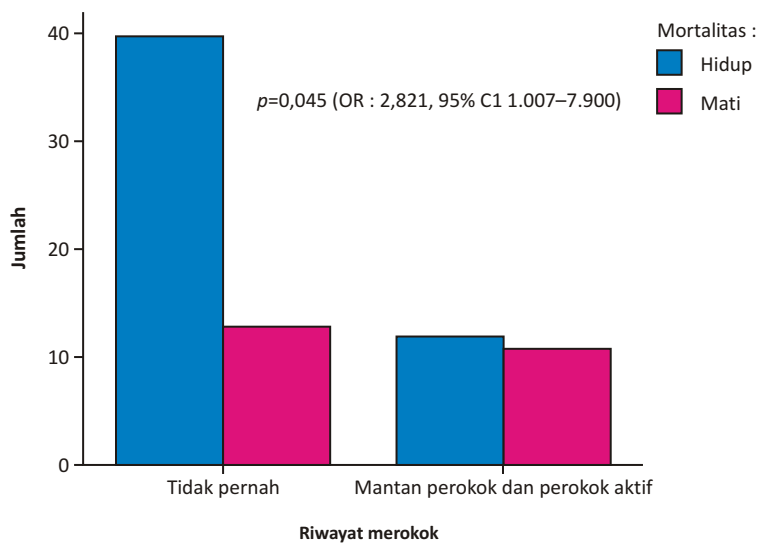


Gambar 1. Hubungan riwayat merokok dengan derajat keparahan pasien COVID-19

TABEL 2
Hubungan riwayat merokok dengan mortalitas

Variabel		Mortalitas		p value
		Hidup (n=52)	Meninggal (n=24)	
Riwayat merokok	Tidak pernah	40 (76,92%)	13 (54,16%)	0,006
	Mantan perokok	2 (3,84%)	7 (29,16%)	
	Perokok aktif	10 (19,23%)	4 (16,66%)	
Riwayat merokok (pembagian 2 kelompok)	Tidak pernah	40 (76,92%)	13 (54,16%)	0,045 (OR : 2,821, 95%CI 1,007–7,900)
	Merokok (Mantan perokok dan perokok aktif)	12 (23,07%)	11 (45,83%)	

Data disajikan dalam bentuk n (%)



Gambar 2. Hubungan riwayat merokok dengan mortalitas pasien COVID-19

TABEL 3
Analisis Riwayat Rokok dengan Pemeriksaan Laboratorium

Variabel		Riwayat rokok		p value
		Tidak merokok	Mantan perokok/perokok aktif	
Sesak	Ya	41 (75,92%)	18 (78,26%)	0,825
	Tidak	13 (24,07%)	5 (21,73%)	
Leukosit		9.550,55 (3.800–29.250); n=54	10.786 (3.250–23.270); n=23	0,101
Limfosit		1.141,57 (304–2.609,5); n=54	1.152,03(490–2.485); n=23	0,811
Monosit		525,90 (170,82–1.465,38); n=54	663,35 (152,40–1.908,90); n=23	0,306
Neutrofil		7.802,05 (2.117,70–27.904,50); n=54	9.009,46 (2.372,50–21.420); n=23	0,093
Platelet		251.611,11 (122.000–562.000); n=54	282.130,43 (118.000–766.000); n=23	0,540
NLR		8,72 (1,06–44,64); n=54	5,29 (1,54–21,81); n=23	0,148
PLR		138,67 (100,86–1.000); n=54	273,28 (53,52–708,23); n=23	0,429
CRP		17,23 (0,05–200); n=52	17,34 (2,56–96,27); n=22	0,485
LDH		937,24 (270–2.239); n=45	938,15 (502–1.516); n=19	0,797
Ferritin		1.797 (41,26–9.954); n=39	1.640,85 (115,9–3402); n=20	0,256
P/F rasio		194,24 (31,25–592,85); n=52	145,60 (33–360); n=22	0,191

Data disajikan dalam bentuk n (%) atau rerata (nilai terendah–nilai tertinggi); n

merokok (baik mantan perokok dan perokok aktif). Analisis statistik (Tabel 1; Gambar 1) menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara riwayat merokok dengan derajat keparahan pada COVID-19 baik pada riwayat merokok dengan pembagian 3 kategori (tidak pernah, mantan perokok, perokok aktif) dengan $p\text{ value}=0,026$ dan 2 kategori (tidak pernah dan merokok) dengan $p\text{ value}=0,008$ (OR : 4,75 95% CI 1,426–15,817).

Analisis statistik (Tabel 2; Gambar 2) juga menunjukkan hubungan antara riwayat merokok dengan mortalitas pada pasien COVID-19 baik dengan pembagian 3 kategori (tidak pernah, mantan perokok, perokok aktif) dengan $p\text{ value}=0,006$ dan 2 kategori (tidak pernah dan merokok) dengan $p\text{ value}=0,045$ (OR : 2,821 95% CI 1,007–7,900).

Analisis statistik riwayat merokok dengan parameter laboratorium yang dinilai tidak menunjukkan hubungan baik pada kelompok riwayat merokok secara keseluruhan kasus maupun riwayat merokok pada kasus yang berat saja (Tabel 3 dan Tabel 4).

DISKUSI

Merokok masih menjadi masalah global kesehatan masyarakat yang membutuhkan perhatian utama dimana sebanyak 8 juta orang meninggal tiap tahunnya diakibatkan rokok.¹¹ Di Indonesia rokok menjadi faktor risiko tertinggi ke-empat sebagai penyebab kematian *premature* dan disabilitas, dimana Indonesia juga

menduduki jumlah tertinggi rerata harian perokok laki-laki di seluruh dunia.¹² Wanita Indonesia memiliki rerata merokok harian lebih rendah dibandingkan laki-laki tetapi dua pertiga wanita Indonesia merupakan *second hand smoker*.¹² Merokok juga menjadi faktor risiko yang paling memungkinkan untuk dicegah terhadap timbulnya berbagai penyakit kanker, kardiovaskuler, dan penyakit respirasi.^{11,13} Merokok telah dikenal baik menjadi suatu predisposisi untuk terjadinya infeksi pernapasan yang disebabkan mikroba pathogen dimana rokok dapat mensupresi efek protektif dari epitel saluran napas, makrofag alveolar, sel dendritik, sel NK dan mekanisme imun adaptif.¹⁴ Selain mengganggu epitel napas sebagai lini pertama pertahanan paru dari pathogen luar, studi Duffney dkk. Menyatakan asap rokok juga menyebabkan gangguan pada endositosis yaitu fungsi sel untuk pengambilan *nutrient*, *cell signaling* dan penginderaan lingkungan ekstraseluler dimana asap rokok mengubah fungsi beberapa jalur endositik yang penting pada epitel saluran napas kecil. Asap rokok mengganggu endositosis yang dimediasi *clathrin* dan *fluid phase macropinocytosis* dimana endositosis yang dimediasi caveolin meningkat. Studi Duffney dkk. juga menyatakan *uptake* virus influenza meningkat oleh karena paparan asap rokok dan hal ini mendukung konsep bahwa disregulasi endositosis akibat asap rokok berkontribusi terhadap infeksi paru pada perokok.¹⁵

Seorang perokok rentan terhadap infeksi virus pernapasan. Merokok dapat meningkatkan reseptor

TABEL 4

Analisis Riwayat Rokok Pada Kategori Derajat Keparahan Berat dengan Pemeriksaan Laboratorium

Variabel	Riwayat rokok (kasus kategori berat)		p value
	Tidak merokok	Mantan perokok/perokok aktif	
Leukosit	11.270 (3.800–29.250); n=27	10.803,15 (3.250–23.270); n=19	0,876
Limfosit	984,29 (428–1.965,47); n=27	1.086,42 (490–2.485); n=19	0,680
Monosit	524,58 (170,82–1.463,38); n=27	651,53 (152,40–1.908,90); n=19	0,496
Neutrofil	6.419,64 (2.603,00–27.904,50); n=27	9.065,94 (2.372,50–21.420); n=19	0,991
Platelet	243.444,44 (122.000–417.000); n= 27	256.526,31 (118.000–471.000); n=19	0,893
NLR	11,16 (2,37–38,16); n=27	9,63 (1,54–21,81); n=19	0,902
PLR	260,35 (115,99–458,12); n=27	275,48 (53,52–708,23); n=19	0,798
CRP	23,34 (0,31–200); n=26	18,15 (3,29–96,27); n=19	0,818
LDH	903 (270–1.755); n=25	950,94 (502–1516); n=17	0,663
Ferritin	1.432,16 (41,26–5.011); n= 26	1.663,05 (115,90–3.402); n=18	0,232
P/F rasio	171,88 (31,25–548); n=26	125,64 (33–295,71); n=19	0,144

Data disajikan dalam bentuk n (%) atau rerata (nilai terendah–nilai tertinggi); n

Angiotensin-Converting Enzyme-2 (ACE2) yang telah dikenal baik merupakan reseptor untuk *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) *Coronavirus* dan *Human Respiratory Coronavirus NL63816*. Identifikasi terhadap reseksi jaringan paru *post mortem* didapatkan peningkatan ekspresi ACE2 pada *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD) dan perokok dengan paru yang masih sehat, walaupun temuan nomer dua didapatkan peningkatan ekspresi yang lebih sedikit, sementara tidak didapatkan peningkatan ekspresi ACE2 pada individu yang tidak merokok.¹⁶

Studi kami menggunakan 77 subjek pasien yang dilakukan rawat inap di rumah sakit menyatakan bahwa pada pasien dengan kategori ringan-sedang didapatkan 87,09% subjek tidak merokok, 6,45% subjek mantan perokok dan 6,45% subjek tidak merokok dimana pada kategori berat termasuk disini adalah pasien *critically ill* didapatkan 58,69% tidak merokok, 15,21% mantan perokok dan 26,08% perokok aktif. Analisis statistik menyatakan bahwa status merokok berhubungan dengan derajat keparahan penyakit dan mortalitas masing-masing dengan *p value* 0,008 (OR : 4,75 95%CI 1,426–15,817) dan *p value* 0,045 (OR : 2,821 95%CI 1,007–7,900). Studi kami sejalan dengan studi Kozak dkk. yang menyatakan status merokok berhubungan dengan derajat keparahan penyakit pada pasien yang dilakukan rawat inap di ruang intensif.¹⁷ Studi lain dari Hu dkk. menyatakan status merokok berhubungan dengan derajat keparahan dan mortalitas COVID-19 pada analisis luaran klinis pasien “*unfavorable*” yaitu pasien meninggal atau kondisi menjadi semakin berat.¹⁸ Studi lain metanalisis dari Zhao dkk. Menyatakan bahwa

merokok meningkatkan risiko derajat keparahan COVID-19 sekitar dua kali lipat (OR=1,98 95%CI 1,29–3,05).¹⁹ Mekanisme yang mengawali interaksi SARS-CoV-2 dan sel *host* adalah masuknya virus ke epitel jalan napas dan paru melalui penempelan glikoprotein S (spike) pada reseptor ACE-220. Studi Cai dkk. Menyatakan terdapat up-regulasi ekspresi *gene pulmonary* ACE-2 pada perokok dibandingkan non-perokok. Temuan peningkatan ekspresi ACE-2 pada perokok ini diperkirakan terdapat peningkatan risiko untuk viral binding dan risiko masuknya SARS-CoV dan SARS-CoV-2 pada perokok. Lebih lanjut Cia dkk. Menilai efek rokok terhadap ekspresi ACE-2 pada satu sel epitel bronkial dan menyatakan rokok menyebabkan remodeling sel epitel bronkial dengan hilangnya *club cells* dan hiperplasia yang berlebihan dari sel goblet. Kondisi ini mengindikasikan bahwa perokok memiliki risiko komplikasi infeksi COVID-19 berdasarkan profil ekspresi ACE-2 dimana berkontribusi pada kerentanan infeksi, derajat keparahan dan luaran terapinya.²¹

Dari berbagai bukti yang ada WHO menyatakan bahwa merokok berkaitan dengan peningkatan derajat keparahan dan mortalitas akibat COVID-19 yang dilakukan perawatan di rumah sakit meskipun kemungkinan terkait dengan penilaian derajat keparahan penyakit saat ini masih belum ada bukti untuk menilai perokok dengan COVID-19 yang dirawat di rumah sakit ditemukan dalam literatur *peer-review*. WHO juga merekomendasikan untuk berhenti merokok mengingat bahaya penggunaan tembakau dan paparan dari *second hand smoke*.²²

SIMPULAN

Studi kami menyatakan bahwa merokok berkaitan dengan risiko COVID-19 berkembang ke derajat berat dan juga berkaitan dengan mortalitas pada pasien COVID-19 yang dilakukan rawat inap. Di era pandemi COVID-19 khususnya di Indonesia kami merekomendasikan untuk semakin meningkatkan upaya berhenti merokok sebagai salah satu upaya yang memungkinkan untuk mengurangi risiko derajat keparahan dan mortalitas pada pasien COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. The Wuhan SARS-CoV-2 – What's next for China. *J. Med. Virol.* 2020 Jun;92(6):546–7.
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Dipublikasikan 11 Maret 2020. Diakses 14 Juli 2020 jam 10.00.
3. Kemenkes RI. InfeksiEmerging : Media InformasiResmiTerkiniPenyakitInfeksi Emerging. <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/>. Dipublikasikan 17 Agustus 2020. Diakses 17 Agustus 2020 jam 19.00.
4. PemerintahProvinsiJawa Timur. JatimTanggap Covid-19. <http://infocovid19.jatimprov.go.id/>. Dipublikasikan 17 Agustus 2020. Diakses 17 Agustus 2020 jam 19.00.
5. Pemerintah Kota Malang. Peta Persebaran Covid-19 di Kota Malang per 17 Agustus 2020. <https://malangkota.go.id/2020/08/17/peta-persebaran-covid-19-di-kota-malang-per-17-agustus-2020/>. Dipublikasikan 17 Agustus 2020. Diakses 17 Agustus 2020 jam 19.00.
6. Kemenkes RI. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2018:1–00.
7. Baskaran V, Murray RL, Hunter A, Lim WS, McKeever TM. Effect of tobacco smoking on the risk of developing community acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *PloS one.* 2019 Jul 18;14(7):e0220204.
8. Wong CM, Yang L, Chan KP, Chan WM, Song L, Lai HK, et al. Cigarette smoking as a risk factor for influenza-associated mortality: evidence from an elderly cohort. *Influenza and other respiratory viruses.* 2013 Jul;7(4):531–9.
9. Halim AA, Alsayed B, Embarak S, Yaseen T, Dabbous S. Clinical characteristics and outcome of ICU admitted MERS corona virus infected patients. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2016 Jan 1;65(1):81–7.
10. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Kesiapsiagaan Menghadapi COVID-19 Revisi 4, 27 Maret 2020. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020; 45–47
11. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic 2019: Offer help to quit tobacco use. 2019; 19
12. Gakidou E, Afshin A, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abera SF, Aboyans V, Abu-Raddad LJ. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet.* 2017 Sep 16;390(10100):1345–422.
13. Perez-Warnisher MT, de Miguel MP, Seijo LM. Tobacco use worldwide: legislative efforts to curb consumption. *Annals of global health.* 2018;84(4):571.
14. Feldman C, Anderson R. Cigarette smoking and mechanisms of susceptibility to infections of the respiratory tract and other organ systems. *Journal of Infection.* 2013 Sep 1;67(3):169–84.
15. Duffney PF, Embong AK, McGuire CC, Thatcher TH, Phipps RP, Sime PJ. Cigarette smoke increases susceptibility to infection in lung epithelial cells by upregulating caveolin-dependent endocytosis. *PloS one.* 2020 May 21;15(5):e0232102.
16. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J. Clin. Med.* 2020, 9(3), 841
17. Kozak R, Prost K, Yip L, Williams V, Leis JA, Mubareka S. Severity of coronavirus respiratory tract infections in adults admitted to acute care in Toronto, Ontario. *J Clin Virol.* 2020 May; 126: 104338.
18. Hu L, Chen S, Fu Y, Gao Z, Long H, Ren HW, et al. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 COVID-19 patients in Wuhan, China. *Medrxiv.* 2020 Jan 1.
19. Zhao, Q, Meng, M, Kumar, R, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020; 1–7.
20. Perrotta F, Matera MG, Cazzola M, Bianco A. Severe respiratory SARS-CoV2 infection: Does ACE2 receptor matter?. *Respiratory Medicine.* 2020 Apr 25:105996.
21. Cai G, Bossé Y, Xiao F, Kheradmand F, Amos CI. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2020 Apr 24(ja).
22. World Health Organization. Smoking and COVID-19 Scientific Brief. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/smoking-and-covid-19>. Dipublikasikan 30 Juni 2020. Diakses 16 Juli 2020.



Original Article

COVID-19 : Correlation Between CRP and LDH to Disease Severity and Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients

Rizal Muldani Tjahyadi, Triwahju Astuti, Aditya Sri Listyoko

Lab/SMF Pulmnologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.467>

Diajukan: 24 Juli 2020
Diterima: 24 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:
Lab/SMF Pulmnologi dan Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya,
Malang

Korespondensi Penulis:
Rizal Muldani Tjahyadi
Jl. Veteran, Ketawanggede, Lowokwaru,
Malang, Jawa Timur 65145,
Indonesia

E-mail:
rizalmuldani@student.ub.ac.id

Background : COVID19 is a newly emerging disease and considered an emergency health problem, worldwide. It has a wide range of clinical features, from mild fever to severe respiratory failure that leads to a higher mortality rate. Previous studies state that CRP has a very strong positive correlation with the diameter of the lung lesion, and in intensive care patients had a higher level of LDH. This study aims to determine the correlation between CRP, LDH and disease severity and mortality in hospitalized COVID-19 patients.

Methods : We conducted a retrospective cohort, a single-center study including 69 laboratory-confirmed patients in our hospital in Malang City, Indonesia from April – June 2020.

Results : Subjects consisted of 26 patients (37.7%) in the mild-moderate group and 43 patients in severe group (62.3%). Statistical analysis showed CRP and LDH associated with disease severity ($p=0.011$ and $p<0.001$). Analysis of CRP and LDH in survivor and non-survivor group showed that CRP and LDH also associated with mortality in hospitalized COVID-19 patients ($p=0.034$ and 0.002). We also evaluate CRP and LDH with degrees of hypoxemia by assessed P/F ratio. Statistical analysis showed that CRP did not correlate with degrees of hypoxemia ($p=0.079$) but LDH inverse correlate with degrees of hypoxemia ($p<0.001$, pearson correlation = -0,489).

Conclusion : In our retrospective cohort study demonstrated LDH and CRP can be a crucial indicator to predict severity and mortality for hospitalized COVID-19 patients and LDH may usefull test for predict early identification of patients who become respiratory failure or ARDS.

Keywords : COVID-19, LDH, CRP, P/F Ratio

INTRODUCTION

Corona Virus Disease (COVID-19) is a critical worldwide health problem. The disease stems from a reported case of pneumonia without a clear etiology in Wuhan City, Hubei Province, China on December 31, 2019, which was later identified as a new type of Corona Virus.¹ The virus was later named Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).² Indonesia first reported COVID-19 cases on 2 March 2020 in a number of 2 cases.³ Dated July 24, 2020, COVID-19 reached 15.012.731 cases globally with 4,1% deaths and in Indonesia reached 93.657 cases with 4.576 deaths (4,9%).⁴ The high mortality rate is closely related to the severity of the disease, so early detection of disease severity is one of the keys to reducing mortality.^{5,6}

C-reactive protein (CRP) is an acute phase protein synthesized by liver mainly as a reaction to IL-6 and that inflammatory markers can play a role in predicting severity in Community Acquired Pneumonia.⁷ As we know pathogenesis of COVID-19 based on a cytokine mediated hyperinflammatory process that developed into cytokine storm. Hyperinflammation biomarkers include CRP, IL-6, Ferritin, D-dimers, LDH,

Procalcitonin, lymphopenia and thrombocytopenia.⁸ This study aims to determine the correlation between CRP, LDH and disease severity and mortality in hospitalized COVID-19 patients.

MATERIAL AND METHODS

In our retrospective cohort, single-center study, we obtain 69 patients. The inclusion criteria for this study are COVID-19 patient confirmed by real-time Polymerase chain reaction (rt-PCR) or GeneXpert® SARS-CoV-2 rapid molecular testing method. Our patient treaded in PINIERE room ("Penyakit infeksi Emerging dan Re-emerging", Emerging and Re-emerging Infectious Disease) as our isolation ward. All data collected from April June 2020.

The severity of COVID 19 are assessed as follows: (1) Mild severity includes Patients with non-specific symptoms such as fever, cough, sore throat, nasal congestion, malaise, headache, muscle aches. (2) Moderate severity includes adolescent or adult patients with clinical signs of pneumonia (fever, cough, dyspnea, rapid breathing) and no signs of severe pneumonia. (3) Severe symptoms include adolescent or

TABLE 1
Association baseline demographic variables and disease severity

Variables		Disease Severity		<i>p-value</i>
		Mild Moderate (n=26) Mean (Min–Max)	Severe (n=43) Mean (Min–Max)	
Age (Years)	≤ 50	9 (34.61%)	13 (30.23%)	0.705
	> 50	17 (65.39%)	30 (69.77%)	
Sex	Male	11 (15.94%)	27 (%)	0.097
	Female	15 (%)	16 (%)	
Smoking Status	Never	23 (88.46%)	25 (58.14%)	0.028*
	Ex-smoker	2 (7.69%)	9 (20.93%)	
Current smoker		1 (3.85%)	9 (20.93%)	
WBC (cell/μL)		8144.62 (3900–20930)	10270 (3250–29250)	0.128
Neutrophil (cell/μL)		6261.49 (2117.70–17895.15)	8706.40 (2372.50–27904.50)	0.032
Lymphocytes (cell/μL)		1288.56 (304.00–2609.50)	1013.13 (428.00–1850.00)	0,074
Monocytes (cell/μL)		540.92 (171.00–1254.00)	540.71 (152.40–1908.90)	0.544
Platelet (cell/μL)		271653.85 (142000–766000)	249837.21 (118000–471000)	0.901
Hb (g/dL)		12.98 (8.40–17.60)	13.87 (10.80–17.50)	0.055
P/F Ratio		265.05 (70.70–592.85)	115.46 (31.25–295.71)	<0.001*
CRP (mg/dL)		9.67 (0.05–27.23)	22.62 (1.10–200.00)	0.011*
LDH (U/L)		717.35 (270.00–1570.00)	1047.00 (524.00–2239.00)	<0.001*

adult patients with fever or under surveillance airway infections, plus one of: respiratory frequency $>30 \times / \text{min}$, severe respiratory distress, or oxygen saturation (SpO_2) $<90\%$ in room air. Because there are a lot of similarities between treatment of patients with mild symptoms and moderate symptoms, the classification of severity is divided into “mild-moderate” and “severe”. Statistical analysis performed to determine CRP, LDH and its relationship to disease severity and mortality using SPSS 26.0 version.

RESULTS

Data obtained from 69 patients with demographic characteristics are shown in table 1. Subjects include of 26 patients (37.7%) in the mild-moderate group and 37 patients in severe group (62.3%). Patient in severe group has a higher level of CRP (mean 22.62 mg/dL (1.10 mg/dL-200.00 mg/dL) compared than mild moderate group (mean 9.67 mg/dL (0.05 mg/dL-27.23 mg/dL)). Patient in severe group also has a higher level of LDH (mean 1047.00 U/L (524.00 U/L-2239.00 U/L) compared than mild- moderate group (mean 717.35 U/L (270.00 U/L-1570.00 U/L)). Statistical analysis showed that CRP and LDH associated with disease severity ($p=0.011$ and $p<0.001$) (Table 1; Graphic 1 and 2 ; ROC

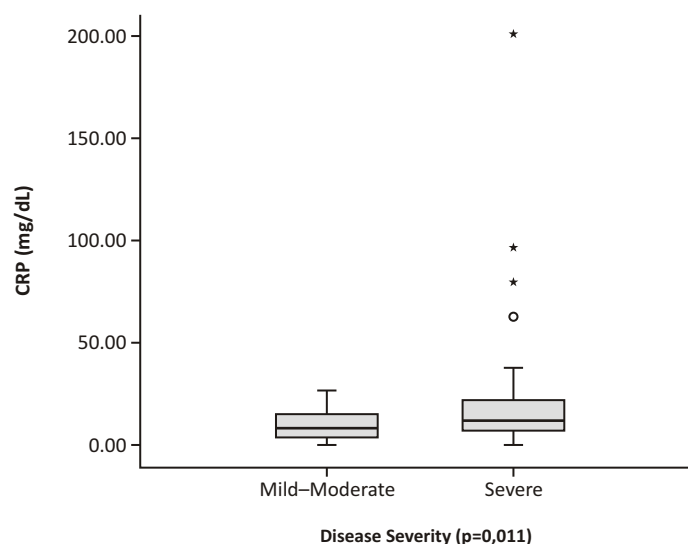
LDH with disease severity showed in Graphic 4). We also evaluate CRP and LDH with mortality. Patient in non survivor group has a higher level of CRP (mean 20.36 mg/dL (4.23 mg/dL-80.50 mg/dL) compared than survivor group (mean 17.86 mg/dL (0.05 mg/dL-200.00 mg/dL)). Patient in non survivor group has a higher level of LDH (mean 1180.21 U/L (691.00 U/L-2239.00 U/L) compared than survivor group (mean 820.74 U/L (270.00 U/L-1570.00 U/L)). Statistical analysis showed that CRP and LDH associated with disease mortality in hospitalized COVID-19 patients ($p=0.034$ and $p=0.002$) (Table 2). We evaluate CRP and LDH with degrees of hypoxemia by assessed P/F ratio. Statistical analysis showed that CRP did not correlate with degrees of hypoxemia ($p=0.079$) but LDH inverse correlate with degrees of hypoxemia ($p<0.001$, *Pearson correlation* = -0,489) (Graphic 3).

DISCUSSION

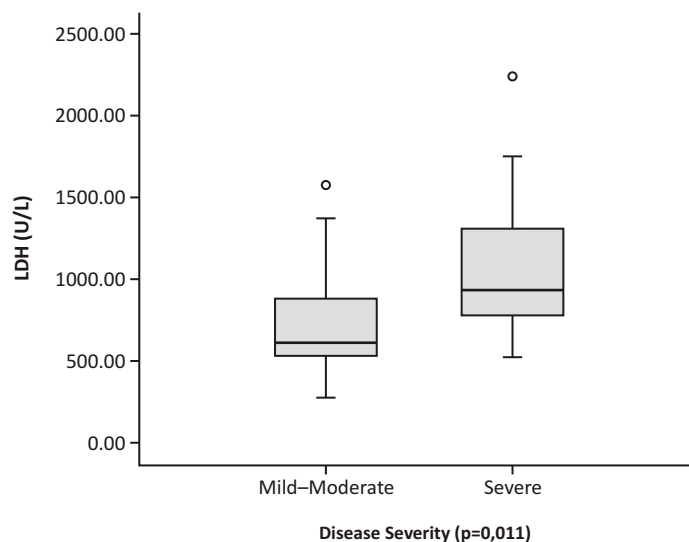
COVID 19 is known for its wide clinical feature and its rapid progressivity. SARS-CoV-2 has 4 days of incubation period (interquartile range, 2 to 7)⁹ and has been purposed having three phases; early infection phase, pulmonary phase, and hyperinflammation phase. Early infection phase with symptoms fever, cough, myalgia,

TABLE 2
LDH and CRP on non-survival and survival group

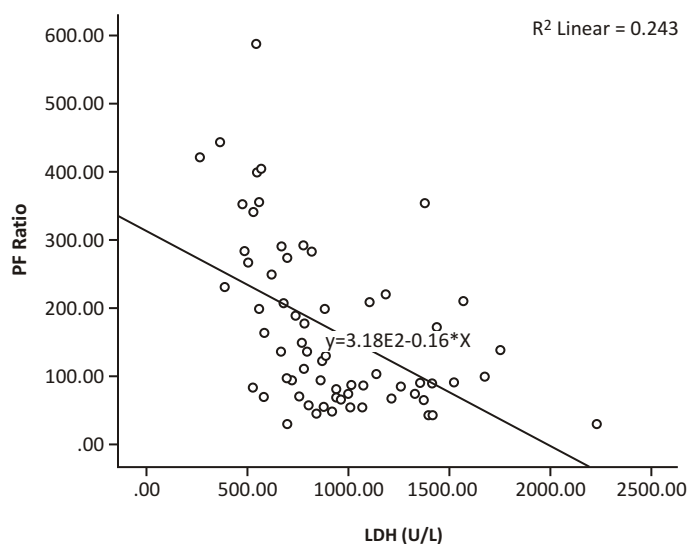
Variables	Mortality		<i>p-value</i>
	Survive (n=43)	Non survive (n=19)	
CRP (mg/dL)	17.86 (0.05–200.00)	20.36 (4.23–80.50)	0.034*
LDH (U/L)	820.74 (270.00–1570.00)	1180.21 (691.00–2239.00)	0.034*



Graphic 1. Association CRP with disease severity



Graphic 2. Association LDH with disease severity



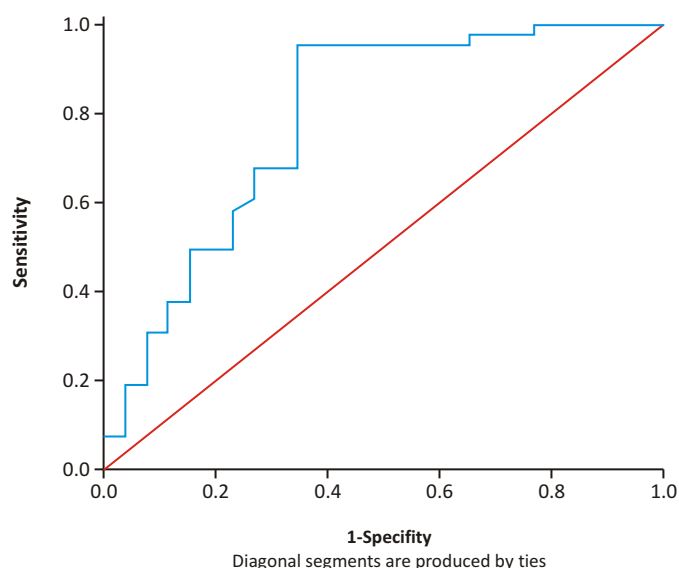
Graphic 3. Correlation LDH and disease severity by evaluation of PaO₂/FiO₂ ($p < 0.001$, Pearson correlation = -0,489)

fatigue, sore throat, and headache; pulmonary phase with clinical manifestation tachypnea, shortness of breath, hypoxemia and respiratory failure; hyperinflammation phase with clinical features ARDS, shock, and multi-organ failure.¹⁰ C-reactive protein (CRP) is an acute inflammatory protein produced primarily in liver hepatocytes but also by smooth muscle cells, macrophages, endothelial cells, lymphocytes, and adipocytes. At inflammation sites, CRP can increase up to 1000-fold.¹¹ The average normal CRP plasma level is 0.8 mg/L, and can increase up to 500 mg/L within 24 – 72 hour after severe tissue damage.¹²

In COVID-19 patients, LDH and CRP might represent an expression of lung damage, and the respiratory distress consequent to the abnormal

inflammation status. CRP is a hepatic protein regulated at the transcriptional level by the cytokine IL-6 and IL-1 and a reliable marker of acute inflammation. CRP correlates with the diameter of the lung lesion.¹³ LDH is a general indicator of acute or chronic tissue damage and an inflammatory marker involved in energy production by conversion of lactate to pyruvate. LDH present in almost all body cells with the highest levels in the heart, liver, lungs, muscles, kidneys, and blood cells. LDH increased during acute and severe lung damage or interstitial lung infections.¹³ In critically ill patients of COVID-19, the rise of LDH can indicate an increase in the activity and extent of lung injury.^{14,13}

In another study, a small cohort of 27 patients, CRP correlated with CT findings and resulted significantly



Graphic 4. ROC Curve LDH to Disease Severity

increased at the early stage of severe COVID-19 before changes in the CT score.¹³ In our study, the patient in the severe group has a significantly higher CRP mean value (22.62 mg/dL) ($p=0.011$). The patient in the severe group also has a significantly higher LDH mean value (1047 U/L) ($p<0.001$). Our study result is consistent with several studies. Hendry *et al.*, suggest that increasing LDH serum level has been associated with worse outcome. Patient with high LDH serum level (cut off 240–255 U/L) is 6 times more at risk of developing severe disease and 16 times more at risk of mortality. Tan *et al.* revealed the levels of C reactive protein (CRP) in the severe group at the initial and progression stages were higher than those in the mild group. CRP in severe COVID-19 patients increased significantly at the initial stage, before CT findings.¹⁵ Gao *et al.* found that the level of CRP was significantly higher in the severe group (39.37 ± 27.68 mg/L) than in the mild group (18.76 ± 22.20 mg/L) ($p=0.011$).¹⁶ Wu, *et al.* revealed the LDH level in all patients was 495.1 ± 28.22 U/L (range 158–1482 U/L). The LDH level in non-severe patients amounted to 442.0 ± 17.47 U/L, the higher LDH levels were found in the severe group with a LDH level of 1040.0 ± 158.3 U/L ($n=87$, $p<0.01$).¹⁷ Our study revealed that LDH inverse correlate with P/F ratio ($p<0.001$, Pearson correlation = -0.489). This finding in line with Poggiali *et al.* that showed LDH had strong inverse correlation with the P/F ratio ($p<0.0001$).¹³

In conclusion, LDH and CRP can be a crucial indicator to predict severity and mortality for hospitalized COVID-19 patients and LDH may usefull test for predict early identification of patients who become respiratory failure or ARDS.

REFERENCES

1. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 1. WHO Bull. 2020;(JANUARY):1–7.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–733. doi:10.1056/NEJMoa2001017
3. WHO. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report– 43.;2020.
4. Home » Info Infeksi Emerging Kementerian Kesehatan RI. <https://covid19.kemkes.go.id/>. Accessed July 24, 2020.
5. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, *et al.* Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020;95(6):E131–E134. doi:10.1002/ajh.25774
6. Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
7. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia. *The American journal of medicine.* 2008 Mar 1;121(3):219–25.
8. Lipworth B, Chan R, Kuo CR. Predicting severe outcomes in COVID-19. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2020 Jun 29.
9. Guan W, Ni Z, Hu Y, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
10. Romagnoli S, Peris A, De Gaudio AR, Geppetti P. SARS-CoV-2 and COVID-19: between pathophysiology complexity and therapeutic uncertainty. *Physiol Rev.* June 2020. doi:10.1152/physrev.00020.2020
11. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol.* 2018;9(APR):1–11. doi:10.3389/fimmu.2018.00754
12. Ciubotaru I, Potempa LA, Wander RC. Production of Modified C-Reactive Protein in U937-Derived Macrophages. *Exp Biol Med.* 2005;230(10):762–770. doi:10.1177/153537020523001010
13. Poggiali E, Zaino D, Immovilli P, *et al.* Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in CoVID-19 patients. *Clin Chim Acta.* 2020;509(January):135–138.

- doi:10.1016/j.cca.2020.06.012
14. Yan L, Zhang H-T, Goncalves J, *et al.* An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nat Mach Intell.* 2020;2(5):283–288. doi:10.1038/s42256-020-0180-7
 15. Tan C, Huang Y, Shi F, *et al.* C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol.* 2020;92(7):856-862. doi:10.1002/jmv.25871
 16. Gao Y, Li T, Han M, *et al.* Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(7):791–796. doi:10.1002/jmv.25770
 17. Wu M-Y, Yao L, Wang Y, *et al.* Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Respir Res.* 2020;21(1):171. doi:10.1186/s12931-020-01427-8



Original Article

Karakteristik dan Keluaran Pasien COVID-19 dengan DM di RS Umum Pusat Dr. Kariadi (Tinjauan pasien periode Maret–Juli 2020)

Tania Tedjo Minuljo¹, Yohana Prima Ceria Anindita¹,
Heri Nugroho Hario Seno¹, Tjokorda Gde Dalem Pemayun¹, Muchlis Achsan Udji Sofro²

¹Divisi Endokrin Metabolik, KSM Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi/
Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Divisi Tropik Infeksi, KSM Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi/
Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.473>

Diajukan: 28 Juli 2020
Diterima: 10 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:

Divisi Endokrin Metabolik,
KSM Ilmu Penyakit Dalam RSUP Dr. Kariadi/
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro

Korespondensi Penulis:

Tania Tedjo Minuljo
Jl. Dr.Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:

tania_bule@yahoo.com

Latar belakang : Jawa Tengah merupakan propinsi dengan kasus COVID-19 terbanyak ke-4 di Indonesia (lebih dari 8.000 kasus). RS Umum Pusat Dr. Kariadi (RSDK) sebagai RS rujukan memiliki 436 kasus terkonfirmasi COVID-19 per 10 Juli 2020. Diabetes mellitus (DM) diketahui menurunkan sistem imun dan memperburuk reaksi inflamasi. Karakteristik dan keluaran pasien COVID-19 dengan DM di RSDK belum pernah dilaporkan sebelumnya.

Metode : Data dari rekam medis RSDK. Diagnosis DM: riwayat DM dan/atau GDS >200 mg/dL atau HbA1c >7%. Diagnosis COVID-19: PCR usapan nasofaring-orofaring positif. Karakteristik dasar : usia, jenis kelamin, keluhan, riwayat kontak, riwayat perjalanan, jenis dan tempat perawatan, lama perawatan, komorbid, serta terapi DM. Pemeriksaan penunjang : GDS, HbA1c, kreatinin, saturasi O₂, *C-reactive protein* (CRP), prokalsitonin, *D-dimer*, dan fibrinogen dikelompokkan berdasarkan keluaran (hidup vs. mati); dilakukan uji beda. Analisis dengan SPSS v.24 (IBM, New York, USA).

Hasil : Pasien COVID-19 dengan DM periode Maret – 10 Juli 2020 sebanyak 42 dari total 436 kasus (9,63%). Pria lebih banyak (59,5%). Kasus terbanyak usia >50 tahun (64,3%). Batuk, demam, dan sesak nafas adalah keluhan tersering. Mayoritas pasien menyangkal riwayat kontak ataupun bepergian (>75%). Hampir separuh perlu perawatan intensif sejak awal (40,5%). Komorbid terbanyak hipertensi. Separuh kasus mendapat insulin. Persentase kematian 42,9% (18 dari 42). Rerata kendali glikemik (HbA1c 9,7%) dan saturasi O₂ (Sat O₂ 90%) buruk. Rerata penanda gangguan koagulasi (*D-dimer*, fibrinogen) dan inflamasi akut (CRP, prokalsitonin) meningkat, berturut-turut 3937,4 ng/mL; 496,1 mg/dL; 16,6 mg/L; 12 ng/mL. Tidak ada beda bermakna antara kelompok hidup dan mati.

Simpulan : Mortalitas dan morbiditas COVID-19 sangat tinggi pada DM. Hampir seluruh pasien mengalami gangguan koagulasi dan inflamasi akut.

Kata kunci : COVID-19, DM, RS Kariadi

Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 and DM at Dr. Kariadi General Hospital (Evaluation of patients from March to July 2020)

Abstract

Background : Central Java province has the 4th largest cases of COVID-19 in Indonesia with more than 8.000 cases. Dr. Kariadi General Hospital (RSDK) is one of the referral hospital with 436 confirmed cases of COVID-19 until July 10th 2020. Diabetes mellitus (DM) known to decreases the immune system and worsens the inflammatory reaction. The characteristics and outcomes of patients with COVID-19 and DM in the RSDK have not been reported yet.

Methods : Data were taken from the RSDK medical record. Diagnosis of DM : history of diabetes and/or RBG >200 mg/dL or HbA1c >7%. Diagnosis of COVID-19 infection : positive PCR from nasopharyngeal- oropharyngeal smear. Baseline characteristics : age, sex, chief complaints, contact and travel history, type and place of care, duration of treatment, comorbidity, and diabetes treatment options. Laboratory result : RBG, HbA1c, creatinine, O₂ saturation, C-reactive protein (CRP), procalcitonin, D-dimers, and fibrinogen were grouped according to patient output (life vs. death) and different tests was performed. Data analysis was performed with SPSS v.24 (IBM, New York, USA).

Results : The number of patients with COVID-19 and DM was 42 out of 436 cases (9.63%). Men was more prevalent (59.5%). Most cases were >50 years of age (64.3%). Cough, fever, and shortness of breath were the most prevalent chief complaints. The majority of patients denied contact or travel history (>75%). Nearly half of the cases needed intensive care (40.5%) at arrival. Hypertension was the no.1 comorbid. Half cases received insulin therapy. Percentage of death was 42.9% (18 out of 42). Average of glycemic control (HbA1c 9.7%) and O₂ saturation (Sat O₂ 90%) were poor. Coagulation (D-dimer, fibrinogen) and acute inflammatory (CRP, procalcitonin) markers were increased, respectively 3937.4 ng/mL; 496.1 mg/dL; 16.6 mg/L; 12 ng/mL. There was no significant difference between the life and death groups.

Conclusion : Mortality and morbidity of patients with COVID-19 and DM was very high. Almost all patients suffered from disseminated intravascular coagulation (DIC) and severe acute inflammation.

Keywords : COVID-19, DM, Kariadi Hospital

PENDAHULUAN

Pandemi *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) atau lebih dikenal sebagai *Coronavirus disease* (COVID-19) belum berakhir.^{1,2} Beberapa negara seperti Jepang, China, dan Amerika Serikat bahkan telah melaporkan adanya gelombang penyebaran kedua (*second wave*).² Kasus COVID-19 yang pertama kali dilaporkan di Propinsi Wuhan China pada Desember 2019 telah menginfeksi lebih dari 12 juta jiwa di seluruh dunia dan menyebabkan lebih dari setengah juta jiwa meninggal. Asia Tenggara menyumbang lebih dari 1 juta kasus dengan lebih 28.000 kematian. Hal ini menyebabkan beban kesehatan, sosial, dan ekonomi yang sangat berat di seluruh penjuru dunia.²

Indonesia menempati urutan ke-24 kasus COVID-19 terbanyak di dunia berdasarkan data Gugus Tugas Penanganan COVID-19 tanggal 26 Juli 2020. Kasus COVID-19 terkonfirmasi di Indonesia telah mencapai lebih dari 98.000 kasus. Jawa Tengah merupakan propinsi dengan jumlah kasus terbanyak ke-4 di Indonesia dengan lebih dari 8.000 kasus (8,2% dari seluruh kasus di Indonesia).³ Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi (RSDK) yang merupakan satu dari sekian banyak RS rujukan kasus COVID-19 di Jawa Tengah, sampai tanggal 10 Juli 2020 telah memeriksa dan merawat 436 kasus terkonfirmasi COVID-19 (positif dari pemeriksaan

polymerase chain reaction/PCR dari usapan nasofaring-orofaring).⁴

Respon inflamasi dan imunitas terhadap adanya suatu infeksi dipengaruhi oleh kadar glukosa darah. Kadar glukosa darah yang tinggi menyebabkan inflamasi kronik dan di sisi lain menurunkan daya juang sel-sel imunitas. Infeksi khususnya dalam hal ini infeksi virus bisa bermanifestasi lebih berat pada pasien dengan diabetes mellitus (DM). Sejarah membuktikan bahwa virus Corona baik pada kasus *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) maupun *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) menyebabkan konsekuensi berat termasuk kematian yang lebih tinggi pada pasien dengan DM tipe 2.^{5,6} Data yang dikeluarkan Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018 menyatakan bahwa prevalensi DM di seluruh dunia diperkirakan sekitar 8,5% dan Indonesia merupakan negara dengan populasi DM terbesar ke-5 di dunia.⁷ Kunjungan pasien DM di RSDK baik rawat jalan maupun rawat inap mencapai lebih dari 1000 kasus per tahun.

Data terkait dampak COVID-19 terhadap pasien dengan DM belum banyak dilaporkan di Indonesia. Studi sebelumnya menyebutkan bahwa pasien dengan DM tipe 2 memiliki risiko morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi bila terinfeksi COVID-19.⁸⁻¹⁰ Kami merangkum dan mengamati karakteristik dan keluaran

pasien COVID-19 dengan DM di RSDK selama bulan Maret hingga 10 Juli 2020.

METODE

Resume dan analisis observasional retrospektif dilakukan terhadap data rekam medis pasien COVID-19 dengan DM yang diperiksa maupun dirawat di RSDK selama bulan Maret hingga 10 Juli 2020. Pengambilan data dari Sistem Informasi Manajemen (SIM) RSDK telah mendapatkan izin dari Ketua Tim COVID-19 RSDK.

Pasien yang dimasukkan dalam analisis adalah pasien dengan diagnosis DM berdasarkan anamnesis atau adanya penggunaan obat pengendali DM dan/atau didapatkan hasil pemeriksaan GDS >200 mg/dL atau HbA1c >7%.¹¹ Diagnosis COVID-19 ditegakkan berdasarkan pemeriksaan PCR usapan orofaring-nasofaring yang positif. Karakteristik dasar yang kami amati adalah usia, jenis kelamin, keluhan utama saat datang ke RS, ada tidaknya riwayat kontak dengan pasien suspek COVID-19, ada tidaknya riwayat perjalanan ke luar kota/luar negeri, jenis dan tempat perawatan, lama perawatan, komorbid, serta pilihan terapi diabetes. Hasil laboratorium penunjang yang diperiksa saat awal masuk RS berupa kadar glukosa darah sewaktu (GDS), HbA1c, kreatinin, saturasi O₂, D-dimer, fibrinogen, C-reactive protein (CRP), dan prokalsitonin kami kelompokkan dan bandingkan antara pasien yang hidup dan mati. Frekuensi dan proporsi dilaporkan untuk variabel kategori sementara rerata dan standar deviasi dilaporkan untuk variabel kontinyu. Analisis data dilakukan dengan *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) v.24 (IBM, New York, USA).

HASIL

Karakteristik Dasar

Kasus terkonfirmasi COVID-19 yang melakukan pemeriksaan ataupun dirawat di RSDK selama periode Maret–10 Juli 2020 sebanyak 436 pasien dan yang menderita DM ada 42 pasien (9,6%). Pasien pria lebih banyak dibandingkan wanita (25 pasien; 59,5%). Usia pasien sangat bervariasi mulai dari yang termuda usia 31 tahun hingga di atas 70 tahun, tetapi kasus terbanyak didominasi kelompok lansia awal hingga manula (64,3%). Klasifikasi usia ini dibuat berdasarkan kriteria yang dikeluarkan oleh Departemen Kesehatan (Depkes) tahun 2009.¹²

Keluhan awal yang membuat pasien memeriksakan diri ke RSDK sebagian besar adalah keluhan khas terkait infeksi saluran nafas seperti batuk, demam, dan sesak nafas (terjadi pada sepertiga hingga separuh kasus). Lemas dan nyeri kepala juga banyak dijumpai. Keluhan yang tidak khas namun cukup besar prevalensinya adalah keluhan gastrointestinal seperti

mual, muntah, dan diare (10,3%). Satu pasien (2,4%) tidak merasakan adanya keluhan apapun.

Sembilan pasien (21,4%) mengatakan dengan jelas adanya riwayat kontak dengan kasus suspek COVID-19 seperti misalnya merasa kontak/tertular dari anggota keluarga lain yang sudah terlebih dulu sakit. Mayoritas pasien tidak didapatkan adanya riwayat kontak (76,2%) dan 1 orang pasien (2,4%) mengaku tidak tau. Tujuh pasien (16,7%) diketahui memiliki riwayat perjalanan ke luar kota maupun ke luar negeri dalam periode 2 minggu terakhir sebelum merasakan gejala, sisanya (83,3%) mengatakan tidak ada riwayat perjalanan ke luar kota / luar negeri. Pasien COVID-19 dengan DM yang datang ke RSDK sebagian besar bukan dirujuk dari RS lain (85,7%) dan hanya 6 pasien (14,3%) yang merupakan kasus rujukan.

Pasien COVID-19 dengan DM di RSDK tidak semuanya menjalani rawat inap, 6 pasien (14,3%) kondisinya baik dan diizinkan melakukan isolasi mandiri. Pasien yang memerlukan rawat inap kami kategorikan menjadi 3 kelompok yaitu; 1) pasien Instalasi Gawat Darurat (IGD) yaitu pasien yang kondisi saat datang di IGD sudah buruk sehingga meninggal sebelum dipindahkan ke ruang isolasi atau Instalasi Rawat Intensif (IRIN), 2) pasien IRIN yaitu pasien yang sejak datang telah indikasi memerlukan perawatan/alat bantu nafas di IRIN, dan 3) pasien ruang isolasi yaitu pasien yang datang dengan keluhan ringan sampai sedang sehingga belum indikasi rawat intensif. Pasien kategori 3 adalah yang terbanyak di antara seluruh kasus COVID-19 dengan DM yang memerlukan rawat inap di RSDK (45,2%). Lama masa rawat inap bervariasi mulai dari 1 hari hingga 30 hari dengan rata-rata masa perawatan 11,67 hari.

Kami mendapatkan data komorbid seperti hipertensi, penyakit jantung, penyakit saraf, gangguan ginjal, dan beberapa lainnya. Hipertensi merupakan komorbid terbanyak (26%). Ada kasus-kasus khusus seperti pasien dengan infeksi tuberkulosis paru, HIV dan hamil, serta rheumatoid arthritis.

Pilihan terapi diabetes yang digunakan selama perawatan pada kasus COVID-19 secara khusus kami amati dan tampak bahwa separuh kasus (21 pasien; 50%) diberikan insulin baik itu pemberian intravena maupun sub kutan. Pemberian insulin ada yang disertai dengan pemberian obat hipoglikemik oral (OHO) dan ada yang tidak. Enam pasien mendapatkan kombinasi beberapa OHO tanpa insulin (14,3%) dan 15 pasien tidak ada data terkait obat DM yang digunakan selama perawatan (35,7%). Rangkuman karakteristik dasar pasien COVID-19 dengan DM di RSDK dapat dilihat pada Tabel 1.

Keluaran pasien

Kasus kematian yang kami dapatkan pada pasien COVID-19 dengan DM cukup besar yaitu 18 kematian

TABEL 1
Karakteristik Dasar Pasien COVID-19 dengan DM (n=42)

Variabel		n (%)
Usia (tahun)	31–40	5 (11,9)
	41–50	10 (23,8)
	51–60	16 (38,1)
	61–70	7 (16,7)
	>70	4 (9,5)
Jenis kelamin	Pria	25 (59,5)
	Wanita	17 (40,5)
Keluhan awal	Batuk	23 (54,8)
	Demam	20 (47,6)
	Sesak nafas	18 (42,8)
	Lemas	14 (33,3)
	Nyeri kepala	9 (21,4)
	Pilek	4 (9,5)
	Mual/muntah	4 (9,5)
	Nyeri tenggorokan	3 (7,1)
	Diare	2 (4,8)
	Penurunan kesadaran	1 (2,4)
	Tanpa gejala	1 (2,4)
Riwayat kontak suspek COVID-19	Ada	9 (21,4)
	Tidak ada	32 (76,2)
	Tidak tau	1 (2,4)
Riwayat perjalanan luar kota/negeri	Ada	7 (16,7)
	Tidak ada	35 (83,3)
Jenis perawatan	Rawat inap: a) Instalasi Gawat Darurat	5 (11,9)
	b) Instalasi Rawat Intensif	12 (28,6)
	c) Ruang Isolasi	19 (45,2)
	Rawat jalan	6 (14,3)
Rerata lama perawatan (hari)		11,67 (1–30)
Komorbid	Hipertensi	11 (26)
	Penyakit jantung	4 (9,5)
	Penyakit neurologi	3 (7,1)
	Gangguan fungsi ginjal (CKD*)	3 (7,1)
	Obesitas	2 (4,8)
	Kehamilan dan persalinan	2 (4,8)
	Tuberkulosis paru	1 (2,4)

TABEL 1
Karakteristik Dasar Pasien COVID-19 dengan DM

Variabel	n (%)	
Terapi DM	Penyakit hepar	1 (2,4)
	Penyakit kulit	1 (2,4)
	Sepsis	1 (2,4)
	HIV**	1 (2,4)
	Gastroenteritis	1 (2,4)
	Artritis	1 (2,4)
	Tanpa komorbid	1 (2,4)
	Insulin	21 (50)
	Insulin + OHO***	6 (14,3)
	Tanpa keterangan	15 (35,7)

*CKD : Chronic Kidney Disease

**HIV : Human Immuno-Deficiency Virus

***OHO : Obat Hipoglikemik Oral

dari total 42 pasien (42,9%). Semua pasien yang datang dalam kondisi berat dan memerlukan perawatan di IRIN berujung pada kematian terlepas dari digunakan atau tidaknya alat bantu nafas. Hampir seluruh pasien dengan kondisi ringan sampai sedang yang dirawat di ruang isolasi bisa pulang dalam keadaan sehat; hanya 1 pasien yang kemudian mengalami gagal nafas dan meninggal.

Data laboratorium dan data klinis yang kami harapkan bisa dianalisis lebih lanjut seperti kadar GDS, HbA1c, kreatinin, saturasi O₂, *D-dimer*, fibrinogen, CRP, dan prokalsitonin tidak didapatkan secara lengkap pada semua pasien. Data penunjang yang ada kami tampilkan dalam bentuk rerata keseluruhan dan rerata pada masing-masing kelompok keluaran (hidup vs. mati) agar didapatkan gambaran umum dan perbandingan (Tabel 2).

Rerata GDS lebih tinggi pada kelompok pasien yang meninggal, demikian pula pasien dengan kadar GDS tertinggi sebesar 921 mg/dL juga dijumpai pada kelompok meninggal. Hal menarik untuk disimak bahwa beberapa pasien datang dengan GDS di bawah normal (hipoglikemia) meskipun diketahui adanya riwayat DM. Rerata kadar HbA1c pada pasien COVID-19 dengan DM yang datang ke RSDKsangat buruk yaitu 9,7%. Nilai HbA1c tersebut menunjukkan kisaran rata-rata GDS harian pasien >250 mg/dL. Rerata HbA1c pada kelompok pasien meninggal lebih buruk (9,8% vs. 9,4%). Rerata kreatinin lebih tinggi pada kelompok pasien yang meninggal (2,11 mg/dL vs. 1,12 mg/dL) dan pasien CKD dengan nilai kreatinin tertinggi 10 mg/dL juga dijumpai pada kelompok pasien yang meninggal. Sebagian besar pasien datang dengan kondisi saturasi O₂ yang sangat menurun (rerata saturasi O₂ 90%). Kelompok pasien

meninggal memiliki rerata saturasi O₂ lebih rendah dibandingkan yang hidup (89% vs. 91%) (Tabel 2).

Penanda inflamasi fase akut baik itu CRP maupun prokalsitonin meningkat pada hampir seluruh kasus COVID-19 dengan DM. Rerata CRP dan prokalsitonin berturut-turut 16,6 mg/L (normal : <5 mg/L) dan 12 ng/mL (normal: 0,5 ng/mL). Rerata kadar CRP tampak lebih tinggi pada kelompok pasien meninggal (20,8 mg/dL vs. 14,4 mg/dL), sementara prokalsitonin justru lebih tinggi pada kelompok pasien hidup (12,5 ng/mL vs. 11 ng/mL) (Tabel 2).

Pemeriksaan biomarker *disseminated intravascular coagulation* (DIC) seperti *D-dimer* dan fibrinogen menunjukkan adanya peningkatan pada hampir seluruh kasus. Rerata kadar *D-dimer* pada pasien COVID-19 dengan DM mencapai 3937,4 ng/mL (normal: 0–300 ng/mL). Rerata *D-dimer* ini tampak lebih tinggi pada kelompok pasien meninggal (5577,8 ng/mL vs. 2882,9 ng/mL). Pemeriksaan fibrinogen juga menunjukkan peningkatan meskipun tidak sekuat *D-dimer*. Rerata kadar fibrinogen pada pasien COVID-19 dengan DM sebesar 496,1 mg/dL (normal: 200–400 mg/dL) (Tabel 2). Hampir seluruh pemeriksaan penunjang menunjukkan bahwa kelompok pasien meninggal memiliki rerata nilai yang lebih buruk dibandingkan kelompok hidup, meskipun demikian perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik.

DISKUSI

Pasien COVID-19 dengan DM yang kami dapatkan melalui data rekam medis di RSDK lebih banyak pria. Hal ini sesuai dengan studi terbaru yang menunjukkan

TABEL 2

Deskripsi variabel pada kelompok keluaran pasien COVID-19 dengan DM

Variabel	n (%)			
Total kasus hidup	24 (57,1)			
Total kasus mati	18 (42,9)			
Variabel	n	Rerata (simpang baku)	Min–Maks	p
Glukosa Darah Sewaktu	36	245 mg/dL (181)	50–921	0,966
Pasien hidup	20	238 mg/dL (169)	50–763	
Pasien meninggal	16	253 mg/dL (200)	63–921	
HbA1c	27	9,7% (2,5)	6,3–14,6	0,455
Pasien hidup	20	9,8% (2,4)	6,3–14	
Pasien meninggal	7	9,4% (2,9)	6,3–14,6	
Kreatinin	36	1,59 mg/dL (1,59)	0,6–10	0,557
Pasien hidup	19	1,12 mg/dL (0,37)	0,6–1,9	
Pasien meninggal	17	2,11 mg/dL (2,19)	0,8–10	
Saturasi O ₂	32	90,4%	20–100	0,759
Pasien hidup	17	91,1%	20–100	
Pasien meninggal	15	89,7%	70–100	
C–Reactive Protein	26	16,6 mg/L (14,6)	0,3–53	0,26
Pasien hidup	17	14,4 mg/L (12,5)	0,3–45,7	
Pasien meninggal	9	20,8 mg/L (18,1)	0,3–53	
Prokalsitonin	23	12,0 ng/mL (33,3)	0,01–143,6	0,871
Pasien hidup	15	12,5 ng/mL (37,3)	0,01–143,6	
Pasien meninggal	8	11,0 ng/mL (26,7)	0,11–77	
D-dimer	23	3937,4 ng/mL (5422,8)	290–20010	0,717
Pasien hidup	14	2882,9 ng/mL (3822,1)	290–15540	
Pasien meninggal	9	5577,8 ng/mL (7221,9)	850–20010	
Fibrinogen	20	496,1 mg/dL (196,7)	170,3–781,5	0,656
Pasien hidup	12	512,9 mg/dL (179,1)	201–752	
Pasien meninggal	8	470,9 mg/dL (230,9)	170,3–781,5	

bahwa pria dengan COVID-19 berisiko lebih tinggi untuk mengalami keluaran yang lebih buruk dibandingkan wanita.^{13,14} Perbedaan risiko tersebut dijelaskan terkait dengan prevalensi merokok yang lebih banyak pada pasien pria.^{15,16} Meskipun demikian, data yang kami dapatkan di RSDK tidak mencantumkan ada tidaknya kebiasaan merokok pada pasien COVID-19 dengan DM.

Kejadian COVID-19 dengan DM di RSDK didominasi usia di atas 50 tahun. Kombinasi antara faktor

penyakit dasar DM dengan usia lanjut memperkuat risiko turunya kemampuan respon imun (imunosenesen) dalam menghadapi infeksi COVID-19. Imunosenesen pada usia lanjut ditandai dengan kondisi sebagai berikut; 1) sangat rentan mengalami infeksi saluran pernafasan, 2) rentan mengalami reaktivasi infeksi virus lama, 3) lemah dalam merespon vaksinasi, dan 4) sulit mengupayakan penyembuhan jaringan yang mengalami jejas.¹⁷ Hal menarik lain yang terkait dengan

usia adalah pasien COVID-19 dengan DM yang berusia di bawah 40 tahun proporsinya cukup besar (5 pasien; 11,9%), 2 di antaranya sedang hamil.

Keluhan utama yang membuat pasien datang ke RS didominasi keluhan khas terkait infeksi saluran pernafasan, hal ini sesuai dengan yang dilaporkan di India yaitu keluhan seperti batuk, demam, nafas terasa pendek, dan nyeri telan.¹⁸ Perhatian khusus harus diberikan pada keluhan lain yang tidak khas tetapi cukup sering dijumpai seperti kelelahan, nyeri kepala, dan keluhan gastrointestinal (10–20%). Hal ini sangat penting dipahami oleh dokter atau perawat yang bertugas di IGD maupun di poliklinik rawat jalan agar kejadian kasus COVID-19 yang lolos skrining dapat diminimalkan sejak awal.

Kriteria kecurigaan kasus COVID-19 yang didasarkan pada ada tidaknya riwayat kontak maupun ada tidaknya riwayat perjalanan ke luar kota/luar negeri sebaiknya mulai ditinggalkan dan jangan dijadikan acuan secara naif. Data yang kami dapat menunjukkan bahwa mayoritas pasien tidak memiliki riwayat perjalanan ke luar kota/luar negeri. Hal ini menunjukkan bahwa transmisi COVID-19 dengan DM yang kami tangani di RSDK terjadi melalui transmisi lokal. Hal ini diperkuat dengan keterangan yang dikeluarkan oleh WHO dimana dikatakan bahwa penyebaran kasus COVID-19 di Indonesia sifatnya *community transmission*.² Demikian pula halnya dengan riwayat kontak, sebagian besar pasien tidak menyadari adanya riwayat kontak dengan kasus suspek COVID-19. Gugus Tugas Penanganan COVID-19 menyatakan bahwa sumber penularan sebagian besar adalah usia produktif dengan imunitas yang baik sehingga tanpa gejala (orang tanpa gejala/OTG) atau dengan gejala minimal sehingga pasien yang rentan tidak menyadari akan tertular. Data nasional menunjukkan tingginya kasus terkonfirmasi COVID-19 didominasi OTG yang didapatkan melalui skrining massal di lokasi keramaian.³

Kasus COVID-19 dengan DM yang ada di RSDK hanya menggambarkan sebagian kecil saja dari keseluruhan kasus di Jawa Tengah. Hal ini bisa dinilai melalui data bahwa dari lebih 8.000 kasus COVID-19 di Jawa Tengah hanya sekitar 8,2% saja yang diperiksa atau dirawat di RSDK. Proporsi pasien rujukan di RSDK relatif kecil (14,3%).² Pemerintah sejak awal merebaknya pandemi telah menetapkan beberapa RS sebagai pusat rujukan kasus COVID-19. Khusus area Jawa Tengah sendiri memiliki 13 RS sebagai lini pertama rujukan COVID-19, salah satu yang utama adalah RSDK.¹⁹ Pembagian pusat rujukan ini dimaksudkan untuk pemeratakan beban pelayanan, mempermudah akses pelayanan, meminimalkan risiko transmisi, serta menurunkan morbiditas dan mortalitas pasien.

Pasien COVID-19 dengan DM sebagian besar datang ke RS sudah dalam kondisi yang tidak baik, pasien mengalami penurunan saturasi O₂ dan

memerlukan rawat inap (36 dari 42 pasien; 85,7%). Hampir separuh pasien yang memerlukan rawat inap ternyata juga memerlukan alat bantu nafas/perawatan di IRIN (17 dari 36 pasien; 47%). Kematian pasien COVID-19 dengan DM dalam pengamatan sangat tinggi (18 dari 42; 42,9%). Seluruh pasien yang datang dengan gejala yang berat pada akhirnya meninggal terlepas dari apakah dia mendapatkan alat bantu nafas di IRIN atau tidak. Lima pasien (11,9%) bahkan meninggal di Instalasi Gawat Darurat. Hal ini menunjukkan bahwa apabila proses infeksi dan inflamasi akibat COVID-19 pada pasien DM telah berlangsung progresif saat pasien pertama kali dibawa ke RS maka tidak banyak intervensi medis yang bisa diharapkan dapat merubah keadaan. Sebaliknya, pasien yang datang dengan gejala ringan sampai sedang dan dirawat di ruang isolasi hampir seluruhnya dapat keluar dari RS dalam keadaan baik.

Hasil laporan yang dirilis oleh *Chinese Centre for Disease Control* menyatakan bahwa *case fatality rate* akibat COVID-19 pada pasien DM jauh lebih tinggi dibandingkan pasien non DM (7,3% vs. 2,3%).²⁰ Diabetes mellitus akan memperburuk risiko mortalitas pada pasien yang terinfeksi COVID-19. Alasannya dapat dijelaskan sebagai berikut: 1) kondisi hiperglikemia merangsang inflamasi kronik dan melemahkan sistem pertahanan tubuh melawan infeksi, 2) pasien DM memiliki reseptor ACE2 yang lebih tinggi khususnya di paru, hati, dan pankreas, padahal diketahui bahwa reseptor ACE2 ini merupakan pintu masuk virus Corona ke dalam tubuh manusia, 3) pasien DM lebih banyak dijumpai pada usia paruh baya dimana telah terjadi penurunan kapasitas sistem imun (imunosenesen), 4) pasien DM umumnya telah memiliki komorbiditas akibat komplikasi kronik makro maupun mikrovaskuler yang akan mengurangi kemampuan adaptasi tubuh dalam menghadapi jejas/stresor.^{17,20,21}

Komplikasi yang dijumpai pada pasien COVID-19 dengan DM dalam studi ini umumnya terkait dengan komplikasi kronik makro dan mikrovaskuler akibat DM sebagai penyakit dasar yaitu hipertensi, penyakit jantung, penyakit saraf, dan gangguan fungsi ginjal. Komplikasi lain dengan prevalensi kecil dijumpai kasus DM dengan HIV dan kehamilan, DM dengan arthritis rheumatoid, dan DM dengan tuberkulosis paru.

Pemeriksaan kadar GDS secara serial amat penting dilakukan pada setiap pasien COVID-19 terlepas dari ada tidaknya riwayat DM. Adanya data GDS dapat meningkatkan kewaspadaan dokter pengelola untuk menyikapi pasien tersebut sebagai pasien dengan DM atau bukan. Tidak semua pasien DM di Indonesia menyadari atau memahami betul akan riwayat penyakitnya, banyak yang tidak tau apakah dirinya menderita DM atau tidak. Diagnosis DM harus dipastikan melalui anamnesis tajam dan pemeriksaan penunjang yang relevan.

Data GDS awal yang kami dapatkan melalui

rekam medis menunjukkan bahwa tidak semua pasien COVID-19 dengan DM datang dalam kondisi hiperglikemia, sebagian justru hipoglikemia. Evaluasi GDS secara serial wajib dilakukan agar dokter tidak terkecoh dan agar komplikasi akut hiper maupun hipoglikemia dapat diantisipasi sejak awal. Kadar GDS harus diturunkan dengan segera dan terapi yang paling sesuai pada kondisi infeksi akut adalah pemberian insulin intravena.^{20,22} Tidak digunakannya insulin intravena untuk regulasi GDS secara cepat pada sebagian kasus yang kami amati mungkin memberikan peran besar pada hasil keluaran pasien. Penundaan pemberian insulin intravena umumnya diakibatkan adanya keraguan dalam menentukan apakah pasien COVID-19 yang dihadapi merupakan pasien DM atau bukan, selain itu masih ada keyakinan bahwa OHO yang sudah rutin dikonsumsi bisa dilanjutkan pemberiannya, dan ada pula pertimbangan teknis terkait keterbatasan akses perawat untuk sering masuk ke dalam ruang isolasi melakukan pemeriksaan GDS.

Rerata kadar HbA1c yang sangat tinggi pada studi ini menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan DM pada umumnya memiliki kendali glikemik yang buruk dalam beberapa bulan terakhir. Nilai HbA1c 9,7% setara dengan rata-rata GDS harian di atas 250 mg/dL. Kondisi hiperglikemia yang dibiarkan tidak terkontrol dalam jangka waktu yang lama akan merangsang munculnya inflamasi kronik, melemahkan daya lawan sistem imun terhadap infeksi, serta menurunkan kemampuan rekoveri dari jejas.²⁰

Penanda gangguan koagulasi (*disseminated intravascular coagulation/DIC*) seperti *D-dimer* dan Fibrinogen menunjukkan hasil yang meningkat secara merata. Hal ini menunjukkan bahwa gangguan koagulasi terjadi pada pasien COVID-19 dengan DM tanpa memandang derajat berat ringannya gejala saat masuk. Rerata kadar *D-dimer* pada kelompok pasien yang meninggal tampak jauh lebih tinggi dibandingkan pasien hidup, hal ini sesuai dengan yang disampaikan oleh Yau dkk yang menyatakan bahwa kadar *D-dimer* berkorelasi positif dengan derajat keparahan COVID-19 serta dapat dijadikan prediktor mortalitas.²³ Hal serupa terjadi pada penanda inflamasi akut. *C-Reactive Protein (CRP)* dan prokalsitonin sebagai penanda inflamasi akut meningkat pada kelompok pasien yang meninggal. Hu dkk telah menyatakan berdasarkan pengalaman di China bahwa kadar prokalsitonin akan meningkat seiring dengan memberatnya infeksi COVID-19 dan karenanya prokalsitonin dapat digunakan sebagai indikator severitas dan menilai prognosis pasien COVID-19. Oleh karena itu CRP dan prokalsitonin menjadi pemeriksaan penunjang yang tidak boleh dilupakan dalam menilai severitas dan prognosis pasien COVID-19 dengan DM.^{24,25}

Rerata kadar kreatinin pada kelompok pasien yang meninggal tampak berbeda dibandingkan pada

kelompok pasien hidup. Perbedaan rerata kreatinin ini menunjukkan adanya jejas ginjal akut/*acute kidney injury (AKI)* pada pasien COVID-19 berat dengan DM. Kejadian AKI pada pasien COVID-19 dengan DM dijelaskan setidaknya melalui lima mekanisme berikut: 1) demam menyebabkan dehidrasi dan penurunan filtrasi di glomerulus ginjal, 2) kondisi sepsis akibat COVID-19 menginduksi *cytokine storm syndrome* yang selanjutnya menyebabkan rhabdomyolisis dan hipoksia jaringan, 3) invasi langsung dari virus Corona ke dalam sel tubulus dan glomerulus ginjal menyebabkan efek sitopatik (jumlah reseptor ACE2 pada ginjal 100x lipat dibandingkan pada paru-paru), 4) efek samping dari penggunaan NSAIDs selama perawatan, dan 5) terkait langsung dengan komplikasi DM dan komorbid hipertensi yang telah diderita pasien.²⁶

Secara umum hampir semua gambaran laboratorium penunjang menunjukkan hasil yang lebih buruk pada kelompok pasien yang meninggal, tetapi perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik. Hal ini sangat mungkin dikarenakan keterbatasan kelengkapan data. Tidak semua pasien dalam studi ini memiliki data penunjang variabel yang lengkap. COVID-19 merupakan kasus yang sangat baru dan menjadi lahan pembelajaran untuk seluruh dokter di dunia, sehingga pada bulan-bulan awal pandemi kami belum memiliki protokol yang tetap terkait pemeriksaan standar apa saja yang wajib kami kerjakan pada pasien COVID-19 dengan DM ini. Melalui laporan awal ini, kami berharap bahwa pendekatan pengelolaan dan evaluasi pasien COVID-19 dapat lebih terarah.

SIMPULAN

Kasus COVID-19 dengan DM di RSDK sebesar 9,6% dari keseluruhan kasus COVID-19 selama bulan Maret – 10 Juli 2020. Angka mortalitas mencapai 42,9%. Sebagian besar pasien adalah lansia dengan DM yang tidak terkontrol dan datang dalam kondisi buruk. Evaluasi GDS serial wajib dikerjakan karena pasien bisa datang dengan kondisi hiperglikemia maupun hipoglikemia. Gangguan koagulasi dan inflamasi akut terjadi pada hampir semua kasus COVID-19 dengan DM.

DAFTAR PUSTAKA

1. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 situation update worldwide. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-73 available at <http://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
2. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) situation report by 12 July 2020 available at https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200712-covid-19-sitrep-174.pdf?sfvrsn=5d1c1b2c_2
3. Beranda Gugus Tugas Penanganan COVID-19 available at <https://covid19.go.id>

4. SIMRS Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang
5. Alraddadi BM, Watson JT, Almarashi A, Abedi GR, Turkistani A, Sadran M, *et al.* Risk factors for primary middle east respiratory syndrome coronavirus illness in humans, Saudi Arabia, 2014. *Emerg Infect Dis* 2016;22(1):49–55.
6. Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, *et al.* Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med* 2006;23(6):6238.
7. Infodatin 2018 available at file:///C:/Users/hp/AppData/Local/Temp/infodatin-Diabetes-2018.pdf
8. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 Pandemic, Corona Viruses, and Diabetes Mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;736–41.
9. Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2020;43(6):867–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01236-2>
10. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet* [Internet]. 2020;395(10231):1225–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30627-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30627-9)
11. Organization WH. Use of glycated hemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus abbreviated report of a WHO consultation. 2011
12. Kriteria usia oleh Depkes RI available at www.scribd.com/doc/151484440/Kategori-Umur-Menurut-Depkes-RI
13. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM, *et al.* Gender differences in patients with COVID-19: focus on severity and mortality. *Front Public Health* 2020;8(April):16.
14. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
15. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(4):e20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30117-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30117-X)
16. Walter LA MA. Sex-and Gender-specific Observations and Implications for COVID-19. *West J Emerg Med Integr Emerg Care with Popul Heal* 2020
17. Cornelia MW and Jorg JG. Aging of the Immune System. Mechanisms and Therapeutic Targets. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13(Suppl 5):S422–8
18. Hafeez A, Ahmad S, Siddiqui SA, Ahmad M, Mishra S. A review of COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) diagnosis, treatments and prevention. *EJMO* 2020;4(2):116–25
19. Tanggap COVID-19 Propinsi Jawa Tengah available at <https://corona.jatengprov.go.id/berita>
20. Hill MA, Mantzoros C, Sowers JR. Commentary: COVID -19 in patients with diabetes. *J Metabol* 2020 available at <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154217>
21. Sandooja R, Vura NVRK, Morocco M. Heightened ACE Activity and Unfavorable Consequences in COVID-19 Diabetic Subjects. *Int J Endocrinol* 2020 available at <https://doi.org/10.1155/2020/7847526>
22. Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, Barbieri M, Rizzo MR, Messina V, *et al.* Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by Covid-19: Can We Do More on Glycemic Control? available at <https://doi.org/10.2337/dc20-0723>
23. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, *et al.* D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case. control study. *J Intensive Care* 2020;8:49
24. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C, *et al.* Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and COVID-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care* 2020;43(7):1399–407.
25. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. available at <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106051>
26. Valizadeh R, Baradaran A, Mirzazadeh A, Bhaskar LVKS. Coronavirus-nephropathy; renal involvement in COVID-19. *J Renal Inj Prev* 2020;9(2): e18.



Original Article

Hubungan Tingkat Pendidikan dan Pelatihan dengan Tingkat Pengetahuan Petugas Kamar Jenazah tentang COVID-19 pada Jenazah

Raja Al Fath Widya Iswara

Bagian Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal Fakultas Kedokteran Universitas Halu Oleo Kendari

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.475>

Diajukan: 28 Juli 2020
Diterima: 10 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:
Bagian Ilmu Kedokteran Forensik dan Medikolegal
Fakultas Kedokteran Universitas Halu Oleo
Kendari

Korespondensi Penulis:
Raja Al Fath Widya Iswara
Jl. Syaikh Muhammad Al-Khidhir, Kambu,
Kendari, Sulawesi Tenggara, 93561,
Indonesia

E-mail:
dr.rajaalfath@gmail.com

Latar belakang : Petugas kamar jenazah adalah orang yang paling berisiko terinfeksi COVID-19 dikarenakan kurangnya pengetahuan tentang infeksi tersebut pada jenazah. Tingkat pendidikan dan keikutsertaan dalam pelatihan merupakan hal yang dapat mempengaruhi pengetahuan petugas kamar jenazah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan tingkat pendidikan dan pelatihan dengan tingkat pengetahuan petugas kamar jenazah tentang COVID-19 pada jenazah.

Metode : Penelitian *cross sectional* menggunakan desain deskriptif analitik. Subjek penelitian 30 responden petugas kamar jenazah dengan teknik *total sampling* di Rumah Sakit Umum Bahteramas Provinsi Sulawesi Tenggara, Rumah Sakit Umum Daerah Kota Kendari dan Rumah Sakit Bhayangkara Kendari pada bulan Mei 2020 yang memenuhi kriteria inklusi. Instrumen penelitian menggunakan kuesioner. Pendidikan rendah mencakup lulusan SD, SMP dan SMA, sedangkan pendidikan tinggi mencakup lulusan Akademik, Sekolah Tinggi, Politeknik dan Perguruan Tinggi. Pelatihan dikategorikan dalam pernah dan tidak pernah mengikuti. Pengetahuan baik apabila responden mampu menjawab benar dengan nilai 70–100%, sedangkan pengetahuan buruk apabila responden menjawab benar dengan nilai kurang dari 70%. Data dianalisis menggunakan uji *Fisher Exact Test*.

Hasil : 18 responden memiliki tingkat pendidikan tinggi dan 12 responden memiliki tingkat pendidikan rendah. 16 responden pernah mengikuti pelatihan dan 14 responden tidak pernah mengikuti pelatihan. 23 responden memiliki pengetahuan baik dan 7 responden memiliki pengetahuan buruk. Terdapat hubungan yang signifikan antara tingkat pendidikan dan pelatihan dengan tingkat pengetahuan petugas kamar jenazah tentang COVID-19 pada jenazah, masing-masing dengan nilai $p=0,029$ dan $p=0,031$.

Simpulan : Terdapat hubungan tingkat pendidikan dan pelatihan dengan tingkat pengetahuan petugas kamar jenazah tentang COVID-19 pada jenazah.

Kata Kunci : COVID-19, jenazah, pelatihan, pendidikan, pengetahuan

Relationship between the level of education and training with the level of knowledge of mortuary officer about COVID-19 in the Corpse

Abstract

Background : The mortuary officer is the person most at risk of being infected with COVID-19 due to a lack of knowledge about the infection in the corpse. The level of education and participation in training are things that can affect the knowledge of the mortuary officer. The aim of this study is to determine the relationship between the level of education and training with the level of knowledge of the mortuary officer about COVID-19 in the corpse.

Methods : This study was cross sectional used a descriptive analytic design. The research subjects were 30 respondents of mortuary officers with total sampling technique at the Bahteramas General Hospital of Southeast Sulawesi Province, Kendari City Regional General Hospital and Bhayangkara Kendari Hospital in May 2020 who met the inclusion criteria. The research instrument was use a questionnaire. Low level education includes graduates from elementary school, junior high school and senior high school, while higher education level includes graduates from Academics, Higher Education, Polytechnic and University. Training is categorized as having and never following. Good knowledge is if the respondent is able to answer correctly with a value of 70–100%, while bad knowledge is if the respondent answers correctly with a value of less than 70%. Data were analyzed using the Fisher Exact Test.

Results : 18 respondents had a high level of education and 12 respondents had a low level of education. 16 respondents have attended training and 14 respondents have never attended training. 23 respondents have good knowledge and 7 respondents have bad knowledge. There was a significant relationship between the level of education and training with the level of knowledge of mortuary officers about COVID-19 in the corpse, with $p = 0.029$ and $p = 0.031$, respectively.

Conclusion : There is a relationship between the level of education and training with the level of knowledge of mortuary officers about COVID-19 in the corpse.

Keywords : COVID-19, corpse, training, education, knowledge

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease-19 (COVID-19) telah dinyatakan sebagai pandemi oleh *World Health Organization* (WHO), hingga saat ini kasusnya masih meningkat secara signifikan dan menimbulkan banyak korban kematian di lebih dari 150 negara.¹ Indonesia menjadi salah satu negara dengan kasus COVID-19 yang tinggi dan ditetapkan sebagai bencana non alam berupa wabah penyakit oleh Badan Nasional Penanggulangan Bencana (BNPB) yang tersebar di 34 Provinsi.² Kondisi pandemi mengakibatkan banyaknya korban meninggal dan tidak dapat ditentukan dengan pasti apakah jenazah atau kematian itu meninggal karena COVID-19.³ Hal ini membutuhkan langkah-langkah tatalaksana secara spesifik untuk mencegah terjadinya penyebaran kepada tenaga medis maupun tenaga pemulasaran jenazah, serta keluarga dan masyarakat secara umum.^{2,3}

Kamar jenazah merupakan sumber infeksi yang potensial, tidak hanya untuk ahli patologi forensik, tetapi juga untuk pengunjung dan petugas kamar jenazah.⁴ Beberapa studi telah melaporkan bahwa dengan berakhirnya kehidupan, mikroorganisme patogenik tertentu akan dilepaskan dari tubuh, yang jika tidak diwaspadai dapat menular pada seseorang yang menangani jenazah tersebut.⁵ Personil yang bertugas menangani jenazah baik secara langsung maupun tidak langsung berisiko terjangkit infeksi.^{4,5}

Pengetahuan petugas kamar jenazah mengenai risiko infeksi dapatan di ruang kamar jenazah khususnya COVID-19 sangatlah penting untuk mencegah terjadinya

penularan infeksi dapatan yang dapat terjadi.^{3,4,6} Namun hal ini juga terkait dengan tingkat pendidikan petugas dan pelatihan yang pernah diikuti, karena kedua hal tersebut sangat mempengaruhi kognitif seseorang.⁵ Semakin baik kognitif seseorang maka akan semakin baik pula upaya untuk pencegahan penularan infeksi pada jenazah.^{5,6}

Pada masa pandemi ini petugas kamar jenazah memiliki risiko tinggi untuk tertular COVID-19 dari kamar jenazah, karena merekalah yang bertugas untuk melakukan pemulasaran terhadap jenazah sebelum dimakamkan.³ Namun, hingga saat ini belum ada penelitian mengenai COVID-19 pada petugas kamar jenazah terkait penanganan jenazah. Salah satu faktor yang meningkatkan risiko terjadinya infeksi dapatan khususnya COVID-19 dari kamar jenazah adalah ketidaktahuan mengenai potensi bahaya dan risiko yang dapat terjadi.^{6,7} Sehingga diperlukan penelitian untuk mengetahui hubungan tingkat pendidikan dan pelatihan dengan tingkat pengetahuan petugas kamar jenazah tentang COVID-19 pada jenazah.

METODE

Penelitian *cross sectional* menggunakan desain deskriptif analitik dengan responden yang merupakan petugas kamar jenazah pada tiga Rumah Sakit di Kota Kendari yang menjadi pusat rujukan pasien COVID-19 yaitu Rumah Sakit Umum Bahteramas Provinsi Sulawesi Tenggara, Rumah Sakit Umum Daerah Kota Kendari dan Rumah Sakit Bhayangkara Kendari. Penelitian ini

dilakukan pada bulan Mei 2020 setelah mendapat persetujuan etis dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Halu Oleo Nomor 891/UN29.20/PPM/2020.

Pengambilan sampel secara *total sampling* yang memenuhi kriteria inklusi yaitu petugas aktif kamar jenazah yang tidak sedang dirumahkan/bebastugaskan terkait kondisi fisik dan mentalnya. Terdapat 30 responden yang memenuhi kriteria inklusi dimintai kesediaannya dengan mengisi *informed consent* dan dilakukan pengambilan data menggunakan kuesioner. Terdapat 20 pertanyaan dalam kuesioner mencakup penyebab infeksi, sumber infeksi, cara penularan, cara pencegahan penularan maupun tata cara pemulasaran jenazah COVID-19.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah tingkat pendidikan dan pelatihan. Tingkat pendidikan dikategorikan dalam pendidikan rendah dan tinggi.⁸ Pendidikan rendah mencakup lulusan SD, SMP dan SMA, sedangkan pendidikan tinggi mencakup lulusan Akademik, Sekolah Tinggi, Politeknik dan Perguruan Tinggi. Pelatihan adalah proses pendidikan jangka pendek yang didapatkan oleh petugas kamar jenazah secara teratur, sistematis dan terorganisir di dalam maupun di luar rumah sakit mengenai COVID-19.⁸ Pelatihan dikategorikan dalam pernah dan tidak pernah mengikuti.

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah tingkat pengetahuan tentang COVID-19 pada jenazah yang merupakan tingkat pemahaman petugas kamar jenazah tentang COVID-19 yang terjadi pada jenazah dan berpotensi dapat menularkan kepada petugas kamar jenazah. Tingkat pengetahuan dikategorikan pengetahuan baik dan buruk yang diketahui dengan menggunakan kuesioner yang diujicobakan pada bulan April 2020 kepada petugas kamar jenazah di Kota Kendari di luar lokasi penelitian dengan reliabilitas antara 0.600–0.799. Sedangkan pada uji validitas didapatkan nilai $r > 0.632$ (signifikansi 5%) pada semua pertanyaan. Pengetahuan baik apabila responden mampu menjawab benar dengan nilai 70–100%, sedangkan pengetahuan buruk apabila responden menjawab benar dengan nilai kurang dari 70%.^{5,7}

Dilakukan dengan uji analisis *Fisher Exact Test* untuk mengetahui hubungan tingkat pendidikan dan pelatihan dengan tingkat pengetahuan. Kebermaknaan ditegaskan berdasarkan nilai $p < 0,05$.

HASIL

Karakteristik responden dapat dilihat pada tabel 1 dan distribusi tingkat pengetahuan petugas kamar jenazah tentang COVID-19 pada jenazah berdasarkan kuesioner

TABEL 1
Karakteristik Responden Petugas Kamar Jenazah

Karakteristik Responden		Distribusi	
		F	%
Tempat Kerja	RSU Provinsi Bahteramas	10	33,33
	RSUD Kota Kendari	10	33,33
	RS Bhayangkara Kendari	10	33,33
Usia	18–25 tahun	5	16,67
	26–35 tahun	10	33,33
	36–45 tahun	14	46,67
	46–55 tahun	1	3,33
Jenis Kelamin	Laki-laki	23	76,67
	Perempuan	7	23,33
Tingkat Pendidikan	Tinggi	19	63,33
	Rendah	11	36,67
Pelatihan	Pernah	20	53,33
	Tidak Pernah	10	46,67
Tingkat Pengetahuan tentang COVID-19 pada Jenazah	Baik	23	76,67
	Buruk	7	23,33

TABEL 2

Distribusi Pengetahuan Petugas Kamar Jenazah tentang COVID-19 pada Jenazah

No	Karakteristik Pengetahuan	Tahu (%)	Tidak Tahu (%)
1.	Jenazah berpotensi menyebarkan penyakit infeksi atau menular	100	0
2.	COVID-19 dapat ditularkan oleh jenazah	96,67	3,33
3.	COVID-19 disebabkan oleh virus	100	0
4.	COVID-19 dapat bertahan pada tubuh jenazah hingga berhari-hari	66,67	33,33
5.	COVID-19 menular melalui aerosol atau cairan tubuh	80,00	20,00
6.	Wajib memakai APD lengkap yang terdiri dari sarung tangan, masker bedah, gaun pelindung, kacamata google/faceshield, penutup kepala dan sepatu boot saat menangani jenazah COVID-19	96,67	3,33
7.	Wajib mencuci tangan sebelum dan sesudah memakai sarung tangan	96,67	3,33
8.	Lubang hidung, mulut, anus dan luka terbuka menjadi jalur penularan COVID-19	93,33	6,67
9.	Luka atau lesi kulit jenazah COVID-19 perlu ditutup	93,33	6,67
10.	Kelopak mata, mulut hidung dan telinga jenazah COVID-19 perlu ditutup dengan kasa/kapas yang dibasahi desinfektan	53,33	46,67
11.	Anus jenazah COVID-19 perlu ditutup dengan kasa dan plester kedap air	53,33	46,67
12.	Hindari menyentuh kulit, mulut, hidung, mata dan lesi kulit dengan sarung tangan atau jari yang terkontaminasi atau permukaan yang terkontaminasi jenazah	70,00	30,00
13.	Jenazah COVID-19 wajib didesinfeksi menggunakan cairan desinfektan	96,67	3,33
14.	Jenazah COVID-19 tidak boleh disuntik pengawet/dibalsem	43,33	56,67
15.	Jenazah COVID-19 dimandikan tanpa membuka pakaiannya	80,00	20,00
16.	Jenazah COVID-19 wajib dimasukan dalam kantong jenazah yang tidak tembus air	83,33	16,67
17.	Jenazah COVID-19 wajib dimasukan dalam peti yang ditutup rapat	83,33	16,67
18.	Sampah dan bahan terkontaminasi lainnya dari jenazah COVID-19 ditempatkan dalam kantong plastik atau wadah khusus	93,33	6,67
19.	Semua alat pelindung diri perlu dilepaskan dan diletakkan dalam wadah yang aman setelah menangani jenazah COVID-19	93,33	6,67
20.	Semua permukaan yang terkena percikan atau tumpahan darah dan/atau cairan tubuh lainnya dari jenazah COVID-19 dibersihkan dengan larutan klorin 0,5%	90,00	10,00

dapat dilihat pada tabel 2.

Berdasarkan uji *Fisher Exact Test* yang dilakukan didapatkan hubungan yang bermakna antara tingkat pendidikan dan pelatihan dengan tingkat pengetahuan petugas kamar jenazah tentang COVID-19 pada jenazah yang dapat dilihat pada tabel 3 dan 4.

DISKUSI

Pengetahuan merupakan dominan yang sangat penting untuk terbentuknya tindakan seseorang. Pengetahuan adalah ilmu yang dimiliki seseorang untuk menciptakan

suatu metode atau ideologi menjadi pengetahuan baru yang dapat berkembang menjadi berbagai ilmu seperti musik, hukum, sastra dan falsafah.⁹ Pendidikan pada hakekatnya adalah salah satu faktor yang dapat mempengaruhi pengetahuan seseorang dan berfungsi dalam tindakan masyarakat seperti hal perilaku seseorang akan terpengaruh karena adanya pendidikan.¹⁰

Pengetahuan tentang jenazah infeksius khususnya pada kasus COVID-19 sangatlah penting dimiliki oleh petugas kamar jenazah. Pengetahuan yang dibutuhkan mencakup penyebab infeksi, sumber infeksi,

TABEL 3

Analisis Hubungan Tingkat Pendidikan dengan Tingkat Pengetahuan Petugas Kamar Jenazah tentang COVID-19 pada Jenazah

Tingkat Pendidikan	Tingkat Pengetahuan						<i>p</i>
	Baik		Buruk		Jumlah		
	F	%	F	%	F	%	
Tinggi	17	89,47	2	10,53	19	100	0,029
Rendah	6	54,54	5	45,46	11	100	
Jumlah	23	76,67	7	23,33	30	100	

TABEL 4

Analisis Hubungan Pelatihan dengan Tingkat Pengetahuan Petugas Kamar Jenazah tentang COVID-19 pada Jenazah

Tingkat Pendidikan	Tingkat Pengetahuan						p
	Baik		Buruk		Jumlah		
	F	%	F	%	F	%	
Pernah	18	90,00	2	10,00	20	100	0,031
Tidak pernah	5	50,00	5	50,00	10	100	
Jumlah	23	76,67	7	23,33	30	100	

cara penularan, cara pencegahan penularan maupun tata cara pemulasaran jenazah COVID-19.^{2,3} Hal tersebut sangat tergantung oleh seberapa ilmu yang diperoleh tentang penyakit infeksi menular khususnya pada jenazah pada pendidikan formal maupun non formal.⁵⁻⁷

A. Hubungan Tingkat Pendidikan dengan Tingkat Pengetahuan Petugas kamar Jenazah tentang COVID-19 pada Jenazah

Dari hasil penelitian dapat dilihat bahwa sebagian besar petugas kamar jenazah di Kota Kendari mempunyai pendidikan tinggi yang merupakan lulusan perguruan tinggi, hal ini bisa disebabkan karena setiap rumah sakit juga menerapkan standar yang harus dipenuhi oleh setiap petugas seperti tingkat pendidikan yang baik semisal perguruan tinggi. Penerapan standar yang tinggi bagi beberapa rumah sakit ini juga merupakan langkah untuk meminimalisir adanya kejadian-kejadian yang tidak diharapkan contohnya kejadian infeksi menular di kamar jenazah. Menempatkan orang-orang yang paham dan memiliki kualitas pendidikan yang baik juga dapat membantu mencegah terjadinya kasus infeksi menular.¹¹

Pada penelitian ini didapatkan bahwa petugas kamar jenazah dengan tingkat pendidikan tinggi memiliki pengetahuan tentang infeksi COVID-19 pada jenazah lebih tinggi dibandingkan petugas dengan tingkat pendidikan rendah. Dimana terdapat

17 responden (89,47%) dengan pendidikan tinggi memiliki pengetahuan baik, hanya 2 responden (10,53%) yang memiliki pengetahuan buruk. Tingkat pendidikan memberikan kontribusi sebesar 59% terhadap pengetahuan seseorang.¹⁰ Oleh karena itu dengan dukungan pendidikan yang dimiliki seseorang maka akan menunjang pada pengetahuan atau kemampuan yang dimiliki seseorang untuk memahami dan kejadian infeksi atau pencegahan infeksi COVID-19 pada jenazah khususnya pada petugas kamar jenazah.⁵⁻⁷

Semakin tinggi tingkat pendidikan maka semakin besar rasa ingin tahu seseorang dan hal ini dapat membuat kesadaran kepada petugas kamar jenazah untuk membaca Standar Prosedur Operasional (SPO) Rumah Sakit dalam melakukan penanganan jenazah.^{5,7} Petugas dengan tingkat pendidikan tinggi juga mampu memahami dan mengingat benar informasi yang sudah didapatkan ditambah lagi apabila mereka telah dibekali dengan kemampuan dasar dan pelatihan tentang penanganan dan pencegahan infeksi di kamar jenazah. Penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa sekitar 77,7% petugas kamar jenazah lulusan perguruan tinggi memiliki pengetahuan yang baik.⁵

Sebanyak 5 responden (45,46%) dengan tingkat pendidikan rendah memiliki tingkat pengetahuan yang buruk pula. Hal ini disebabkan petugas dengan tingkat pendidikan rendah cenderung kurang memahami

tentang proses penularan/transmisi infeksi khususnya COVID-19 dari jenazah ke lingkungan khususnya ke manusia.^{5,6} Sehingga dalam melakukan penanganan kepada jenazah petugas sering melupakan dan mengabaikan penggunaan alat pelindung diri.^{5,7} Hal ini dikarenakan tingkat pendidikan yang rendah itulah yang menyebabkan beberapa dari para petugas cenderung mengabaikan berbagai SPO di kamar jenazah.^{5,6} Mereka tidak menyadari bahaya yang mungkin akan mereka hadapi dengan ketidakpahaman mereka terhadap pencegahan infeksi di kamar jenazah.⁵⁻⁷

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, terdapat 2 responden (10,53%) yang memiliki pendidikan tinggi namun masih memiliki pengetahuan rendah. Peneliti berasumsi bahwa hal ini bisa disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya infeksi COVID-19 merupakan jenis penyakit infeksius yang baru yang mana selama ini mungkin tidak didapatkan saat mereka menempuh pendidikan formal sehingga pemahaman khusus terkait infeksi ini masih sangat minim atau menganggap remeh penularan COVID-19 dari jenazah. Sebaliknya terdapat 6 responden (54,54%) petugas yang tingkat pendidikannya rendah namun memiliki pengetahuan yang baik. Hal ini dapat disebabkan oleh beberapa faktor diantaranya adalah lama masa kerja petugas pemulasaran jenazah, dimana semakin lama masa kerja maka semakin banyak juga pengalaman-pengalaman mengenai pekerjaannya yang ia dapatkan.¹² Namun hal ini menjadi keterbatasan dalam penelitian dimana tidak diteliti lama masa kerja.

Selain itu berbagai informasi dalam media massa yang mempengaruhi aspek kognitif atau pengetahuan seseorang. Media massa melahirkan informasi sebagai pengetahuan oleh seluruh penggunanya.¹⁵ Media massa pada masa pandemi Covid-19 merupakan suatu wadah penting yang dapat digunakan dalam penyampaian pesan atau informasi dari sumber kepada masyarakat luas (penerima) dengan memanfaatkan alat komunikasi seperti surat kabar, film, radio, dan televisi.¹⁶ Sehingga walaupun pendidikan rendah tetapi informasi yang didapatkan dari media massa maka pengetahuan khususnya pengetahuan tentang COVID-19 juga akan semakin baik.¹⁵ Namun hal ini menjadi keterbatasan dalam penelitian dimana tidak diteliti seberapa besar pengaruh media massa itu sendiri.

B. Hubungan Pelatihan dengan Pengetahuan Petugas kamar Jenazah tentang COVID-19 pada Jenazah

Pelatihan diselenggarakan bagi petugas kamar jenazah yang memerlukan layanan pendidikan yang berfungsi sebagai pengganti, penambah, atau ingin melengkapi pendidikan formal dalam rangka mendukung pendidikan sepanjang hayat, yang berfungsi mengembangkan potensi peserta didik dengan penekanan pada penguasaan pengetahuan dan

keterampilan fungsional serta pengembangan sikap dan kepribadian profesional.¹³

Dari hasil penelitian dapat dilihat bahwa sebagian besar petugas kamar jenazah di Kota Kendari pernah mengikuti pelatihan. Hal ini dikarenakan beberapa rumah sakit sering mengadakan berbagai pelatihan yang mampu membantu meningkatkan pengetahuan serta pemahaman bagi para petugas tentang protokol atau cara pencegahan infeksi menular. Penerapan standar yang tinggi bagi beberapa rumah sakit ini juga merupakan langkah untuk meminimalisir adanya kejadian-kejadian yang tidak diharapkan contohnya kejadian infeksi menular di kamar jenazah.^{11,14} Tim Pencegahan dan Pengendalian Infeksi (PPI) pada tiga rumah sakit di Kota Kendari selalu berupaya mengidentifikasi dan menurunkan risiko infeksi yang didapat dan ditularkan diantara pasien, staf, tenaga profesional kesehatan, tenaga kontrak, tenaga sukarela dan pengunjung terutama di masa pandemi COVID-19. Hal tersebut sudah wajib dilakukan sesuai standar yang ditetapkan oleh Kementerian Kesehatan tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Infeksi di Fasilitas Pelayanan Kesehatan.¹⁴

Pada penelitian ini didapatkan bahwa Petugas kamar jenazah yang telah mengikuti pelatihan memiliki pengetahuan tentang infeksi COVID-19 pada jenazah lebih tinggi dibandingkan petugas dengan tidak mengikuti pelatihan. Dimana terdapat 18 responden (90%) yang mengikuti pelatihan memiliki pengetahuan baik, hanya 2 responden (10%) yang memiliki pengetahuan buruk. Sebagian besar petugas kamar jenazah dengan tingkat pendidikan tinggi juga mampu memahami dan mengingat benar informasi yang sudah didapatkan ditambah lagi apabila mereka telah dibekali dengan kemampuan dasar dan pelatihan tentang penanganan dan pencegahan infeksi COVID-19 pada jenazah.^{5,6}

Sebanyak 5 responden (50%) dengan yang tidak pernah mengikuti pelatihan memiliki tingkat pengetahuan yang buruk pula. Peneliti berasumsi bahwa hal ini dapat disebabkan petugas yang tidak pernah sama sekali mengikuti pelatihan terkait COVID-19 yang merupakan penyakit baru cenderung kurang memahami tentang proses penularan/transmisi infeksi dari jenazah ke lingkungan khususnya ke manusia. Sehingga dalam melakukan penanganan kepada jenazah petugas cenderung menganggap remeh yang berakibat mengabaikan berbagai protokol kesehatan dalam pemulasaran jenazah COVID-19.

Berdasarkan hasil penelitian juga didapatkan 5 responden petugas kamar jenazah (50%) yang tidak mengikuti pelatihan tetapi mempunyai pengetahuan yang baik. Pengetahuan tentang COVID-19 pada jenazah tidak hanya ditentukan oleh tingkat pendidikan maupun pelatihan namun beberapa faktor diantaranya pengalaman kerja maupun seringnya petugas kamar

jenazah tersebut melihat informasi terkait COVID-19 pada media sosial, media cetak maupun elektronik.^{7,16} Oleh karena itu sebagian besar petugas kamar jenazah memiliki pengetahuan yang baik tentang infeksi COVID-19 pada jenazah.

Semenjak berlakunya pandemi COVID-19 yang membatasi kegiatan tatap muka secara langsung mengakibatkan semua kegiatan termasuk pendidikan nonformal dan informal diselenggarakan secara *online* atau dalam jaringan (*daring*). Hal tersebut mengakibatkan mudahnya orang untuk mengakses berbagai macam pelatihan atau seminar tanpa harus datang ditempat acara terkait pemulasaran jenazah COVID-19.¹⁶ Sehingga penulis berasumsi walaupun petugas kamar jenazah tidak mengikuti pelatihan resmi yang diselenggarakan oleh pihak rumah sakit memiliki pengetahuan yang baik karena tetap mendapat pengetahuan terkait pemulasaran jenazah COVID-19 melalui media massa.

SIMPULAN

Terdapat hubungan tingkat pendidikan dan pelatihan dengan tingkat pengetahuan petugas kamar jenazah tentang COVID-19 pada jenazah, dimana semakin tinggi tingkat pendidikan maupun keikutsertaan dalam pelatihan maka semakin baik pula tingkat pengetahuan petugas kamar jenazah tentang COVID-19 pada jenazah.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-94. 2020.
2. Tim Penyusun. Pedoman penanganan cepat medis dan kesehatan masyarakat covid-19 di Indonesia. Jakarta: Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19; 2020.
3. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman pemulasaran dan penguburan jenazah covid-19 di masyarakat. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2020.
4. Wilson ML. Infectious disease and the autopsy. *Clinical Infectious Disease*. 2006; 43: 602-3.
5. Putro HB, Bhima SKL, Dhanardhono T. Hubungan tingkat pendidikan petugas pemulasaran jenazah dengan pengetahuan infeksi dapatan dari kamar jenazah. *Jurnal Media Medika Muda*. 2014.
6. Possible JF, Eksa DR, Rizka I. Tingkat pengetahuan pegawai kamar mayat dalam melakukan kegiatan pemulasaran jenazah berdasarkan kuesioner menurut peraturan yang berlaku di beberapa rumah sakit tipe C Provinsi Lampung. *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*. Oktober 2017; 4(4): 4-14.
7. Putra PB, Bhima SKL, Dhanardhono T. Hubungan lama masa bekerja petugas pemulasaran jenazah dengan pengetahuan infeksi dapatan dari kamar jenazah. *Jurnal Media Medika Muda*. 2014.
8. Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan RI. Pengenalan pendidikan nonformal dan non formal. Jakarta: Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan RI; 2017.
9. Diamastuti E. Paradigma ilmu pengetahuan sebuah telaah kritis. *Jurnal Akutansi Universitas Jember*. 2010.
10. Pradono J, Sulistyowati N. Hubungan antara tingkat pendidikan, pengetahuan tentang kesehatan lingkungan, perilaku hidup sehat dengan status kesehatan. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*. Januari 2014; 17(1): 89-95.
11. Adhiwijaya A. Pelaksanaan pencegahan dan pengendalian infeksi dalam peningkatan mutu pelayanan di rumah sakit umum daerah Labuang Baji Makassar. Makassar: Tesis Universitas Hasanuddin; 2017.
12. Dharmawati IGAA, Wirata IN. Hubungan tingkat pendidikan, umur, dan masa kerja dengan tingkat pengetahuan kesehatan gigi dan mulut pada guru penjaskes SD di kecamatan Tampak Siring Gianyar. *Jurnal Kesehatan Gigi*. Februari 2016; 4(1): 1-5.
13. Suswandari M. Sosiologi pendidikan. Semarang: UPGRI; 2016.
14. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 27 Tahun 2017 tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Infeksi di Fasilitas Pelayanan Kesehatan.
15. Nitirpodjo AH, Kadarullah O. Pengaruh informasi media massa terhadap pengetahuan kesehatan reproduksi pada siswa sma. *Psycho Idea*. Februari 2016; 14(1): 31-39.
16. Syaipudin L. Peran komunikasi massa di tengah pandemi covid-19 (studi kasus di gugus tugas percepatan penanganan covid-19 kabupaten Tulungagung). *Kalijaga Journal of Communication*. 2020; 2(1): 14-34.



Original Article

Karakteristik Bayi Baru Lahir dari Ibu Terkait COVID-19 di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Adhie Nur Radityo, Arsita Eka Rini, Moh Syarofil Anam, Gatot Irawan Sarosa

KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi/
Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.481>

Diajukan: 30 Juli 2020
Diterima: 06 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:
KSM Ilmu Kesehatan Anak
RSUP Dr. Kariadi/ Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Semarang

Korespondensi Penulis:
Adhie Nur Radityo
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
dokter_adhie7@yahoo.com

Latar belakang : Kejadian kasus COVID-19 pada bayi belum banyak dilaporkan dan mekanisme penularan terhadap bayi baru lahir masih belum jelas. Penelitian ini bertujuan untuk melaporkan perbedaan karakteristik bayi baru lahir dari ibu terkait COVID-19 di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Metode : Penelitian retrospektif dengan data sekunder catatan medik bayi baru lahir dari ibu terkait COVID-19 di RSUP dr Kariadi Semarang pada periode April–Mei 2020 dengan kelompok pembandingan bayi baru lahir dari ibu tidak terkait COVID-19. Kriteria inklusi semua bayi lahir dari ibu terkait COVID-19 dirawat di rumah sakit dan dilakukan pemeriksaan PCR dengan spesimen swab nasofaring. Data yang dikumpulkan adalah usia kehamilan, jenis kelamin, berat lahir, cara persalinan, usia ibu dan jenis minum yang diberikan pada bayi. Dilakukan uji beda menggunakan uji *Chi Square* dan *Shapiro Wilk*. Analisis data menggunakan program komputer SPSS.

Hasil : Dari 46 sampel penelitian terdiri dari 23 bayi lahir dari ibu terkait COVID-19 dan 23 bayi lahir dari ibu tidak terkait COVID-19 dilakukan analisis dengan hasil tidak terdapat perbedaan bermakna dari usia kehamilan, berat lahir, cara persalinan dan usia ibu. Pada kelompok bayi lahir terkait COVID-19 mayoritas lahir dengan jenis kelamin perempuan (74%) dan jenis minum yang diberikan sekitar 86% dengan susu formula. Tidak ada bayi yang mendapat ASI eksklusif pada bayi yang lahir dari ibu terkait COVID-19. Semua bayi yang lahir dari ibu terkait COVID-19 didapatkan hasil swab nasofaring negatif dan tidak menunjukkan gejala apapun sampai dengan pulang.

Simpulan : Tidak didapatkan perbedaan karakteristik usia kehamilan, berat lahir, cara persalinan dan usia ibu. Terdapat perbedaan karakteristik jenis kelamin dan jenis minum yang diberikan pada kedua kelompok penelitian.

Keywords : bayi baru lahir, COVID-19

Characteristics of newborns from mothers related to COVID-19 in Kariadi Hospital Semarang

Abstract

Background : The incidence of COVID-19 cases in newborn has not been widely reported and the mechanism of transmission to the newborn is unclear. The objectives of this study was to report the characteristics of newborns from mothers related to COVID-19 at Kariadi Hospital Semarang.

Methods : Retrospective study with secondary data on medical records of newborns from mothers related to COVID-19 at Kariadi Hospital in the April–May 2020 period with a comparison group of newborns from mothers not related to COVID-19. Criteria for inclusion of all infants born to mothers associated with COVID-19 were hospitalized and PCR examination carried out with nasopharyngeal swab specimens. Data collected were gestational age, sex, birth weight, mode of delivery, maternal age and type of dietary given to the baby. Analysis tests were performed using chi square test and Shapiro Wilk. Data analysis using SPSS computer programs.

Results : Of the 46 study samples consisting of 23 babies born to mothers related to COVID-19 and 23 babies born to mothers not related to COVID-19 were analyzed with the results that there were no significant differences in gestational age, birth weight, mode of delivery and maternal age. In the group of babies born with COVID-19 the majority were born with a female sex (74%) and the type of dietary given was around 86% with formula milk. No baby gets exclusive breastfeeding for babies born to mothers related to COVID-19. All babies born to mothers related to COVID-19 obtained negative nasopharyngeal swab results and did not show any symptoms until discharge.

Conclusion : There were no differences in the characteristics of gestational age, birth weight, mode of delivery and maternal age. There were differences in the characteristics of the sexes and types of dietary given in the two study groups.

Keywords : newborn, COVID-19

PENDAHULUAN

Virus Corona 2019 (COVID-19) pertama kali terdeteksi di Kota Wuhan, ibukota Provinsi Hubei, dengan populasi 11 juta penduduk.¹ Sejak kemunculannya di Wuhan, meskipun diberlakukan pembatasan ketat untuk membatasi sirkulasi orang domestik, infeksi virus Corona telah menyebar dengan cepat ke seluruh China dan dunia. Virus yang sangat menular dan mematikan ini kemudian dinamai *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2).² Semua kelompok umur rentan terhadap infeksi ini, tetapi orang-orang dengan komorbiditas atau lansia lebih cenderung didapatkan manifestasi penyakit yang lebih berat, sedangkan anak-anak tampaknya memiliki gejala klinis yang tidak berat ketika terinfeksi.³ Potensi bahaya dari infeksi virus baru ini sebagian besar masih belum diketahui pada bayi baru lahir, terutama pada bayi prematur. Dalam penelitian berbasis populasi anak terbesar hingga saat ini dengan jumlah 2.143 kasus, lebih dari 90% berkisar dari tanpa gejala hingga gejala sedang. Namun, proporsi kasus yang berat dan kritis sebesar 10,6% pada usia kurang dari 1 tahun, dibandingkan dengan 7,3, 4,2, 4,1 dan 3,0% pada kelompok usia 1–5, 6–10, 11–15 dan >15 tahun, menunjukkan bahwa bayi mungkin berisiko lebih tinggi mengalami gangguan napas yang berat daripada yang diperkirakan sebelumnya.⁴ Masih belum ada bukti yang jelas mengenai penularan dari ibu ke bayi baik secara transplasental dan saat persalinan karena terbatasnya laporan kasus yang sudah dipublikasikan.⁵ Gambaran klinis bayi baru lahir yang terinfeksi, terutama bayi prematur, mungkin tidak spesifik dan termasuk sindrom

gangguan pernapasan akut, ketidakstabilan suhu, disfungsi gastrointestinal dan kardiovaskular. Semua bayi dengan dugaan COVID-19 harus diisolasi dan dipantau, apakah bergejala atau tidak.⁶

Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) dr. Kariadi merupakan salah satu rujukan untuk menangani ibu bersalin dan perawatan bayi terkait COVID-19. Kami melaporkan perbedaan karakteristik antara bayi yang lahir dari ibu terkait COVID-19 dengan bayi yang lahir dari ibu tidak terkait COVID-19.

METODE

Penelitian retrospektif dengan desain belah lintang menggunakan data sekunder catatan medis ibu dan bayi terkait COVID-19 serta ibu dan bayi sehat sebagai kelompok pembanding di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada periode April–Mei 2020 untuk melihat perbedaan karakteristik dari bayi yang lahir dari kedua kelompok tersebut. Kriteria inklusi adalah bayi yang lahir dari ibu terkait COVID-19 berdasarkan kriteria Kemenkes RI 2020, menjalani rawat inap di lokasi penelitian dan ibu telah dilakukan pemeriksaan untuk diagnosis COVID-19 dengan spesimen swab nasal dan nasofaring menggunakan RT-PCR sesuai dengan standar yang telah ditetapkan. Sebagai kelompok pembanding adalah bayi yang lahir dari ibu tidak terkait COVID-19 yang lahir pada periode tersebut. Jumlah sampel yang diambil adalah seluruh bayi yang lahir dari ibu terkait COVID-19 selama periode penelitian dengan pengambilan sampel kelompok pembanding menggunakan metode *convenient sampling* sejumlah dengan kelompok kasus. Data yang

dikumpulkan adalah data ibu dan bayi yaitu usia kehamilan, jenis kelamin, berat lahir, cara persalinan, usia ibu dan jenis minum yang diberikan pada bayi. Pasien dikeluarkan dari penelitian jika data tidak lengkap atau tidak dilakukan pemeriksaan swab di lokasi penelitian. Perbedaan karakteristik antara kedua kelompok akan dilakukan uji beda dengan *Chi Square* dan *Shapiro Wilk*. Data yang terkumpul dilakukan analisis menggunakan program komputer SPSS. Penelitian ini telah disetujui oleh komite etik penelitian RSUP Dr. Kariadi.

HASIL

Selama periode penelitian terdapat 143 persalinan, di mana persalinan dari ibu terkait COVID-19 sebanyak 23 persalinan berjumlah 23 bayi yang lahir memiliki data yang lengkap dan dilakukan pemilihan 23 bayi lahir lainnya dari ibu yang tidak terkait COVID-19 sebagai kelompok pembanding. Dari jumlah persalinan terkait COVID-19 tersebut usia kehamilan termuda yaitu 26 minggu. Tabel 1 menunjukkan karakteristik bayi yang masuk sebagai sampel penelitian.

Berdasarkan gambaran karakteristik tidak didapatkan perbedaan parameter usia kehamilan, berat lahir, metode persalinan dan usia ibu. Bayi lahir dari ibu terkait COVID-19 lebih banyak dengan jenis kelamin perempuan dan ini berbeda secara statistik dengan kelompok bayi tidak terkait COVID-19. Sebagian besar bayi lahir dari ibu terkait COVID-19 mendapatkan pemberian minum susu formula (86%) dan tidak ada yang mendapat pemberian ASI secara eksklusif. Hal ini berbeda secara bermakna dengan kelompok bayi tidak terkait COVID-19 yang sebagian besar mendapatkan minum ASI secara eksklusif (86%).

Seluruh bayi yang lahir dari ibu terkait COVID-19 dilakukan pemeriksaan swab nasofaring pada hari pertama dan kedua pasca kelahiran. Dari seluruh sampel tersebut tidak didapatkan adanya hasil yang positif walau ibu bayi hasil swab nasofaring didapatkan hasil yang positif. Seluruh bayi yang lahir dari ibu terkait COVID-19 juga dilakukan pemantauan terhadap adanya gejala yang muncul dan juga keluaran bayi saat bayi dipulangkan. Selama pemantauan tidak didapatkan adanya gejala spesifik apapun yang terkait dengan COVID-19 pada bayi-bayi tersebut walaupun ada bayi yang dilahirkan secara prematur dan semua bayi yang lahir dari ibu terkait COVID-19 bisa dipulangkan bersama ibu atau keluarganya.

PEMBAHASAN

Penelitian ini mendapatkan total 46 sampel penelitian yang termasuk dalam kriteria inklusi terdiri dari 23 bayi lahir dari ibu terkait COVID-19 dan 23 bayi lahir dari ibu tidak terkait COVID-19 sebagai pembanding. Semua sampel penelitian dilakukan pengambilan data yang sama mengenai karakteristik dasar dari ibu dan bayi. Untuk pemeriksaan swab hanya dilakukan pada ibu yang terkait COVID-19 dan bayi yang lahir dari ibu tersebut.

Hampir semua bayi yang masuk sebagai sampel penelitian dilahirkan dari ibu dengan usia kehamilan cukup bulan. Dari kelompok bayi yang lahir dari ibu terkait COVID-19 terdapat bayi dengan usia kehamilan termuda yaitu 26 minggu di mana latar belakang pengakhiran kehamilan berasal dari indikasi ibu yaitu adanya pre eklamsia berat. Hasil ini sesuai dengan laporan yang dilaporkan di China, Amerika Serikat dan Eropa tahun 2020 bahwa sebagian besar ibu yang terkait

TABEL 1
Karakteristik Sampel Penelitian

Variabel		Bayi dari ibu Covid (+) (n=23)	Bayi dari ibu non Covid (n=23)	p
Usia kehamilan (minggu)		38 (26–41)	38 (27–41)	0,272
Berat Lahir (gram)		2923 (620)	2772 (559)	0,172
Jenis kelamin	Laki-laki	6 (26%)	13 (56%)	0,036
	Perempuan	17 (74%)	10 (44%)	
Metode persalinan	Per vaginam	7 (30%)	6 (26%)	0,743
	Sectio Caesaria	16 (70%)	17 (74%)	
Usia Ibu (tahun)		30 (20–40)	32 (22–43)	0,2
Minum Bayi	ASI	0 (0%)	20 (86%)	0,001
	ASI predominan	3 (14%)	2 (9%)	
	Susu Formula	20 (86%)	1 (5%)	

COVID-19 akan melahirkan bayinya pada kehamilan cukup bulan dan penyebab paling tinggi pengakhiran kehamilan sebelum waktunya berasal dari indikasi janin dan ibunya.^{2,7,8} Dari laporan kasus di Italia tahun 2020 didapatkan bahwa peningkatan risiko kelahiran kurang bulan terjadi pada ibu dengan gejala pneumonia.⁹

Berat lahir bayi yang dilahirkan dari ibu terkait COVID-19 dan tidak terkait COVID-19 hampir semua terlahir dalam berat lahir normal. Dari kelompok ibu terkait COVID-19 terdapat satu bayi yang lahir dengan berat lahir amat sangat rendah dikarenakan lahir kurang bulan. Hasil ini sesuai dengan laporan penelitian di China dan Turki tahun 2020 yang melakukan studi epidemiologi bahwa sampai saat ini sebagian besar ibu terkait dengan COVID-19 akan melahirkan bayi dalam berat lahir yang normal dikarenakan belum ada bukti bahwa infeksi COVID-19 ini akan mengganggu pertumbuhan janin kecuali ada faktor lain yang mengganggu pertumbuhan janin selama masa kehamilan semisal ibu yang disertai dengan pre eklamsia, diabetes melitus atau infeksi intrauterin lainnya seperti ibu dengan HIV positif.^{5,10}

Sebagian besar bayi dilahirkan dengan metode persalinan *sectio caesaria* akan tetapi tidak terdapat perbedaan di antara dua kelompok penelitian ini. Pada kelompok bayi yang dilahirkan dari ibu terkait COVID-19 memang telah disepakati bahwa metode persalinan terpilih adalah dengan *sectio caesaria* untuk menurunkan risiko transmisi baik kepada bayi saat lahir ataupun kepada petugas kesehatan yang menolong ibu. Hal ini sesuai rekomendasi yang dikeluarkan oleh *The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* tahun 2020 walaupun tidak mengeluarkan larangan untuk persalinan *per vaginam* jika syarat bisa dipenuhi untuk ibu, janin dan lingkungan sekitar yang melakukan pertolongan untuk mencegah penularan secara horizontal.¹¹ Stefanovic tahun 2020 juga melaporkan bahwa cara pengakhiran kehamilan bukanlah yang utama tetapi yang diperhatikan adalah upaya untuk mempertahankan kehamilan dengan ancaman persalinan kurang bulan untuk dipertahankan sampai usia kehamilan mencapai 32 minggu dan pada ibu tersebut dapat diberikan steroid untuk pematangan paru janin.¹² Sedangkan pada kelompok bayi yang lahir dari ibu tidak terkait COVID-19 juga tinggi angka pengakhiran kehamilan dengan *sectio caesaria* dikarenakan sebagian besar ibu yang bersalin di RSUP Dr. Kariadi mempunyai beberapa indikasi yang membuat ibu harus dilakukan *sectio caesaria*.

Tidak terdapat perbedaan dari usia ibu hamil di antara dua kelompok di mana median usia ibu hamil yaitu 30 dan 32 tahun untuk ibu terkait COVID-19 dan tidak terkait COVID-19. Di mana usia ini memang merupakan bagian dari kelompok usia tertinggi pada kehamilan di Indonesia menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018.¹³ Belum ada laporan penelitian

yang melaporkan bahwa usia ibu saat hamil merupakan salah satu risiko atau komorbid terhadap infeksi COVID-19. Hal yang meningkatkan risiko atau memperberat gejala infeksi COVID-19 adalah adanya komorbiditas pada ibu saat hamil diantaranya hipertensi, diabetes melitus dan obesitas.¹⁴

Dari penelitian ini didapatkan semua bayi yang lahir dari ibu terkait COVID-19 dan dilakukan swab nasofaring hasilnya negatif. Hal ini mendukung beberapa laporan bahwa risiko penularan dari ibu kepada bayi secara transplasental belum terbukti sedangkan penularan melalui droplet saat proses persalinan dapat diminimalkan apabila menggunakan protokol yang berlaku saat proses persalinan. Sebagian besar lahir dari kehamilan cukup bulan di mana pada trimester tiga risiko terjadinya transmisi transplasental lebih rendah karena kemungkinan terjadinya inflamasi lebih rendah akibat sudah matangnya sel imun dan semakin tebalnya miometrium.¹⁵ Untuk waktu pengambilan sampel swab nasofaring bayi pada penelitian ini diambil pada usia 24 dan 48 jam. Dengan masih terbatasnya bukti mengenai pemeriksaan pada bayi baru lahir, beberapa pedoman merekomendasikan waktu pemeriksaan yang tepat setidaknya pada 12–24 jam setelah kelahiran untuk menentukan adanya kemungkinan infeksi intrauterin dan dilakukan pengulangan dalam 24–72 jam untuk meminimalkan risiko hasil negatif palsu.¹⁶

Semua ibu yang masuk sebagai sampel penelitian ini baik terkait atau tidak terkait COVID-19 tidak bergejala apapun. Hal ini berbeda dengan beberapa laporan kasus seperti di Italia tahun 2020 yang melaporkan bahwa dari 42 ibu dengan COVID-19 sekitar 48% mengalami pneumonia dan 35% dari ibu tersebut harus terpasang alat bantu *continuous positive airway pressure* (CPAP) atau dirawat di ruang rawat intensif.¹⁷ Laporan kasus di Iran tahun 2020 didapatkan sembilan ibu hamil yang didiagnosis infeksi COVID-19 mengalami kematian pada trimester dua dan tiga.¹⁸

Pada penelitian ini didapatkan bahwa jenis pemberian minum pada bayi di antara kedua kelompok mempunyai perbedaan yang bermakna. Tidak ada bayi yang lahir dari ibu terkait COVID-19 mendapatkan ASI secara eksklusif. Hal ini dikarenakan ibu yang dirawat isolasi terpisah dari bayi, kesulitan dalam membantu ibu melakukan pemerahan ASI, mengumpulkan, menyimpan dan mengirimkan ASI perah dari ibu ke bayinya. Hanya ada dua bayi yang mendapatkan ASI predominan. Bayi dari ibu tidak terkait COVID-19 sebagian besar (86%) mendapatkan ASI secara eksklusif karena dilakukan rawat gabung bersama bayi. Hasil ini sejalan dengan konsensus yang dilakukan di China tahun 2020 di mana awal pandemi seorang ibu yang terinfeksi COVID-19 harus diisolasi selama 14 hari sampai didapatkan hasil yang negatif untuk bisa bersama dengan bayinya dan bayi tersebut selama isolasi dari ibu

hanya diberikan susu formula.¹⁹ Akan tetapi saat ini banyak lembaga yang merekomendasikan mengenai tetap diberikannya ASI dari ibu yang terkait COVID-19 kepada bayinya baik disusukan secara langsung atau menggunakan metode ASI perah. *World Health Organization* (WHO) mengeluarkan rekomendasi agar pemberian ASI eksklusif bisa diberikan dalam hal banyaknya manfaat yang bisa diterima bayi dari pemberian ASI ini dengan memperhatikan prinsip pencegahan penularan yaitu ibu yang menyusui secara langsung bisa menggunakan masker, melakukan cuci tangan sebelum dan sesudah menyusui serta membersihkan semua alat-alat yang disentuh oleh ibu tersebut. Jika tidak bisa menyusui secara langsung maka tetap diupayakan pemberian ASI perah kepada bayinya.²⁰ Sampai saat ini belum ada laporan yang membuktikan bahwa COVID-19 dapat ditularkan melalui pemberian ASI.

SIMPULAN

Karakteristik usia kehamilan, berat lahir, metode persalinan dan usia ibu tidak berbeda antara bayi yang lahir dari ibu terkait COVID-19 dan tidak. Sedangkan jenis kelamin dan jenis minum yang diberikan pada bayi yang lahir dari ibu terkait COVID-19 dan tidak terkait COVID-19 didapatkan perbedaan. Tidak didapatkan hasil swab yang positif dari semua bayi yang lahir dari ibu terkait COVID-19 sesuai dengan tidak ditemukannya gejala apapun pada bayi sampai dengan bayi pulang.

DAFTAR PUSTAKA

- Rasmussen SA, Smulian JC, Lednický JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 222(5): 415–426
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382: 727–733
- Chen Z-M, Fu J-F, Shu Q, Chen Y-H, Hua C-Z, Li F-B, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. 2020; 16: 240–246
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China: epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020; 0702: 1–7
- Marim F, Karadogan D, Eyuboglu TS, Emiralioglu N, Gurkan CG, Toreyin ZN, et al. Lessons Learned So Far From the Pandemic: A Review on Pregnants and Neonates With COVID-19. *Eurasian J Med*. 2020; 52(2): 202–210
- Li F, Feng ZC, Shi Y. Proposal for prevention and control of the 2019 novel coronavirus disease in newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2020; 3(4)
- Chen L, Li Q, Zheng D, et al. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1–3
- Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, et al. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019—United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69: 382–6
- Della Gatta AN, Rizzo R, Pili G, Simonazzi G. COVID19 during pregnancy: a systematic review of reported cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 223: 36–41
- Chen H, Guo J, Wang C. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *The Lancet*. 2020; 395: 809–815
- Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy, Information for healthcare professionals. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. 2020
- Stefanovic V. Covid-19 infection during pregnancy: fetus as a patient deserves more attention. *J Perinat Med*. 2020; 48: 438–440
- Riset Kesehatan Dasar Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018.
- Berghella V. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): pregnancy issues. 2020. <https://www.uptodate.com/home/covid-19-access>. Diakses tanggal 20 Juli 2020.
- Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006; 11(5): 317–326
- Chan JF, Yip CC, To KK. Improved molecular diagnosis of COVID-19 by the novel, highly sensitive and specific COVID-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assay validated in vitro and with clinical specimens. *J Clin Microbiol*. 2020; 58(5): e00310–20
- Ferrazzi E, Frigerio L, Savasi V. Vaginal delivery in SARS-CoV-2 infected pregnant women in northern Italy: a retrospective analysis. *BJOG*. 2020; 127(9): 1–6
- Hantoushadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A, Seferovic MD, Aski SK, Arian SE, et al. Maternal death due to COVID-19 disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 223: 109.e1–109.e16
- Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20(5): 559–564
- World Health Organization. Frequently asked questions: breastfeeding and COVID-19 for health care workers. 2020. https://www.who.int/docs/default-source/maternal-health/faqs-breastfeeding-and-covid-19.pdf?sfvrsn=4d839e6c0_1. Diakses tanggal 20 Juli 2020



Original Article

Efektivitas Terapi Metode Wim Hoff terhadap Respirasi, Denyut Jantung, dan SpO² pada Pasien Covid-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

Moh Syaifulloh, Mujib Akhis Susanto, Minidian Fasitasari, Muhammad Aziz,
Saras Pudjowati, Muhammad Fatah Yasin, Rochady Setianto

Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.482>

Diajukan: 30 Juli 2020
Diterima: 19 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:
Rumah Sakit Islam Sultan Agung
Semarang

Korespondensi Penulis:
Mujib Akhis Susanto
Jl. Kaligawe Raya No. KM. 4, Terboyo Kulon,
Genuk, Semarang, Jawa Tengah 50112,
Indonesia

E-mail:
susan.mujib@gmail.com

Latar belakang : Metode *Wim Hoff* merupakan kombinasi dari paparan dingin, teknik pernafasan, dan meditasi. Kombinasi antara terapi konvensional medis dengan terapi non farmakologis seperti pada Metode *Wim Hoff* yang berusaha mengkombinasikan antara yoga dengan pengaturan nafas sehingga memberi kesempatan pada peningkatan volume/kapasitas tidal paru menjadi stabil. Ada banyak variasi dari Metode *Wim Hoff* meliputi mengontrol pernafasan, menahan nafas, dan memulai pernafasan, ketiga fase tersebut dapat diulang dalam kurun waktu tiga kali secara berturut-turut atau lebih. Dengan dilakukan terus menerus sangat membantu meningkatkan sel darah merah, meningkatkan kapasitas tidal paru, meningkatkan sirkulasi, dan dapat dibuktikan secara klinis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh Metode *Wim Hoff* terhadap pola nafas, denyut jantung, dan SpO² pasien Covid-19 yang dirawat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Metode : Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah *quasi experiment* dengan desain *pre* dan *post test* tanpa kelompok kontrol. Sampel pada penelitian ini dipilih secara *consecutive*, dan terdiri dari 25 responden dengan rincian 9 laki-laki dan 16 perempuan. Ditemukan hasil bermakna antara intervensi sebelum dan sesudah terhadap pola nafas, dan SpO², selanjutnya data diolah menggunakan uji *paired T test* dampak komparatif *Wim Hoff* dengan perbandingan respirasi, denyut jantung, SpO² dan uji *Wilcoxon signed rank test* pada kelompok perlakuan didapatkan $p = 0,0014 < \alpha = 0,05$, sehingga H₀ ditolak. Pada kelompok kontrol didapatkan $p = 1,000 > \alpha = 0,05$ sehingga H₀ diterima, artinya bahwa ada pengaruh terhadap kemandirian responden kelompok perlakuan.

Hasil : Hasil uji statistik adalah *p value* 0,000 pada pola nafas dan SpO², akan tetapi terhadap denyut jantung didapatkan *p value* 0,447.

Simpulan : Metode *Wim Hoff* mampu menstabilkan pola nafas dan SpO², akan tetapi tidak untuk denyut jantung.

Kata kunci : *Wim Hoff*, pola nafas, SpO², denyut jantung

The effectiveness of Wim Hoff therapy among respiration rate, heart rate, and SpO₂ among Covid-19 patients at Islamic Sultan Agung Hospital Semarang

Abstract

Background : Wim Hof Method (WHM) is combination of frequent cold exposure, breathing techniques and meditation. The combination of conventional medical therapy with non-pharmacological therapies such as the Wim Hoff Method which seeks to combine yoga with breath control so as to provide an opportunity for the increase in lung tidal volume / capacity to become stable. There are many types of breathing methods including Controlled breathing, Breath retention, and Recovery. These three phases may be repeated for three or more consecutive rounds. By being done continuously it really helps increase red blood cells, increase lung tidal capacity, improve circulation, and can be proven clinically. This research aimed to explore the effect of Wim Hoff Method on respiration rate, heart rate, and SpO₂ among Covid-19 patients at Islamic Sultan Agung Hospital Semarang.

Methods : Quasi experiment used in this study was pre and post test design without control group. Samples were recruited using consecutive sampling. The samples of this study consists of 25 Covid 19 patients including 9 male and 16 female. The study found significant result between pre and post test intervention for respiration rate and SpO₂. A meaningful result between the before and after intervention of the breath pattern, and the SpO₂, subsequently the data was processed using a test paired T comparative impact of Wim Hoff with a ratio of respiration, heart rate, SpO₂ and a test of Wilcoxon signed rank test on the treatment group obtained $p = 0.0014 < \alpha = 0.05$, so that H₀ rejected. In the control group acquired $p = 1.000 > \alpha = 0.05$ so that H₀ was accepted, meaning that there was an influence on the self-reliance of the group treatment.

Results : The statistical test result was p value 0,000 for respiration rate and SpO₂ but for the heart rate p value 0.447.

Conclusion : Wim Hoff Method was effective on stabilizing respiration rate and increasing SpO₂ but not for heart rate.

Keywords : Wim Hoff Method, respiration rate, SpO₂, heart rate

PENDAHULUAN

Corona virus disease atau lebih sering disebut dengan COVID-19 merupakan kelompok virus yang menginfeksi hewan dan manusia ditemukan pertama kali di Wuhan provinsi Hubei China pada tahun 2019.

Sesak nafas merupakan gejala paling umum sekaligus paling *urgent* pada pasien positif COVID-19 apabila gejala ini tidak lekas ditangani dan ditindak lanjuti dengan tepat maka akan mengancam nyawa pasien. Adapun *guideline* terapi farmakologis yang akan diberikan oleh (Dokter Penanggung Jawab Pelayanan) DPJP adalah dengan memberikan obat-obatan yang mengurangi gejala yang timbul pada pasien mengingat belum ditemukannya vaksin daripada virus ini. sebagai upaya untuk meringankan gejala yang timbul dan mempercepat perbaikan kondisi umum pasien terutama pada kondisi sesak nafas pasien positif COVID-19 maka diperlukan kombinasi antara terapi konvensional medis dengan terapi non farmakologis seperti pada Metode *Wim Hoff* yang berusaha mengkombinasikan antara yoga dengan pengaturan nafas sehingga memberi kesempatan pada volume tidal paru menjadi stabil.²

Metode *Wim Hoff* merupakan metode yang memadukan antara yoga, meditasi, terapi es dan latihan pernafasan yang dilakukan secara sistematis sehingga mampu memberikan efek kesehatan pada beberapa organ vital pada tubuh manusia terutama jantung dan paru-paru. Pada beberapa kasus Metode *Wim Hoff* dapat dilakukan dengan cukup memilih salah satu dari empat metode dengan pertimbangan kondisi

pasien dan lingkungan sekitar pasien. Metode *Wim Hoff* dapat menjadi alternatif terapi bagi beberapa pasien positif COVID-19 baik dengan atau tanpa komorbid sehingga membantu pasien lebih rileks dan mampu mengatasi sesak nafas yang timbul dan memulihkan aliran dan suplai oksigen dari paru-paru ke seluruh tubuh dengan beberapa prosedur latihan nafas yang benar.³

Penelitian ini dilakukan pada tanggal 6 Agustus 2020 untuk mengetahui efektivitas terapi *Wim Hoff* terhadap respirasi, detak jantung, dan saturasi oksigen pada pasien COVID-19.

METODE

Desain dari penelitian ini adalah *Quasi Experiment* dengan menggunakan pendekatan *Pre – Post Test* tanpa kelompok kontrol yaitu peneliti hanya melakukan intervensi pada kelompok perlakuan tanpa randomisasi, selanjutnya peneliti membandingkan hasil pengamatan antara *Pre – Post Test*. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan *Ethical Clearance* dengan nomor No.22/EC/KEPK/2020 dari komite etik RSI Sultan Agung Semarang.⁴

Penelitian ini dilakukan di ruang rawat inap isolasi Kohort Baitus Syifa' RSI Sultan Agung Semarang dalam rentang waktu bulan Juni – Juli 2020. Sampel pada penelitian ini adalah sebanyak 25 orang dan memenuhi kriteria inklusi penelitian ini meliputi : pasien covid-19, keluhan utama sesak nafas, dengan komorbid sesak nafas dan sudah bersedia menjadi sampel penelitian dengan

ditandai mengucapkan bersedia menjadi sampel dan menyetujui *informed consent*.

Mengingat tidak adanya kelompok kontrol maka sejumlah 25 pasien diajarkan Metode Wim Hoff untuk selanjutnya diperiksa pernafasan, detak jantung, dan saturasi oksigen sesaat sebelum dan sesudah mengaplikasikan Metode Wim Hoff pada posisi sesuai dengan kenyamanan dan kondisi umum pasien. Penilaian keberhasilan dari Metode Wim Hoff dilakukan dengan cara membandingkan nilai dari pernafasan, detak jantung, dan saturasi oksigen menggunakan *pulse oxymetri* (SpO₂) sesaat sebelum dan sesudah mengaplikasikan Metode Wim Hoff.

HASIL

Data Umum

Efektivitas terapi Wim Hoff terhadap pernafasan, detak jantung, dan saturasi oksigen pada pasien COVID-19 yang dirawat di ruang isolasi kohort Baitus syifa' RSI Sultan Agung Semarang pada bulan Juni Juli 2020.

Hasil penelitian data karakteristik responden akan disajikan pada tabel 1 menunjukkan distribusi responden berdasarkan jenis kelamin dan umur dimana jenis kelamin laki-laki sebanyak 60%, dan perempuan 40%, dimana umur responden rerata berusia 45 tahun. Pada tabel 2 menunjukkan bahwa pada responden yang dilakukan intervensi Metode Wim Hoff menunjukkan perbaikan status pola nafas dari 25 responden didapatkan *pre test* kasus *Tachypnea* sebanyak 12% dan pernafasan normal sebanyak 88%. Hasil *post test* pola nafas menunjukkan pernafasan normal sebanyak 100%, Begitu juga pada SpO₂ *pre test* didapatkan kejadian *hypoksia* sebanyak 48%, dan nilai normal sebanyak 52%, pada pengamatan *post test* didapatkan kejadian *hypoksia* sebanyak 8%, dan saturasi nilai normal sebanyak 92%,

hanya saja pada intervensi yang sama tidak begitu menunjukkan perbedaan yang signifikan pada nilai denyut jantung dengan hasil *pre test* kejadian *takikardia* 24%, dan denyut jantung normal 76%, sedangkan pada hasil *post test* didapatkan hasil denyut jantung normal 100%.

Tabel 3 pada responden dengan dengan perlakuan Metode Wim Hoff didapatkan pola nafas mengalami perbaikan dengan rerata pola nafas *pre* intervensi 22,32 dan *post* intervensi 21,36 dengan selisih 0,96 (SD = 1,191). Pada nilai SpO₂ didapatkan rerata *pre* intervensi 94,88, dan *post* intervensi 97,60, dengan selisih -2,72 (SD=0,592). Pada nilai denyut jantung didapatkan rerata *pre* intervensi 88,24, dan *post* intervensi 87,68 dengan selisih 0,55 (SD=4,373). Hasil uji statistik lebih lanjut menunjukkan bahwa Metode Intervensi Wim Hoff yang diaplikasikan pada pasien COVID-19 mempunyai perbandingan hasil yang positif pada pola nafas dan saturasi oksigen, hanya saja pada intervensi yang sama tidak begitu berpengaruh pada status denyut jantung pasien.

PEMBAHASAN

Pada penelitian menggunakan responden dengan usia beragam yaitu terdiri dari kategori usia remaja, dewasa awal, dewasa akhir, dan lansia. Penelitian ini bersifat *quasi experiment* dimana hasil penelitian dikatakan valid ketika didapatkan hasil yang signifikan. Rentang umur pada kelompok penelitian ini adalah antara 18 sampai 70 tahun yang dikategorikan menjadi remaja, dewasa awal, dewasa akhir, dan lansia. Pada tabel berdasarkan usia dan jenis kelamin dan riwayat penyakit komorbid yang berusia kategori remaja adalah 6 orang (24%), dewasa awal 8 orang (32%), dewasa akhir 8 orang (32%) dan lansia 3 orang (12%). Pada kategori jenis kelamin didapatkan laki-laki sebanyak 9 orang (36%) dan

TABEL 1
Distribusi Responden berdasarkan Usia dan Jenis kelamin

Variabel (n=25)			Frekuensi	Presentase
Usia	Remaja	(12–25)	6	24,0%
	Dewasa Awal	(26–45)	8	32,0%
	Dewasa Akhir	(46–60)	8	32,0%
	Lansia	(>60)	3	12,0%
Jenis Kelamin	Laki-laki		9	36,0%
	Perempuan		16	64,0%
Riwayat Komorbid	Hipertensi		4	16,0%
	Tidak ada Komorbid		17	68,0%
	DM		4	16,0%

TABEL 2

Distribusi Responden berdasarkan Pola Respirasi, Heart Rate, dan SpO₂

Variabel (n=25)			Frekuensi	Presentase
Respirasi <i>Pre</i> Intervensi	Normal	(12–22)	22	88,0%
	Tachypnea	(>24)	3	12,0%
<i>Post</i> Intervensi	Normal	(12–20)	25	100,0%
Heart Rate <i>Pre</i> Intervensi	Normal	(60–100)	19	76,0%
	Takikardi	(>100)	6	24,0%
<i>Post</i> Intervensi	Normal	(60–100)	25	100,0%
SpO ₂ <i>Pre</i> Intervensi	Normal	(95–100%)	13	52,0%
	Hipoksia Ringan	(90–95%)	12	48,0%
<i>Post</i> Intervensi	Normal	(95–100%)	23	92,0%
	Hipoksia Ringan	(90–95%)	2	8,0%

TABEL 3

Distribusi Pola Respirasi, Heart Rate, dan SpO₂

Variabel (n=25)	Min–Max	Mean	Std. Deviation	p Value
Respirasi <i>Pre</i> Intervensi	18–26	22,32	2,688	,000
<i>Post</i> Intervensi	18–24	21,36	1,497	
Heart Rate <i>Pre</i> Intervensi	68–115	88,24	13,854	,447
<i>Post</i> Intervensi	70–100	87,68	9,481	
SpO ₂ <i>Pre</i> Intervensi	89–98	94,88	2,713	,000
<i>Post</i> Intervensi	92–100	97,60	2,121	

perempuan 16 orang (16%). Dapat disimpulkan bahwa kasus COVID-19 lebih sering terjadi pada perempuan dengan rentang usia dewasa awal dan dewasa akhir.

Menurut WHO (2020) mengatakan bahwa kelompok yang banyak terinfeksi virus corona terjadi pada rentang usia dewasa awal (30–49 tahun) sebanyak 38,9%, hal tersebut dikarenakan pada usia tersebut ditemukan beberapa pasien dengan *life style* yang buruk, dan kurang patuhnya terhadap anjuran pemerintah, akan tetapi rentang usia dengan prevalensi mortalitas tertinggi pada kategori usia dewasa akhir hal ini mengacu kategori usia dewasa kategori usia dewasa akhir hal ini pada data WHO, lebih dari 95% kematian akibat Virus Corona terjadi pada penduduk usia lebih dari 60 tahun.⁵ Sedangkan berdasarkan gender maka didapatkan hasil perempuan memiliki resiko terpapar lebih tinggi sebanyak 64% hal ini menguatkan pernyataan Azanella (2020) mengatakan jumlah pasien perempuan dan laki-laki cukup seimbang. Dari 25 data

gender yang diketahui, 60% di antaranya adalah berjenis kelamin perempuan, dan 40% lainnya laki-laki.⁶ hal ini dikarenakan pada rentang usia tersebut perempuan sudah mendekati masa menopause sehingga terjadi ketidakseimbangan hormon-hormon dan pada gilirannya akan terjadi penurunan daya tahan tubuh.

Perubahan status pola nafas pada pasien *pre* dan *post* intervensi menunjukkan perkembangan positif dengan didapatkan perbedaan yang sangat signifikan ($p = ,000$), pada saturasi oksigen juga didapatkan nilai *pre* dan *post* intervensi yang cukup signifikan ($p = ,000$) hanya saja pada pengamatan denyut jantung diperoleh hasil kurang signifikan ($p = ,447$) hasil penelitian ini sesuai dengan pendapat Hoff (2015) yang mengatakan bahwa Metode *Wim Hoff* mempunyai dampak positif bagi pola nafas dan saturasi oksigen.⁷

Selama 30 kali pernafasan Metode *Wim Hoff* diterapkan maka akan mempengaruhi berkurangnya konsentrasi CO₂ dalam darah, dan akan mengakibatkan pH dalam darah meningkat sehingga membuat darah

bersifat lebih basa dan sebaliknya tingkat keasamannya berkurang, pada kondisi normal rerata pH adalah 7,4 sedangkan pada penerapan Metode *Wim Hoff* nilai pH rerata menjadi 7,75 sehingga mengakibatkan 3 perubahan fisiologis meliputi sakit kepala ringan, yang diakibatkan oleh ketidakstabilan akses pembuluh arteri dan vena yang menuju ke otak sebagai reaksi terhadap darah yang mengalami alkalisasi, sel darah merah juga akan mengalami kesulitan melepaskan oksigen seiring tingkat keasaman yang rendah pada kandungan darah sehingga mengakibatkan jaringan dan sel tidak tersuplai oleh oksigen dan pada kondisi ini akan terjadi hipoksia ringan, hanya saja kondisi ini tidak akan bertahan lama dan akan segera normal kembali setelah pada sesi akhir dari Metode *Wim Hoff* ini akan dilakukan penahanan nafas sementara sebelum akhirnya diembuskan kembali dan peristiwa ini akan memungkinkan darah membentuk kembali keasaman dan memungkinkan sel darah merah untuk mulai melepaskan oksigen kembali dan respon simpatik tubuh diaktifkan sehingga jalur yang diperlukan untuk menghantarkan oksigen ke sel menjadi lebih adekuat, sehingga pada gilirannya akan meningkatkan sel darah merah, meningkatkan kapasitas paru-paru, dan meningkatkan sirkulasi pembuluh darah.⁸

SIMPULAN

Pengaplikasian Metode *Wim Hoff* pada pasien COVID-19 secara efektif mampu menstabilkan pola nafas dan meningkatkan saturasi oksigen pasien. Hal ini dapat dilihat dari sajian data *pre* dan *post test* menggunakan pengamatan *pulse oxymetri* diperoleh perbedaan yang bermakna antara pola nafas dan SpO₂ *pre* dan *post test* pasien COVID-19, hanya saja intervensi yang sama tidak begitu berpengaruh terhadap denyut jantung, dari

masing-masing variabel pola nafas *post test* ($p = ,000$), pada SpO₂ juga didapatkan nilai signifikansi *post test* yang baik ($p = ,000$), hanya saja pada denyut jantung nilai *post test* menunjukkan nilai yang kurang bermakna

Bagi pelayanan keperawatan terkhusus bagi teman-teman yang sedang bertugas di ruang isolasi COVID-19 dapat menjadikan penelitian ini sebagai sumber pengambilan keputusan dan mensejajarkan antara terapi konvensional dan terapi herbal. Untuk penelitian selanjutnya direkomendasikan untuk membuat variabel bebas yang fokus dan tidak terlalu bervariasi sehingga dapat diketahui secara pasti berbagai macam dampak positif, mekanisme, dan kontra indikasi dari terapi *Wim Hoff*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ahmad S. A Review of COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) Diagnosis, Treatments and Prevention. *Eurasian J Med Oncol*. 2020;4(2):116–25.
2. Allen JJ. Characteristics of Users and Reported Effects of the Wim Hof Method-A Mixed-Methods Study. 2018;1–66.
3. Hoff. Exposure C. Explanation Basic WHM Breathing Exercise and Cold Exposure WHM Breathing exercise. 2017.
4. AR, Syamsudin dan Damaianti. *Metode penelitian pendidikan bahasa*. Bandung: remaja rosdakarya. 2011 : 166
5. World Health Organization. Tatalaksana klinis infeksi saluran pernapasan akut berat (SARI) suspek penyakit COVID-19. *World Heal Organ*. 2020;4(March):1–25.
6. Azzanella. Pasien Covid di Indonesia : Rentang Usia, Gender, Klaster, dan Cara Penularannya. *Kompas.com*. diakses melalui <https://www.kompas.com/tren/read/2020/03/11/171500765/pasien-covid-19-di-indonesia-rentang-usia-gender-klaster-dan-penularannya?page=all> pada 21/06/2020
7. Hof I. The Wim Hof Method Explained. 2016;32.
8. Hoff. *Method Breathing*. Diakses melalui <https://www.wimhofmethod.com/breathing-exercises> pada 21/06/2020.



Case Report

Respiratory Parameter Has A Great Impact in Determining Sepsis Condition in COVID-19 Patients at Saiful Anwar Hospital Malang: Case Report

Caesar Ensang Timuda, Ungky Agus Setyawan, Susanthy Djajalaksana

Pulmonology and Respiratory Medicine Department, Faculty of Medicine,
Universitas Brawijaya / Saiful Anwar General Hospital

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.466>

Diajukan: 23 Juli 2020

Diterima: 14 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:

Pulmonology and Respiratory Medicine Department,
Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya,
Saiful Anwar General Hospital

Korespondensi Penulis:

Caesar Ensang Timuda
Jl. Veteran, Ketawanggede, Lowokwaru, Malang,
Jawa Timur 65145, Indonesia

E-mail:

caesar@student.ub.ac.id

To describe Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score parameters which have a great impact in the condition of sepsis in Corona Virus Disease-19 (COVID-19) patients and comorbidities that aggravate the patient's condition, we conducted a prospective cohort study in adult patients with sepsis and confirmed COVID-19 cases. We conducted a prospective cohort study in confirmed COVID-19 patients with sepsis who were admitted at Saiful Anwar Hospital Malang at March 10th – April 21st 2020. Diagnosis of sepsis is based on the Surviving Sepsis Campaign–III criteria. We found 6 COVID-19 confirmed patients with sepsis. There is an increased respiratory parameter in SOFA Score in these patients. Therefore, respiratory parameter of the SOFA score has a great impact in determining sepsis condition among confirmed COVID-19 patients.

Keywords : COVID-19, Sepsis, SOFA Score

BACKGROUND

COVID-19 carries an enormous health impact around the world. Most patients have mild disease, however 5% of patients experience severe symptoms which results in a case fatality ratio of 1.4%.^{1,2} Sepsis is an organ dysfunction syndrome due to dysregulation of host responses to infection with a mortality rate of 20–50%.³ Thus, it is necessary to determine this condition in COVID-19 patients.

We conducted a prospective cohort study in confirmed COVID-19 patients with sepsis who were admitted at Saiful Anwar Hospital Malang at March 10th – April 21st 2020. This study was limited to adult patients who fulfilled the sepsis criteria based on the Survival Sepsis Campaign–III. We defined organ dysfunction as a total SOFA Score ≥ 2 . Assessment of SOFA Score performed when patient come in Isolation Emergency Room. The real time-Polymerase Chain Reaction (rt-PCR) examination for COVID-19 was carried out by “Balai Besar Laboratorium Kesehatan” (BBLK) Surabaya and Jakarta, which are standardized laboratories. The purpose of this paper is to describe about SOFA Score parameters which have a great impact in the condition of sepsis in Corona Virus Disease-19 (COVID-19) patients and comorbidities that aggravate the patient's condition.

CASE REPORT

Six confirmed COVID-19 patients with sepsis were obtained, with following demographics: 2 male and 4

female and age range 22–61 years (mean 49 years). The average patient coming from Malang (4/6).

Patients are in close contact history (3/6) and travel to visit the area affected by COVID-19 (3/6). Typical COVID-19 symptoms including shortness of breath (6/6), cough (5/6), and fever (5/6); atypical symptom includes diarrhea (2/6). Sepsis assessment is based on the SOFA Score, which includes respiratory parameter (PF Ratio), hematology (platelets), liver function (total bilirubin), cardiovascular (Mean Arterial Pressure; MAP), awareness (Glasgow Coma Scale; GCS) and renal function (Creatinin Clearance (CrCl) and/or urine output). Based on respiratory parameter, 3 patients (50%) had a PF ratio of < 200 (SOFA Score 3) and 3 patients (50%) had a PF ratio of < 100 (SOFA Score 4). In hematology parameter, 2 patients (33,3%) had a platelets level of $< 150,000$ (SOFA Score 1). Liver function abnormality was found in 1 patient (16,7%) with bilirubin level of 1.2–1.9 (SOFA Score 1). Cardiovascular parameter abnormalities were found in 2 patients (33,3%) with MAP ≤ 70 mmHg and norepinephrine support ≤ 0.1 (SOFA Score 3). All patients presented with GCS of 15 (SOFA Score 0). On renal function parameter, 1 patient had a CrCl level of 1.2–1.9 (SOFA Score 1). Lactic acid examination was only performed in 4 patients with result of > 2 (Mean 3.43). Unfortunately, not all patients were checked for lactic acid levels, which is an important parameter in sepsis.

Besides sepsis, there are also various kinds of comorbidities that can aggravate the patient's condition including Diabetes Mellitus (2/6), Hypertension (4/6),

TABLE 1
Characteristic Sample and SOFA Score

Parameter		Female-1	Male-1	Female-2	Female-3	Male-2	Female-4	Mean
Age		50	22	47	61	59	57	49
Respiration	PaO ₂ /FiO ₂	55.8 (4)	97.8 (4)	176 (3)	66.3 (4)	187.9 (3)	126.31 (3)	118.35
Coagulation	Platelet	129.000 (1)	254.000 (0)	292.000 (0)	273.000 (0)	147.000 (1)	193.000 (0)	182.500
Liver	Bilirubin	0.37 (0)	1.09, 1.56 (1)	0.34 (0)	0.39 (0)	0.72 (0)	0.75 (0)	0.61
	OT/PT	30/50	156/329	24/13	38/15	115/109	106/80	
Cardiovascular	MAP	75 (0)	96.7 (0)	93.3*NE (2)	75*NE (2)	81.3 (0)	77.6 (0)	83.15
Awareness	GCS	15 (0)	15 (0)	15 (0)	15 (0)	15 (0)	15 (0)	15
Renal	Creatinin; urine output	1.03 (0)	0.76 (0)	0.97 (0)	0.66 (0)	1.84 (1)	0.53 (0)	0.96
Total SOFA Score		(5)	(5)	(5)	(6)	(5)	(3)	4,8**

Note: OT/PT: oxaloacetic transaminase/ pyruvic transaminase; MAP: Mean Arterial Pressure; GCS: Glasgow Coma Scale

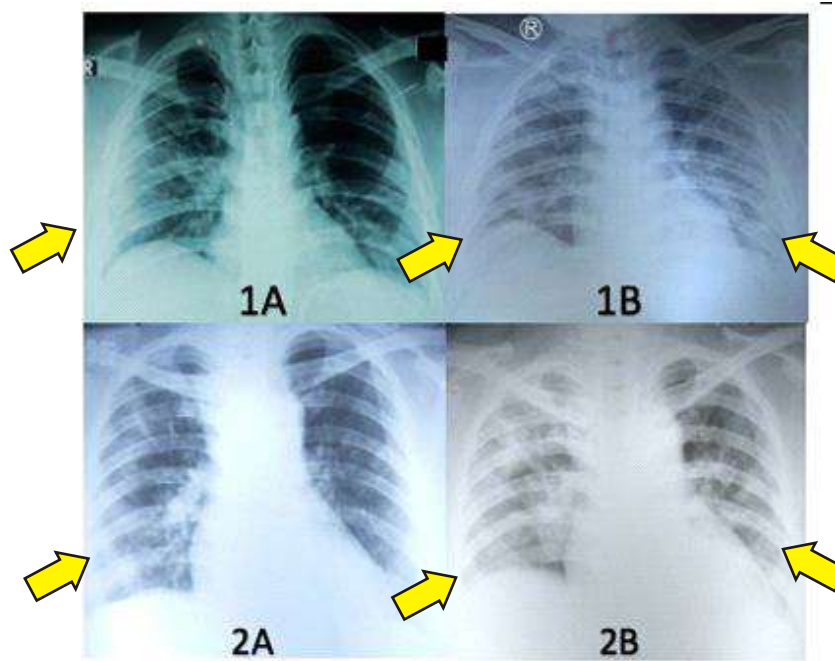


Figure 1. Comparison of CXR2 patients COVID-19 on days 1 (1A), 8 (1B) and days 1 (2A), 2 (2B); Worsening bilateral infiltrates predominantly in basal area typical of COVID-19.

Heart Failure (3/6) and obesity (1/6). After the patient received intensive care, it was found out that 1/6 patients died due to sepsis and ARDS, while 5/6 patients could survive from COVID-19.

Chest x-ray (CXR) findings including peripheral bilateral infiltrations with air bronchogram, predominantly in the basal area typical of viral pneumonia. CXR examinations were done since the first day of admission and were evaluated in a regular period. Although initial evaluation CXR showed increase of infiltrates, these findings were later improved as clinical symptoms improved.

Sepsis management is carried out by providing supportive therapies, including oxygenation, fluid resuscitation and administration of antibiotics and/or neuroamidase inhibitors. Patients with low PF ratios were given oxygen therapy using oxygen masks (RBM, NRBM, Jackson reese breathing circuit) 10-15 liter/min with target saturation maintained above 93%, which were then titrated according to clinical symptoms. All patients were given crystalloids as resuscitation fluid, and 2 patients (33,3%) were given norepinephrine as vasopressor until target MAP >65 mmHg was achieved. Patients were given antibiotics based on local antibiogram, including broad-spectrum antibiotics and/or respiratory fluoroquinolones. Immediate administration of neuroamidase inhibitors (hydroxychloroquine and olsetamivir) was given to inhibit development of SARS-CoV-2. One patient subsequently died due to sepsis and ARDS after receiving intensive care, while 5 patients was recovered.

DISCUSSION

We reported COVID-19 patients who fulfilled the clinical criteria for sepsis, with shortness of breath, cough, and fever as the most common clinical symptoms. These symptoms are consistent with the typical clinical symptoms seen in COVID-19 patients. Less common, atypical symptoms of COVID-19 including diarrhea, which can be seen in 1 patient in this study.^{2,4}

CXR finding of COVID-19 includes multilocalized, bilateral or unilateral consolidations. Pleural effusion is rare. CXR may also normal in COVID-19. In our study, CXR findings were bilateral peripheral infiltrate, predominantly in basal area, which worsens in several days; However, these findings were improved as the patients' condition improved.^{5,6}

Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by dysregulation of host's response to infection. Organ dysfunction can be identified as acute change in the total SOFA Score ≥ 2 points, which reflects overall risk of death. Patients with septic shock can be identified by clinical construct of sepsis with persistent hypotension that requires vasopressors to maintain MAP ≥ 65 mmHg and lactate level above 2 mmol/L (18 mg/dL) despite adequate volume resuscitation.^{3,7}

The prevalence of hypoxic (type 1) respiratory failure in COVID-19 patients is about 19%; Thus, oxygen therapy is of a great importance in these patients. The recommendation states that supplemental oxygen be initiated when SpO₂ <90% with initial administration of 5 l/min oxygen via nasal cannula titrated to achieve

target saturation of >90% but no more than 96%. Considering the associated harm and cost of oxygen use, the panel strongly recommends to avoid lower SpO₂ (<90%), and thus recommends that the reasonable range of SpO₂ to be 92–96%.^{2,3} We applied these recommendations to our patients, and the patients' clinical condition were shown to improve after 12 days with subsequent oxygen therapy.

Fluid resuscitation is also a paramount of sepsis management, especially in the presence of septic shock; aggressive fluid resuscitation using crystalloids should be initiated and vasopressor (preferred norepinephrine) given should there were no improvement in MAP.² Anaerobic metabolism and decreased tissue perfusion would give rise to increased level of lactic acid in sepsis patients, which is indeed seen in our patients (mean level 3,43). Further fluid needs should be given based on clinical response and target perfusion evaluation, including MAP >65 mmHg, urine production >0.5 ml/kg/hour, disappearance of mottled skin, improvement capillary refill time, recovery of consciousness and decreased lactic acid level.^{2,8} More importantly, in patients with COVID-19 accompanied by shock, it is recommended to use dynamic parameters such as body temperature, capillary refill time, and/or lactate measurements to assess fluid response. All of patient are get fluid resuscitation using crystalloids (NS 0,9%) fluid, only 2 patients were added with vasopressor (norepinephrine) thus shock condition resolved immediately.

COVID-19 patients treated in RSSA with sepsis have several comorbidities, including DM, HT, Heart Failure and Obesity. The most common comorbidities in COVID-19 patients are hypertension (30%), diabetes (19%), and coronary heart disease (8%). Other reports show that the most common comorbidities in patients with COVID-19 who become acute respiratory distress syndrome are hypertension (27%), diabetes (19%), and cardiovascular disease (6%).⁹

Most of the existing research shows that diabetes mellitus as a typical comorbidity is associated with more severe disease, acute respiratory distress syndrome and increased mortality. Diabetes is a chronic inflammatory condition characterized by various metabolic and vascular abnormalities that can affect the host response to pathogens. Hyperglycemia and insulin resistance increase the synthesis of glycosylated end products and pro-inflammatory cytokines, oxidative stress, in addition to stimulating the production of adhesion molecules that mediate tissue inflammation. This inflammatory process can develop the underlying mechanisms that lead to a higher propensity to infections, with a worse outcome in patients with diabetes.^{10,11}

The relationship between COVID-19 and hypertension cannot be concluded. However, the fact that hypertension, and other forms of cardiovascular disease

are often found in COVID-19 patients, who are treated with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARB), and SARS-CoV-2, bind with ACE2 in the lungs for cell infiltration. ACE inhibitors and ARBs increase ACE2, which theoretically increases the binding of SARS-Cov-2 to the lungs and their pathophysiological effects that lead to more severe damage. However, ACE2 has actually been designed to protect from lung damage in experimental studies. ACE2 forms angiotensin 1–7 from angiotensin II, and thereby reduces the inflammatory action of angiotensin II, and increases the potential anti-inflammatory effect of angiotensin 1–7. Thus, by reducing one of the formation of angiotensin II in the case of ACE inhibitors, this agent can actually contribute to reducing systemic inflammation and especially in the lungs, heart, and kidneys. Thus, ACE inhibitors and ARBs can reduce the potential for the development of acute respiratory distress syndrome, myocarditis or acute kidney disorders, which can occur in COVID-19 patients.⁹

Obesity as a risk factor for COVID-19 is of little concern. This risk is very relevant in the US because the prevalence of obesity is around 40%, compared to the prevalence of 6–2% in China, 20% in Italy, and 24% in Spain. Obesity can restore ventilation by blocking the diaphragm travel, impairing the immune response to viral infections, being proinflammatory, and inducing diabetes and oxidant stress which adversely affects cardiovascular function. It can be concluded that in populations with a high prevalence of obesity, COVID-19 will affect a younger population than previously reported.¹²

We reported 6 patients with confirmed sepsis COVID-19, with 1 patient died and 5 patients recovering. The cause of death of these patient is multiple comorbid from the patient, his comorbid not only respiratory failure but also diabetes mellitus and heart failure. In China increase in the number of COVID-19 cases with CFR 3.4%, and patients with cardiovascular disease have a significantly increased risk of death.^{1,13}

Treatment of Covid 19 patients with sepsis does not differ considerably with sepsis in general, only on Covid 19 need to be considered concerning infection control such as, the use of personal protective equipment when performed certain actions (intubation, mechanical ventilation and other actions) treating patients in isolation room with negative pressure, reduce aerosol action, and others.³

CONCLUSION

We have described the patients with confirmed COVID-19 accompanied with sepsis condition in our Hospital. Diagnosis of sepsis in COVID-19 patients should be made quickly and treated promptly and accordingly to prevent

worsening in these patients. SOFA Score is a quick, easy tool to determine sepsis condition. Respiratory parameter of the SOFA Score is the dominant factor seen in our patients. Therefore, Respiratory parameter of the SOFA Score has a great impact in determining sepsis condition among patients with COVID-19.

REFERENCES

1. Li, Hui. Liu, Liang. Zhang, Dingyu. Jiuyang, Xu. Dai, Huaping. Tang, Nan, *et al.* 2020. SARS-COV-2 and viral sepsis: Observation and Hypothesis. China-Japan Friendship Hospital. Beijing. China. Pp 1-4
2. Isbaniah, Fathiyah. Sitompul, Pompini Agustina. Kusumowardhani, Dyani. Manalu, Rudi. Setyawaty, Vivi. Kandun, I Nyoman *et al.* 2020. Pedoman Pencegahan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19). Direktorat Jendral Pencegahan dan Pengendalian Penyakit. KEMENKES RI. Jakarta. Indonesia. Pp 11-13
3. Alhazzani, Waleed. Moller, Morten Hylander. Arabi, Yassen M. Loeb, Mark. Ng Gong, Michelle. Fan, Eddy *et al.* 2020. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health.
4. CDC, 2020. Symptoms of Coronavirus. Cited 13 April 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
5. Li, Ng Yuen. 2020. Imaging of COVID-19 Pneumonia. Parkway Health Radiology
6. Shi, Heshui. Han, Xiaoyu. Jiang, Nanchuan, *et al.* Radiological Finding From 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Department of Radiology, Wuhan Jinyintan Hospital, Wuhan. China. Pp 425-433
7. Chen Li, Khie. Lau, Chen-Yuen. Chau, Nguyen Van Vinh, *et al.* 2018. Utility of SOFA score, management and outcomes of sepsis in Southeast Asia: a multinational multicenter prospective observational study. Mahidol-Oxford Tropical Medicine Research Unit, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand Pp 1-8
8. Burhan, Erlina. Susanto, AgusDwi. Nasution, Saly A. Ginanjar, Eka. Pitoyo, Ceva W. Susilo, Adityo. *et al.* 2020. Protokol Tatalaksana COVID-19. Edisi1. PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. Jakarta Indonesia. Pp 1-10
9. Schiffrin, Ernesto L. Flack, John M. Ito, Sadayoshi. *et al.* 2020. Hypertension and COVID-19. American Journal of Hypertension, Volume 33, page 373-374
10. Hussain, Akhtar. Bhowmik, Bishwajit. Moreira, Nayla Cristina do Vale. *et al.* 2020. COVID-19 and Diabetes: Knowledge in Progress. Journal pre-proof in Diabetes Research and Clinical Appearance. International Committee of Medical Journal Editors. Elsevier.
11. Pal, Rimesh. Bhansali, Anil. 2020. COVID-19, Diabetes Mellitus and ACE2: the conundrum. Department of Endocrinology, Post Graduate Institute of Medical Education and Research. Chandigarh. India
12. Kass, David A. Duggal, Priya. Cingolani, Oscar. 2020. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. Johns Hopkins University, Baltimore, USA.
13. Ruan, Qiurong. Yang, Kun. Wang Wenxia. *et al.* 2020. Clinical Predictors of Mortality Due to COVID-19 based on an Analysis of Data of 150 Patients from Wuhan, China. Department of Infectious Diseases, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, China



Case Report

Glioblastoma dengan *Deep Vein Thrombosis* pada pasien COVID-19: Sebuah Laporan Kasus

Dodik Tugasworo¹, Aditya Kurnianto¹, Retnaningsih¹, Yovita Andhitara¹, Rahmi Ardhini¹,
Dody Priambada², Daynuri³, Jethro Budiman³

¹Departemen Neurologi, RSUP Dr. Kariadi, Semarang

²Departemen Bedah Saraf, RSUP Dr. Kariadi, Semarang

³Program Studi Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.468>

Diajukan: 27 Juli 2020

Diterima: 18 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:

Departemen Neurologi,
RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Korespondensi Penulis:

Dodik Tugasworo
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:

dodiktugasworo2020@gmail.com

Latar belakang : Glioblastoma (GBM) berhubungan dengan peningkatan hiperkoagulabilitas dan peningkatan risiko dari *venous thromboembolism* (VTE) (termasuk *Deep Vein Thrombosis* (DVT)). VTE merupakan komplikasi kardiovaskular atau respirasi yang sering ditemukan pada pasien-pasien yang di rawat inap karena COVID-19. Hubungan mengenai VTE pada kasus GBM dan COVID-19 belum pernah dibahas sebelumnya. Laporan kasus ini akan membahas tentang seorang wanita usia 55 tahun dengan GBM dan DVT dengan hasil PCR SARS-CoV-2 positif yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi.

Laporan kasus : Wanita 55 tahun datang ke rumah sakit dengan nyeri kepala dan nyeri serta bengkak pada tungkai kanan. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan INR 0.92, D-Dimer kuantitatif 46540 ug/L, dan titer fibrinogen kuantitatif 234 mg/dL. Dari USG vena doppler tungkai kanan didapatkan gambaran DVT sepanjang vena tungkai kanan, pada pemeriksaan MRI kepala dan biopsi tumor sesuai dengan gambaran GBM, hasil pemeriksaan foto rontgen thoraks terjadi perburukan gambaran paru, serta pemeriksaan PCR SARS-CoV-2 positif. Pembahasan: Pada pasien ini, kondisi GBM dapat menyebabkan adanya kondisi hiperkoagulabilitas akibat neoangiogenesis, mutase onkogenik, dan aktivitas kronik kaskadekoagulasi. Selain itu, infeksi dan inflamasi yang berat berkontribusi dalam berkembangnya DVT, seperti yang ditemukan pada pasien dengan COVID-19 yang parah. Pada pasien rawat inap dengan COVID-19, prevalensi DVT tinggi dan biasanya memiliki *outcome* yang buruk. Istilah COVID-19 *associated coagulopathy* (CAC) digunakan untuk menggambarkan perubahan koagulasi pada pasien yang terinfeksi COVID.

Simpulan : Peningkatan risiko DVT pada pasien dengan glioblastoma dan infeksi COVID-19 disebabkan hiperkoagulabilitas dan koagulopati akibat sel tumor dan virus SARS-CoV-2.

Kata kunci : glioblastoma, DVT, COVID-19

Glioblastoma with Deep Vein Thrombosis in COVID-19 Patients : A Case Report

Abstract

Introduction : Glioblastoma (GBM) is associated with increased of hypercoagulability and the risk of venous thromboembolism (VTE) (include Deep Vein Thrombosis (DVT)). VTE is a cardiovascular or respiratory complication that is often found in patients with COVID-19. The relationship of VTE in GBM and COVID-19 has not been discussed before. This case report will discuss a 55-year-old woman with GBM and DVT with a positive SARS-CoV-2 treated at Dr. Kariadi Hospital.

Case presentation : A 55-year-old woman came to the hospital with cephalgia, pain and redness in the right leg. On laboratory examination, it was obtained INR 0.92, quantitative D-Dimer 46540 ug/L, and quantitative fibrinogen titer 234 mg/dL. Venous doppler USG of right leg showed the imaging of DVT along the venous system in right leg. Head MRI and tumor biopsy showed the imaging of GBM, on the chest X-ray examination showed the deterioration of the lung damage, and positive SARS-CoV-2 with PCR examination.

Discussion : GBM can cause hypercoagulability due to neoangiogenesis, oncogenic mutation, and chronic coagulation cascade activity. In addition, severe infection and inflammation contribute to the development of DVT, as found in patients with severe COVID-19. In hospitalized patients with COVID-19, the prevalence of DVT is high and usually has a poor outcome. The term COVID-19 associated coagulopathy (CAC) is used to describe changes in coagulation in patients infected with COVID-19.

Conclusion : Increased risk of DVT in GBM and COVID-19 is because of hypercoagulability and coagulopathy due to tumor cells and SARS-CoV-2 virus.

Keywords : glioblastoma, DVT, COVID-19

PENDAHULUAN

Glioblastoma (GBM) merupakan salah satu jenis glioma yang berkembang secara cepat, berasal dari sel-sel glia berbentuk *stellate* (astrosit dan oligodendrosit) yang merupakan jaringan penyokong dari sel-sel saraf sehat di otak. GBM memiliki insiden 2–3 per 100.000 orang dewasa pertahun, dan menyumbang 52% dari semua tumor otak primer. GBM merupakan tumor otak yang paling ganas, invasif, berkembang cepat, dan menyebar ke jaringan-jaringan sekitar otak. GBM memberikan tantangan terapi yang berat, karena *survival rate*-nya yang jarang melebihi 14 bulan setelah terdiagnosis, dan hanya 5% pasien yang bertahan hingga 5 tahun.^{1,2} GBM berhubungan dengan peningkatan hiperkoagulabilitas dan peningkatan risiko dari *venous thromboembolism* (VTE) dikarenakan sel-sel ganas mengaktifkan jalur sinyal yang penting untuk neoangiogenesis dan menyebabkan gangguan keseimbangan koagulasi, serta memicu aktivasi kronis kaskade koagulasi. *Deep Vein Thrombosis* (DVT) merupakan VTE yang terjadi pada pembuluh darah vena dalam.³

VTE merupakan komplikasi kardiovaskular atau respirasi yang sering ditemukan pada pasien-pasien yang di rawat inap karena COVID-19. Interaksi antara virus SARS-CoV-2 (virus penyebab COVID-19) dengan reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE-2) dapat menyebabkan terjadinya kerusakan endotel dan meningkatkan faktor *von willebrand* hingga 5 kali lipat. Selain proses infeksi itu sendiri; tirah baring total, ventilasi mekanik, dan kateterisasi vena juga dapat menjadi faktor-faktor lain yang berperan dalam peningkatan risiko trombosis pada pasien COVID-19.^{4,5}

Keadaan hiperkoagulabilitas ini berhubungan dengan peningkatan angka kematian dan penurunan angka kesembuhan akibat terjadinya *disseminated intravascular coagulation* (DIC) dan kegagalan organ.³

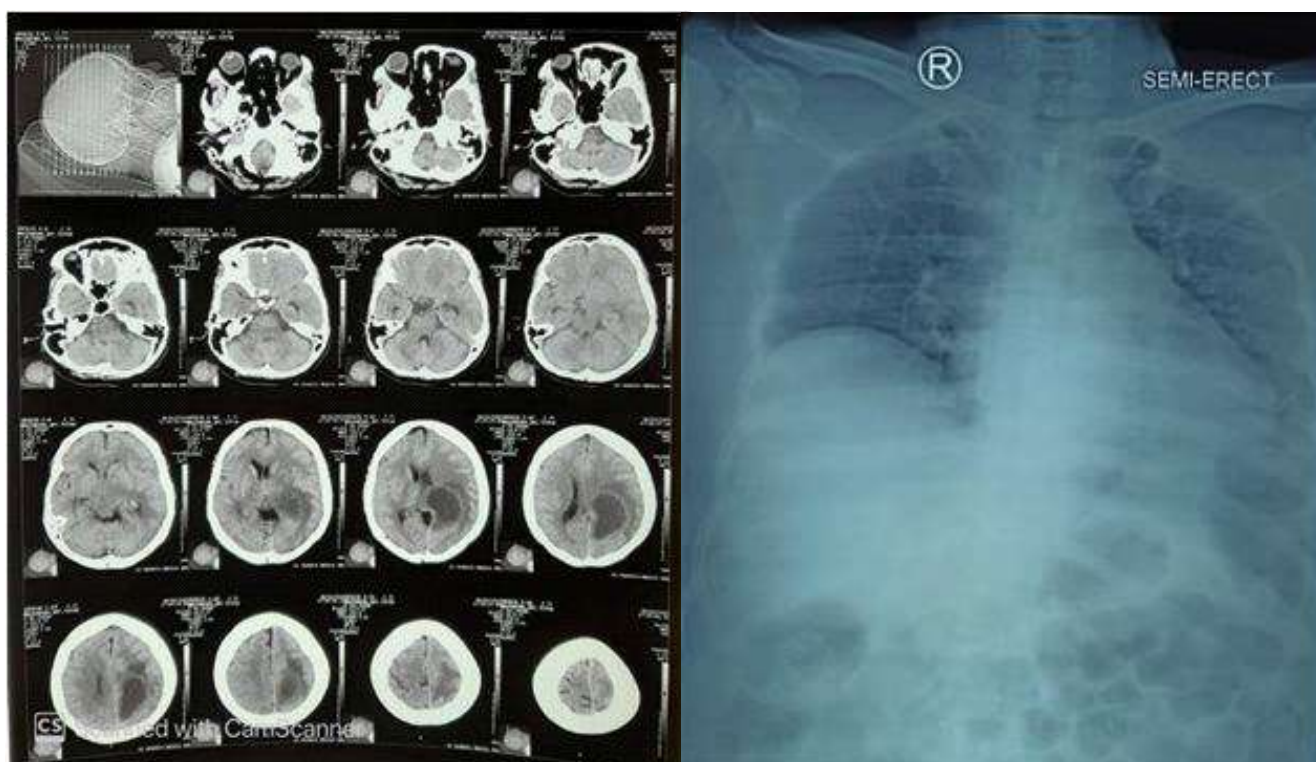
Hubungan mengenai tromboemboli vena pada kasus keganasan otak (GBM) dan infeksi COVID-19 belum pernah dibahas sebelumnya. Laporan kasus ini akan membahas tentang seorang wanita usia 55 tahun dengan GBM dan DVT dengan hasil swab nasofaring/PCR SARS-CoV-2 positif yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi (RSDK).

LAPORAN KASUS

Seorang wanita berumur 55 tahun datang ke rumah sakit, dengan keluhan nyeri kepala (cekot-cekot pada seluruh kepala) kurang lebih 1 bulan sebelum masuk RSDK (SMRS). Keluhan berkurang dengan konsumsi obat penghilang nyeri namun memberat jika beraktivitas. Pasien mudah lupa dan linglung; keluhan lain seperti kelemahan anggota gerak, kejang, pandangan kabur, wajah perot, dan pelo di sangkal. Tiga minggu SMRS, pasien mengeluhkan nyeri kepala semakin memberat dan tidak membaik dengan minum obat dan mulai mengeluh kelemahan pada anggota gerak kanan; tungkai kanan bengkak, nyeri, panas, dan sulit digerakkan (tidak dapat melawan gravitasi); keluhan lain seperti bicara pelo dan mulut merot mulai muncul. Pasien kemudian dirawat inap di RS di Kendal selama 5 hari lalu dipulangkan. Saat di rumah, pasien sempat kejang (kelojotan) seluruh tubuh dengan mata melirik ke atas, durasi kejang selama 15 menit, setelah kejang pasien tidak sadar. Pasien kemudian dirawat di RS lalu dirujuk



Gambar 1. Gambaran klinis tungkai kanan



Gambar 2. CT scan kepala dan foto rontgen thoraks

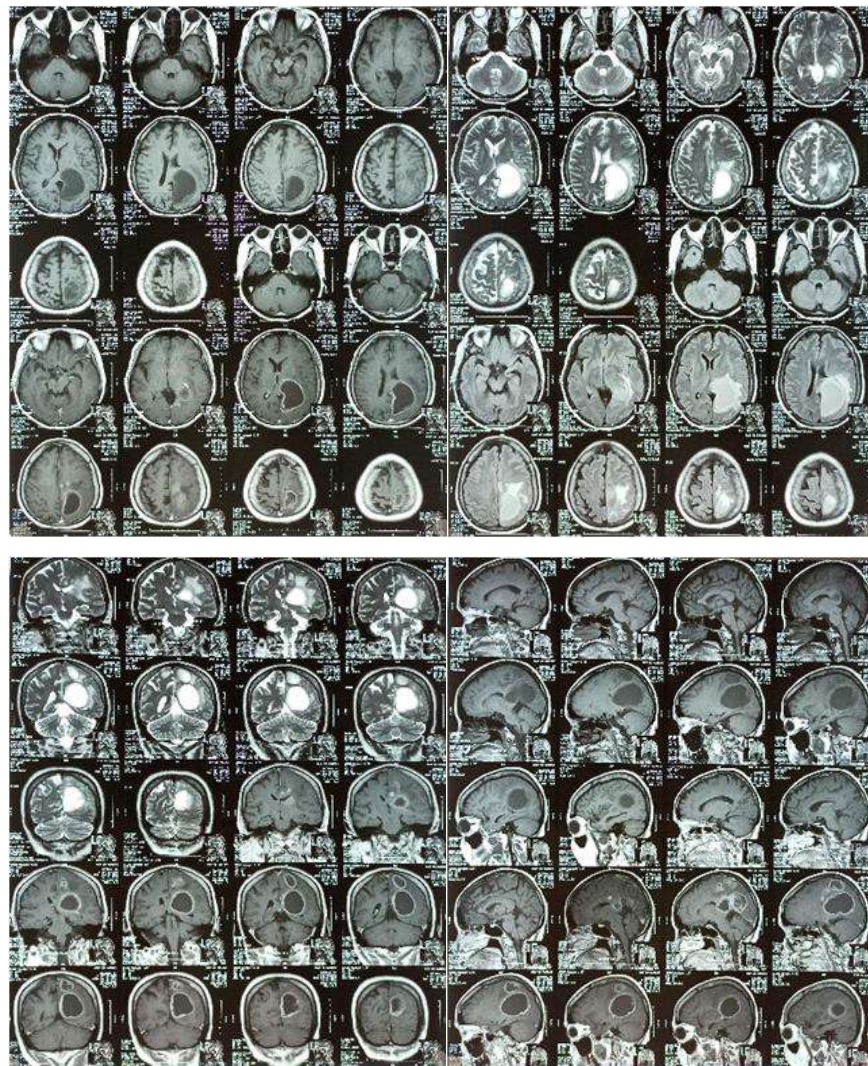
ke RSDK. Tidak ditemukan riwayat keluhan serupa sebelumnya maupun riwayat terkait penyakit neurologis dan kardiovaskular.

Pada pemeriksaan fisik ditemukan tekanan darah 120/80 mmHg, denyut nadi 92 kali/menit, laju pernapasan 20 kali/menit, suhu tubuh 36,6°C, dan berat badan 70 kg. Pada pemeriksaan neurologi ditemukan GCSE4M6V afasia motorik, visual analog scale (VAS) 3-4, terdapat afasia motorik, parese N. VII dan N. XII dekstrasentral, kelemahan motorik kanan dengan kekuatan motorik 222/555. Pemeriksaan status lokalis tungkai kanan didapatkan nyeri, bengkak, kemerahan,

dan terdapat edema *pitting*. Pada pemeriksaan CT scan kepala dari RS Kendal didapatkan kesan lesi hipodens pada lobus parietal kiri disertai edema perifokal (ukuran antero posterior 4,9 cm x laterolateral 3,2 cm), dan hasil pemeriksaan foto rontgen thoraks didapatkan kesan kardiomegali dan pulmo tak tampak infiltrat (pemeriksaan foto thoraks ulang di RSDK didapatkan kesan yang sama). Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan hipokalsemia (kalsium: 1.94 mg/dl), INR 0.92, D-Dimer kuantitatif 46540 ug/L (nilai normal: 0-500), dan titer fibrinogen/fibrinogen kuantitatif 234 mg/dL (nilai normal: 200-400).

TABEL 1
Pemeriksaan USG vena doppler tungkai kanan

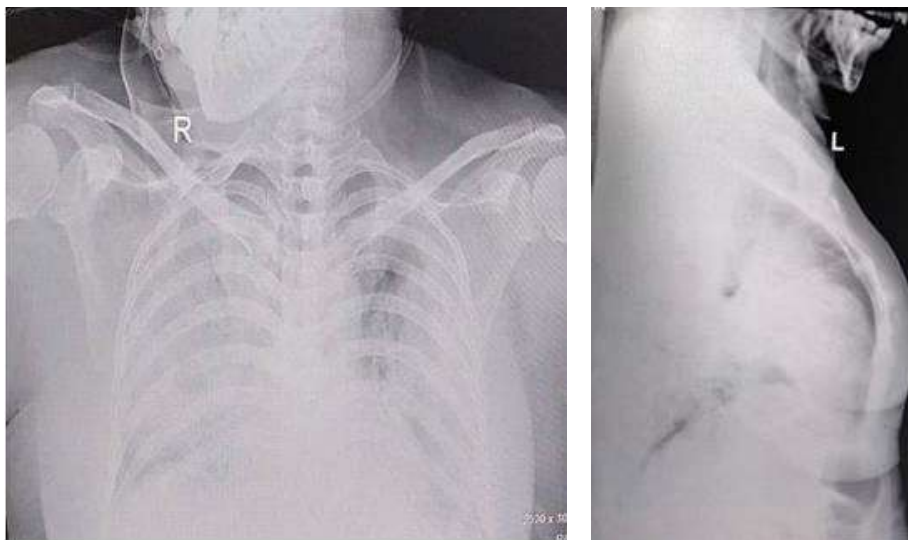
Parameter	Ekstremitas inferior kanan	
	Sebelum kompresi (cm)	Sebelum kompresi (cm)
Vena femoraliskomunis	1,35	1,09
Vena femoralisproksimal	0,79	0,73
Vena femoralis media	0,67	0,62
Vena femoralis distal	1,29	1,15
Vena poplitea	0,77	0,56
Vena tibialis anterior proksimal	0,29	0,22
Vena tibialis anterior distal	0,17	0,01
Vena tibialis posterior proksimal	0,27	0,211
Vena tibialis posterior distal	0,19	0,12



Gambar 3. MRI kepala dengan kontras



Gambar 4. Hasil operasi kraniotomi



Gambar 5. Evaluasi foto rontgen thoraks

Pasien diberikan infus ringer laktat 20 tetes per menit, injeksi deksametason 10 mg/8 jam secara intravena (IV), injeksi ranitidin 50 mg/12 jam IV, injeksi fenitoin 200 mg/24 jam IV, dan vitamin B1B6B12 1tab/8jam per oral (PO).

Pemeriksaan USG vena doppler tungkai kanan mendapatkan gambaran DVT pada vena femoraliskomunis kanan hingga vena tibialis anterior proksimal kanan dan vena tibialis posteriordistal kanan, tak tampak trombus pada distal vena tibialis anterior kanan, pembengkakan jaringan lunak pada regio *femur-cruris-pedis* kanan. Perawatan selanjutnya diprogramkan untuk dilakukan trombektomi untuk kelainan DVT. Pasien juga diprogram untuk dilakukan pemeriksaan

MRI kepala kontras untuk penatalaksanaan kraniotomi guna menurunkan tekanan intrakranial.

Hasil MRI kepala dengan kontras didapatkan *multiple heterogenous rim enhancement lesions* pada white grey matter lobus parieto-oksipital (ukuran AP 6.0 X CC 4.8 X LL 3.8 cm) yang menyebabkan edema vasogenik sekitar lesi dan efek massa berupa pendesakan-penyempitan ventrikel lateral kiri dan cenderung gambaran metastasis parenkimotak. Sebagian lesi tampak sebagai *peripheral intratumoral hemorrhage*. Tampak tanda peningkatan tekanan intrakranial. Sesuai hasil pemeriksaan MRI kepala kontras ini, pemberian antikoagulan ditunda karena terdapat perdarahan intratumoral. Pasien diprogramkan untuk dilakukan

sidik onkologi. Hasil sidik onkologi didapatkan gambaran keganasan pada lobus parieto oksipital kiri dan lobus oksipital kiri. Pasien tersebut dikonsulkan bedah saraf untuk tindakan insisi biopsi dan persiapan untuk kemoterapi terhadap pasien tersebut.

Operasi kraniotomi pada pasien didapatkan pungsi cairan kekuningan ± 50 cc dan tampak kapsul tumor warna putih keabuan dengan massa tumor warna putih keabuan. Pasca operasi, pasien masuk dalam ruangan biasa dengan keadaan baik. Hasil pemeriksaan patologi anatomi (PA) dari biopsi tumor menunjukkan gambaran GBM.

Diagnosis pasien berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang (CT scan kepala, MRI kepala, pemeriksaan PA, dan USG vena doppler tungkai kanan) adalah glioblastoma dan DVT. Tiga hari setelah operasi, kondisi pasien mulai mengalami perburukan disertai dengan demam dan sesak. Pasien dilakukan pemeriksaan foto rontgen thoraks ulang dan didapatkan kesan bronkopneumonia dan dilakukan pemeriksaan analisa gas darah dan didapatkan kesan alkalosis respiratorik. Kondisi pasien semakin menurun dan pasien meninggal. Pasien dicurigai COVID-19 karena proses perburukan terjadi cepat dan sesuai dengan gejala COVID-19. Pemeriksaan swab nasofaring dengan pemeriksaan PCR SARS-CoV-2 didapatkan hasil positif.

DISKUSI

Pasien ini memiliki gambaran klinis yang sesuai dengan GBM primer, yaitu onset baru dan progresivitas yang

cepat (1 bulan), usia 55 tahun, dan tidak adanya riwayat perkembangan penyakit yang kronis progresif. Nyeri kepala merupakan gejala klinis paling dominan yang dirasakan oleh pasien sebelum adanya gejala-gejala fokal yang baru muncul 1 minggu kemudian yaitu hemiparesis, paresis nervus VII dan XII, linglung, mudah lupa, afasia motoric, dan kejang. Kejang kemungkinan disebabkan karena peningkatan tekanan intrakranial. Pasien juga didapatkan kondisi tungkai kanan bengkak, nyeri, panas, sulit digerakkan, dan tidak dapat melawan gravitasi. Berdasarkan kriteria Wells, sejak awal pasien ini memiliki risiko tinggi DVT (skor: 6), kemudian terjadi peningkatan risiko saat terjadi hemiparesis. Selain kriteria Wells, kadar D-Dimer juga memiliki sensitivitas yang tinggi (75–100%) dengan spesifisitas yang rendah (26–83%) dalam mendiagnosis DVT. D-Dimer merupakan produk degradasi fibrin yang prominen, yang dihasilkan oleh respon fibrinolitik terhadap pembentukan trombus di tubuh.⁷

Pada pasien ini didapatkan DVT pada bagian proksimal ekstremitas bawah. Penelitian yang dilakukan oleh Ren dkk. pada tahun 2020, ditemukan bahwa mayoritas trombus yang terdeteksi di bagian distal dari ekstremitas bawah, sementara hanya 10,4% pada vena profunda bagian proksimal.⁴ Insiden DVT proksimal yang rendah dapat dikaitkan dengan *low molecular weight heparin* (LMWH) sebagai antikoagulan profilaksis selama rawat inap. Meskipun risiko emboli paru yang disebabkan oleh DVT distal lebih rendah daripada DVT proksimal, literatur juga menunjukkan bahwa sebagian besar trombus yang berasal dari betis cenderung menyebar ke atas. Oleh karena itu, relevansi klinis DVT

TABEL 2
Kriteria Wells untuk Prediksi DVT^a

Karakteristik klinik	Skor	Skor pada pasien
Keganasan aktif (pasien menerima terapi keganasan dalam 6 bulan sebelumnya atau saat ini menerima terapi paliatif)	1	1
Paralisis, paresis, imobilisasi pada anggota gerak bawah	1	–
Terbaring di tempat tidur ≥ 3 hari, atau operasi mayor dalam 12 minggu sebelumnya yang memerlukan anestesi umum atau lokal	1	1
Nyeri terlokalisasi sepanjang distribusi vena profunda	1	1
Pembengkakan seluruh ekstremitas bawah	1	1
Pembengkakan pada betis ≥ 3 cm pada sisi asimtomatik (diukur 10 cm dari tuberositas tibia)	1	1
Edema <i>pitting</i> pada kaki yang bergejala	1	1
Terdapat vena superfisial kolateral (non-varicose)	1	–
Sebelumnya terdokumenasi DVT	1	–
Diagnosis alternatif setidaknya sama dengan DVT	-2	–

*: terdapat pada pasien ini

distal tidak boleh diabaikan.^{4,7}

Pada pasien ini, kondisi GBM dapat menyebabkan adanya kondisi hiperkoagulabilitas akibat neoangiogenesis dan mutasi onkogenik. Mekanisme hemostatik diaktifkan oleh sel-sel kanker yang menyimpan mutasi onkogenik yang memiliki sifat sesuai dengan sub tipe molekul tumor. Penanda aktivasi koagulasi, seperti produk degradasi fibrin yang saling terkait (D-dimer), fragmen protrombin 1+2 (PF 1+2), kompleks thrombin-antithrombin (TAT), faktor von Willebrand (vWF), sirkulasi mikropartikel prokoagulan, dan manifestasi pembentukan trombotik juga dikaitkan dengan prognosis tumor. Peran genetik yang menargetkan TF, trombin, faktor VII, dan PAR (*protease-activated receptor*) telah berhasil digunakan sebagai modulator patogenesis dan perkembangan tumor, menunjukkan bahwa disregulasi sistem hemostatik dapat mempengaruhi lingkungan mikro tumor dalam berbagai cara.⁹ Selain itu, sel-sel tumor dapat secara langsung memicu aktivasi kronis kaskade koagulasi, menghasilkan molekul prokoagulan tingkat tinggi yang terus dikonsumsi dan diregenerasi. Molekul-molekul ini seperti faktor jaringan (TF), berkontribusi besar untuk mempertahankan keadaan hiperkoagulabilitas pro-trombotik, dikorelasikan dengan peningkatan angiogenesis, dan peningkatan regulasi faktor pertumbuhan endotel vaskular proangiogenik (VEGF).³ Abnormalitas dalam parameter hemostatik diamati pada 50% pasien keganasan dan 95% pasien dengan metastasis, dan diyakini bahwa 10–20% pasien dengan keganasan memiliki setidaknya 1 episode tromboemboli sepanjang perjalanan penyakit mereka. Kelainan ini menyebabkan ketidakseimbangan yang kuat antara aktivitas koagulasi dan antikoagulan, yang menciptakan keadaan hiperkoagulabilitas yang dipicu oleh tumor, sehingga pasien lebih rentan terhadap gangguan trombotik.³

Infeksi dan inflamasi yang berat dapat berkontribusi dalam berkembangnya DVT, seperti pada pasien dengan COVID-19 yang parah.³ Pada pasien rawat inap dengan COVID-19, prevalensi DVT tinggi dan biasanya memiliki keluaran yang buruk.¹⁰ Istilah COVID-19 *associated coagulopathy* (CAC) digunakan untuk menggambarkan perubahan koagulasi pada pasien yang terinfeksi. Virus SARS-CoV-2 sejauh ini diteliti tidak memiliki efek prokoagulasi intrinsik, namun adanya abnormalitas proses koagulasi kemungkinan besar disebabkan oleh respon inflamasi profunda. CAC di awal proses infeksi biasanya tidak memenuhi kriteria koagulopati klinis dimana akan ditemukan gangguan kemampuan pembentukan bekuan saat perdarahan. Peningkatan substrat prothrombin mungkin diimbangi baik oleh peningkatan pembentukan thrombin serta peningkatan fibrinolisis. Dari sebuah penelitian terhadap 99 pasien pertama yang dirawat di Wuhan, ditemukan data dasar yaitu 6% di antaranya memiliki peningkatan

activated partial thromboplastin time (aPTT), 5% mengalami peningkatan *prothrombin* (PT), 36% peningkatan D-Dimer, peningkatan fibrinogen, dan peningkatan biomarker inflamasi termasuk interleukin-6 (IL-6) dan CRP. Di antara pasien yang memerlukan perawatan ICU, 26% di antaranya memiliki D-Dimer yang tinggi. Faktor-faktor yang berhubungan dengan mortalitas yaitu peningkatan D-Dimer >1,0 µg/mL saat dibawa ke RS, peningkatan PT, peningkatan IL-6 dan biomarker inflamasi yang lain, peningkatan kadar troponin, dan adanya komorbiditas seperti keganasan, paska pembedahan, usia tua, hipertensi, diabetes, dan penyakit jantung koroner.^{11–13}

Mekanisme terjadinya trombus pada COVID-19 juga dipengaruhi oleh peningkatan produksi faktor jaringan dan amplifikasi kaskade koagulasi, yang menghasilkan peningkatan produksi trombin dan fibrin. Penelitian yang dilakukan oleh Price LC dkk. pada tahun 2020 menggambarkan tromboelastografi pada pasien dengan COVID-19 yang menunjukkan pembentukan gumpalan sangat cepat dan juga tahan terhadap penghancuran.¹³ Deposisi komponen sistem pelengkap seperti C5b-9 pada pembuluh COVID-19 yang rusak menunjukkan bahwa ini mungkin merupakan mekanisme pro-trombotik yang penting karena telah diamati dalam kondisi lain yang terkait dengan mikrotrombosis seperti sindrom anti-fosfolipid. Selain itu, perangkat ekstra seluler neutrofil (NET) juga telah diamati dalam pembuluh di spesimen otopsi pasien dengan COVID-19. Kondisi ini terkait dengan sirkulasi bebas DNA dan histon tingkat tinggi, yang dapat mengaktifkan jalur pro-trombotik yang mengarah pada peningkatan produksi trombin. Selain ACE2 dimediasi oleh masuknya virus SARS-CoV-2, laporan terbaru tentang afinitas protein lonjakan dari SARS-CoV-2 dan CD147, membran glikoprotein, matriks metalloproteinase, dan matriks ekstraseluler yang diekspresikan pada berbagai garis sel hematopoietik menunjukkan mekanisme berpotensi untuk membentuk trombosis dan inflamasi sirkulasi arteri serta vena. Akhirnya, hipoksemia berat yang sering diamati adalah pendorong vasokonstriksi, inflamasi, dan trombosis. Hipoksemia akan menghasilkan aktivasi faktor yang diinduksi hipoksia (HIF), yang pada gilirannya akan mengaktifkan sitokin, faktor jaringan dan PAI-1.^{11–13}

Terapi pada pasien ini meliputi terapi farmakologis, operasi trombektomi pada DVT, dan operasi kraniotomi dilanjutkan dengan kemoterapi untuk kasus GBM. Pemberian antikoagulan ditunda karena terdapat perdarahan intratumoral.

SIMPULAN

Peningkatan risiko DVT pada pasien dengan glioblastoma dan infeksi COVID-19 disebabkan oleh hiperkoagulabilitas akibat neoangiogenesis, mutase

onkogenik, dan aktivitas kronik kaskade koagulasi oleh sel tumor dan koagulopati akibat inflamasi berat dari COVID-19/ COVID-19 associated coagulopathy (CAC).

DAFTAR PUSTAKA

1. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee SU. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(1):3–9.
2. Silantyev AS, Falzone L, Libra M, Gurina OL, Kardashova KS, Nikolouzakakis TK, *et al*. Current and Future Trends on Diagnosis and Prognosis of Glioblastoma: From Molecular Biology to Proteomics. *Cells*. 2019;8(8):863.
3. Navone SE, Guarnaccia L, Locatelli M, Rampini P, Caroli M, La Verde N, *et al*. Significance and Prognostic Value of the Coagulation Profile in Patients with Glioblastoma: Implications for Personalized Therapy. *World Neurosurg*. 2019;121:621–9.
4. Ren B, Yan F, Deng Z, Zhang S, Xiao L, Wu M, *et al*. Extremely High Incidence of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis in 48 Patients with Severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation*. 2020;142(2):181–183.
5. Khan IH, Savarimuthu S, Leung MST, Harky A. The need to manage the risk of thromboembolism in COVID-19 patients. *J Vasc Surg*. 2020;(20):31157–5.
6. Pinggera D, Kerschbaumer J, Innerhofer N, Woehrer A, Freyschlag CF, Thomé C. Disseminated Intravascular Coagulation in Secondary Glioblastoma due to Excessive Intraoperative Bleeding: Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2016;90:702.e7–11.
7. Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG, *et al*. Deep vein thrombosis: Pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(Suppl 3):S276–84.
8. Modi S, Deisler R, Gozel K, Reicks P, Irwin E, Brunsvold M, *et al*. Wells criteria for DVT is a reliable clinical tool to assess the risk of deep venous thrombosis in trauma. *World J Emerg Surg*. 2016;11:24.
9. Mandoj C, Tomao L, Conti L. Coagulation in Brain Tumors: Biological Basis and Clinical Implications. *Front Neurol*. 2019;10(181):1–7.
10. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, *et al*. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation*. 2020;142(2):114–28.
11. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033–40.
12. Divani AA, Andalib S, Napoli M Di, Lattanzi S, Hussain MS, Biller J, *et al*. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(8):1–12.
13. Price LC, McCabe C, Garfield B, Wort SJ. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! *Eur Respir J*. 2020.



Case Report

Evaluasi dengan *High Resolution Computed Tomography* (HRCT) Setelah Infeksi Covid-19: Laporan Kasus di Rumah Sakit Dr. Kariadi Semarang

Bambang Satoto, Maya Nuriya Widyasari, Apriansah

KSM Radiologi RSUP Dr. Kariadi/ Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.469>

Diajukan: 28 Juli 2020
Diterima: 18 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:
KSM Radiologi RSUP Dr. Kariadi/
Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran
Universitas Diponegoro
Semarang

Korespondensi Penulis:
Maya Nuriya Widyasari
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
mayanuriyawidyasari@yahoo.com

Latar belakang : SARS-CoV-2 merupakan virus RNA yang terutama menginfeksi sel-sel pada saluran napas pelapis alveoli. Virus SARS-CoV-2 yang terhirup mengikat sel epitel di rongga hidung dan mulai bereplikasi. Virus ini menyebar serta bermigrasi ke saluran pernapasan, memicu respons imun bawaan dan pada akhirnya berkembang menjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS). Gambaran *ground glass infiltrates* dapat terdeteksi pada pencitraan toraks. Pemeriksaan X-ray toraks dan MSCT toraks memegang peranan penting dalam deteksi dan *follow up* COVID-19.

Metode : Laporan kasus 2 pasien laki-laki yang terkonfirmasi COVID-19 umur 43 tahun dan 48 tahun dengan keluhan utama sesak napas, batuk dan demam. Pasien pertama mempunyai riwayat perjalanan ke Amerika Serikat 3 minggu sebelum masuk rumah sakit, sedangkan pasien kedua mempunyai riwayat kontak dengan pasien terkonfirmasi COVID-19. Pada pemeriksaan X-ray toraks kedua pasien menunjukkan gambaran konsolidasi disertai *air bronchogram* pada lapangan paru bilateral yang tampak dominan pada perifer. Berdasarkan pedoman *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) terdahulu, evaluasi dapat dilakukan 2 bulan dan 6 bulan setelah terinfeksi. Dua bulan setelah terinfeksi COVID-19 dilakukan pemeriksaan HRCT toraks dengan hasil normal.

Simpulan : Lesi berupa konsolidasi disertai *air bronchogram* dengan distribusi yang dominan pada perifer merupakan gambaran radiologis yang khas pada pasien Covid-19 seperti yang ditemukan pada kedua kasus yang dipaparkan dalam artikel ini. Evaluasi *sequele* dengan pemeriksaan HRCT yang dilakukan 2 bulan pasca penyembuhan menunjukkan gambaran paru-paru yang normal, tidak ada infiltrat maupun fibrosis pada kedua pasien tersebut.

Kata kunci : X-ray toraks, konsolidasi, *air bronchogram*, COVID-19

High Resolution Computed Tomography (HRCT) for evaluation after Covid-19 infection: Case reports in Dr. Kariadi Hospital Semarang

Abstract

Introduction : SARS-CoV-2 is an RNA virus that mainly infects cells in the alveoli lining airways. The inhaled virus binds to epithelial cells in the nasal cavity then begins to replicate. This virus spreads, migrates to the respiratory tract, triggering an innate immune response, and develop to Acute Respiratory Syndrome. The ground-glass opacities can be detected in thoracic imaging eventually. Chest X-ray and CT-scan have an important role in the detection and follow-up of COVID-19.

Materials and Methods : The case report of 2 male patients confirmed COVID-19 aged 43 years and 48 years with major complaints of shortness of breath, coughing, and fever. The first patient had a history of traveling to the United States 3 weeks before hospitalization, while the second patient had a history of contact with a confirmed COVID-19 patient. On chest X-ray examination, both patients showed multiple consolidation with air bronchogram in bilateral lung field which appeared dominant in the periphery. According to the previous Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) guideline, evaluation for patients can be done in two months and six months after firstly infected. Two months after COVID-19 infection, a chest HRCT examination was performed with normal results.

Conclusion : Consolidation with air bronchogram which dominantly seen in peripheral distribution is a typical radiological picture in COVID-19 patients as found in two cases described in this article. Sequelae evaluation with chest HRCT conducted 2 months after healing showed normal lung appearance with no sign of infiltrates or fibrosis seen in both patients.

Keywords : Chest X-ray, consolidation, air bronchogram, COVID-19

PENDAHULUAN

Infeksi Coronavirus-19 (COVID-19) dapat menyebabkan berbagai gejala klinis, dari asimtomatik hingga mengancam jiwa. Saat ini, strategi diagnostik didasarkan pada kombinasi riwayat paparan, karakteristik klinis, *real-time polymerase chain reaction* (RT-PCR) diikuti oleh pemeriksaan radiologis termasuk X-Ray toraks dan *Computed Tomography Scan* (CT-scan).¹

Pemeriksaan X-ray toraks pasien yang terinfeksi COVID-19 menunjukkan karakteristik *pneumonia-like patterns* yang dapat membantu dalam diagnosis.² Walaupun X-ray toraks dilaporkan kurang sensitif dibandingkan CT-scan toraks, pemeriksaan ini masih tetap menjadi pilihan modalitas pencitraan lini pertama yang digunakan untuk pasien dengan dugaan infeksi COVID-19 karena murah, banyak tersedia dan dapat dengan mudah dibersihkan.³ Sedangkan pemeriksaan CT-scan toraks telah dilakukan dan disarankan untuk mendiagnosis COVID-19 karena memiliki sensitivitas yang tinggi, bahkan pada pasien tanpa gejala.^{4,5} CT-scan toraks berperan pula dalam *follow up* pasien post COVID-19 yang dapat dilakukan setelah 26 hari atau 2 bulan dari timbulnya gejala awal, pada tahap ini disebutkan bahwa kelainan pada pemeriksaan radiologis pasien dengan infeksi COVID-19 yang berat dapat sepenuhnya menghilang tanpa kelainan paru residual.^{6,7}

METODE DAN HASIL

Laporan kasus dua pasien COVID-19 di RSUP Dr. Kariadi Semarang

Pasien pertama

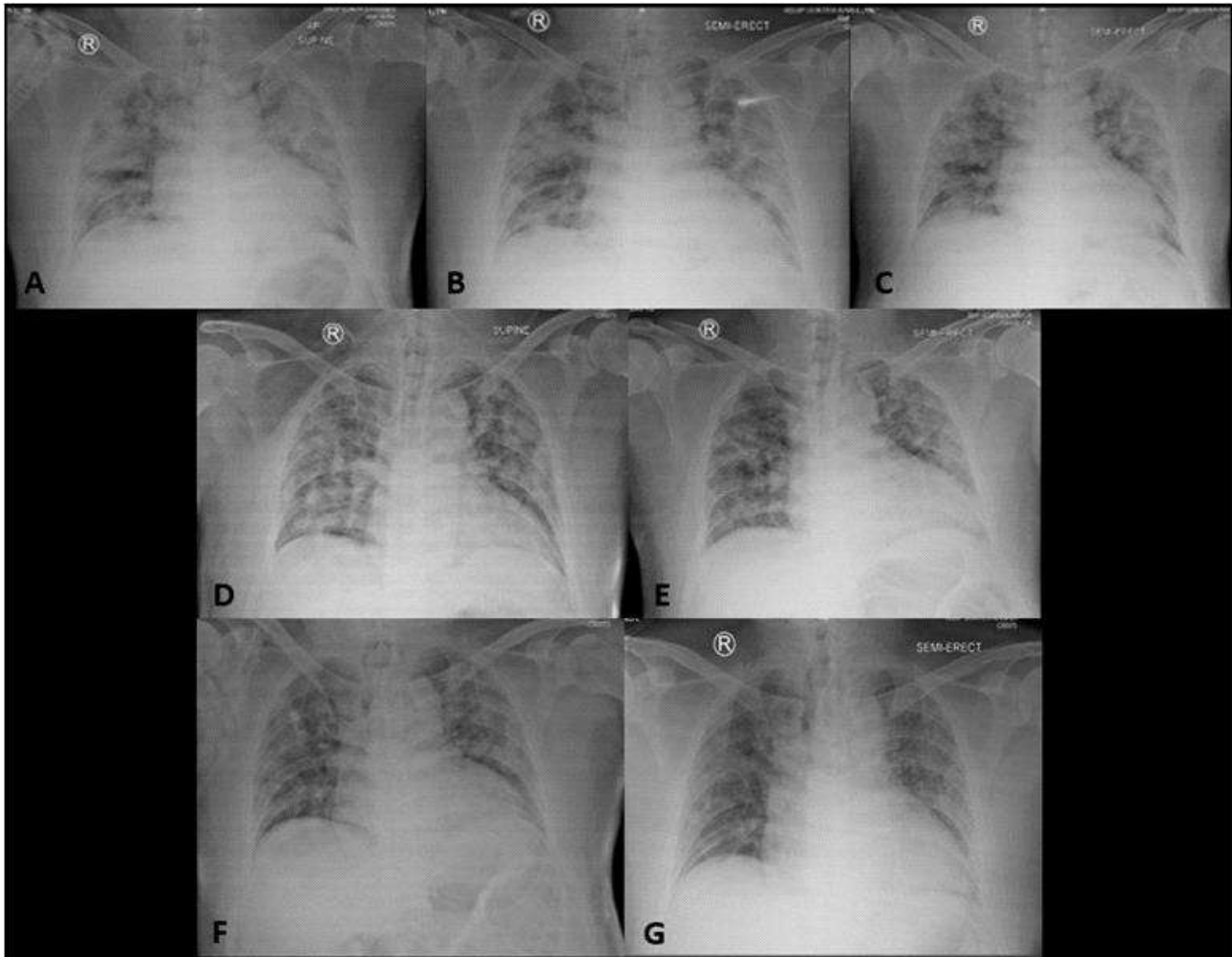
Pasien memiliki riwayat pergi ke Amerika Serikat

3 minggu sebelum masuk rumah sakit, dengan keluhan demam semakin lama semakin berat, batuk dan sesak nafas. Pasien mempunyai riwayat hipertensi dan hasil swab terkonfirmasi COVID-19.

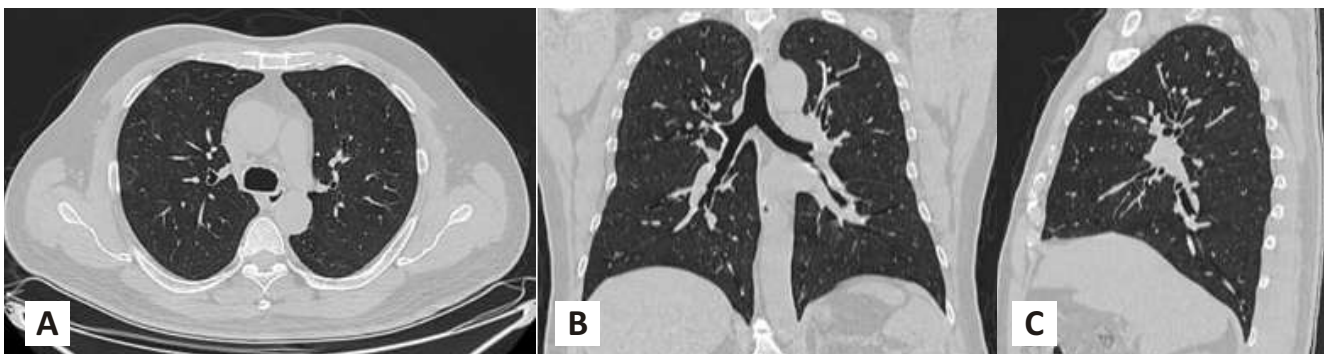
Pemeriksaan Radiologi

Dilakukan pemeriksaan X-ray toraks serial selama masa perawatan. Pemeriksaan CT scan tidak dilakukan pada pasien ini saat perawatan oleh karena dari pemeriksaan X-ray toraks sudah menunjukkan gambaran yang khas untuk infeksi Covid-19. Evaluasi dengan CT scan toraks dilakukan setelah penyembuhan 2 bulan.

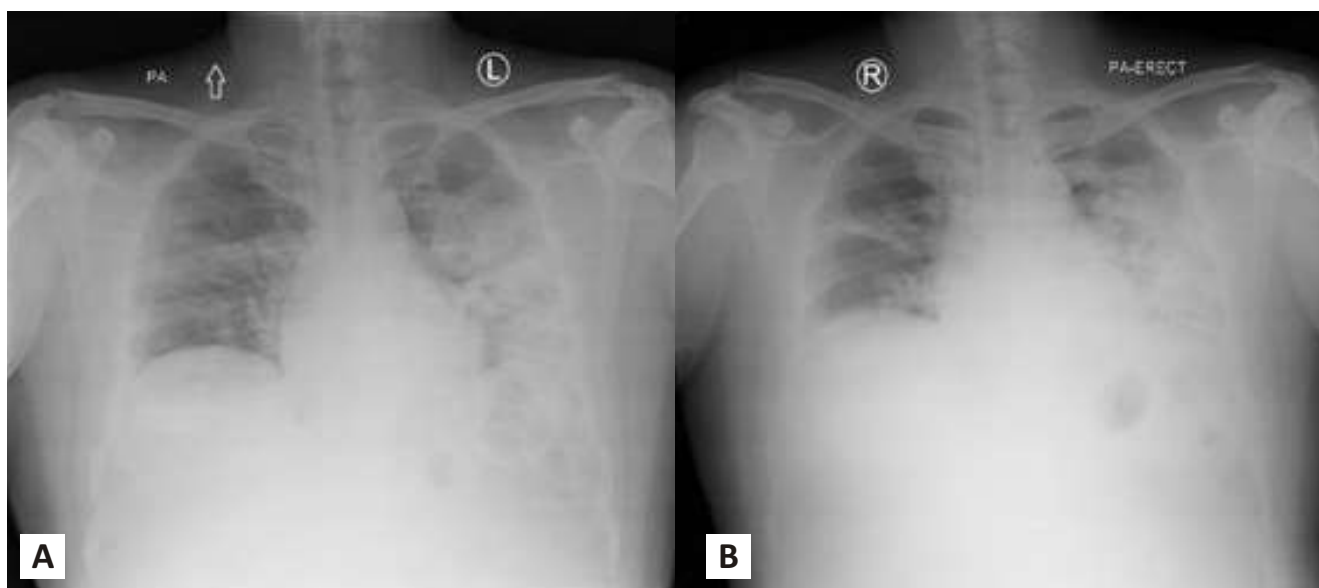
Pada saat masuk RS, kondisi pasien dalam keadaan sesak dan demam. Pemeriksaan laboratorium pasien didapatkan kadar limfosit yang rendah (kadar limfosit pasien 13%, nilai rujukan adalah 25–40%). Kadar limfosit yang rendah merupakan tanda khas pada pasien COVID-19 dengan klinis yang parah.⁸ Nilai *neutrophil-to-lymphosit ratio* (NLR) pasien ini 5,69 (NLR >3,13). Selain kadar limfosit yang rendah, NLR yang tinggi merupakan salah satu parameter hematologi yang mendukung COVID-19 dan menjadi prediktor prognosis bagi pasien, semakin tinggi NLR prognosis semakin buruk.⁹ Dari hasil pemeriksaan X-ray toraks saat pasien ini masuk rumah sakit menunjukkan gambaran pneumonia yang berat. Pada awalnya pasien dirawat dengan ventilator dengan kesadaran selama perawatan compos mentis. Sejak hari ke-2 perawatan pasien sudah tidak mengalami demam dan secara klinis pasien terus mengalami perbaikan dalam masa perawatan. Pasien dipulangkan pada hari ke-18 dengan hasil SWAB negatif dan dilakukan evaluasi setelah 2 bulan dengan pemeriksaan HRCT.



Gambar 1. Pemeriksaan X-ray toraks serial pada pasien Covid 19 menunjukkan adanya konsolidasi dengan *air bronchogram* yang sesuai dengan gambaran pneumonia virus. (A) X-ray toraks saat masuk rumah sakit, tampak konsolidasi disertai *air bronchogram* pada lapangan atas tengah bawah paru kanan kiri terutama aspek perifer. (B) X-ray toraks hari ke-3 dan (C) ke-4 menunjukkan konsolidasi yang relatif sama dibandingkan sebelumnya. (D) X-ray toraks hari ke-7 menunjukkan konsolidasi yang relatif bertambah. (E) X-ray toraks hari ke-10 menunjukkan konsolidasi yang relatif sama dibandingkan sebelumnya. (F) X-ray toraks hari ke-14 menunjukkan perbaikan, konsolidasi pada kedua lapangan paru tampak berkurang. (G) Pemeriksaan X-ray toraks hari ke-17 menunjukkan infiltrat pada lapangan tengah bawah paru kanan kiri yang berkurang dibandingkan sebelumnya.



Gambar 2. Pemeriksaan HRCT toraks tanpa kontras 2 bulan pasca penyembuhan COVID-19. Pada (A) potongan axial (B) koronal dan (C) sagital tak tampak infiltrate, *ground glass opacity* maupun fibrosis pada paru kanan kiri.



Gambar 3. Dilakukan pemeriksaan X-ray toraks serial pada pasien. **(A)** Pemeriksaan X-ray toraks PA erek saat pasien masuk rumah sakit, tampak konsolidasi disertai *air bronchogram* pada lapangan tengah bawah paru kiri terutama pada perifer. **(B)** Pemeriksaan X-ray toraks 4 hari kemudian memperlihatkan konsolidasi disertai *air bronchogram* di dalamnya pada lapangan tengah paru kanan dan lapangan tengah bawah paru kiri yang bertambah di dalamnya.



Gambar 4. Hasil pemeriksaan HRCT toraks tanpa kontras yang dilakukan 2 bulan setelah pasien pulang dari RS menunjukkan hasil yang normal. Pada **(A)** potongan axial **(B)** koronal dan **(C)** sagittal tak tampak *sequele* pada kedua paru.

Pasien kedua

Pasien datang dengan keluhan sesak napas sejak 2 hari sebelum masuk rumah sakit. Pasien memiliki riwayat kontak dengan pasien yang terkonfirmasi COVID-19.

Pemeriksaan Radiologi

Dilakukan pemeriksaan X-ray toraks serial dan CT scan toraks evaluasi setelah penyembuhan 2 bulan.

Seperti halnya pasien pertama, saat masuk rumah sakit pasien ini menunjukkan gambaran pneumonia berat dari hasil X-ray toraks. Hari pertama pasien dirawat dengan ventilator, pada hari kedua perawatan, pasien merasakan sesak nafas mulai berkurang dan semakin hari semakin membaik. Pada pemeriksaan laboratorium

pasien didapatkan kadar limfosit yang juga yang rendah (kadar limfosit pasien 14%, nilai rujukan adalah 25–40%) dengan nilai NLR 5,64 (NLR > 3,13).

PEMBAHASAN

Temuan X-ray toraks pada kedua pasien kasus ini adalah konsolidasi disertai air bronchogram pada lapangan paru kanan kiri yang dominan pada aspek perifer. Gambaran ini sesuai dengan gambaran pneumonia yang disebabkan COVID-19. Tidak dilakukan pemeriksaan HRCT toraks tanpa kontras pada saat kedua pasien masuk rumah sakit karena gambaran X-ray toraks telah memperlihatkan gambaran pneumonia yang jelas.

Modalitas pencitraan utama yang menjadi pilihan pada pemeriksaan pasien COVID-19 adalah foto toraks dan *Computed Tomography Scan (CT-scan)* toraks. Beberapa penelitian telah menggunakan modalitas USG dalam pemeriksaan pasien dengan COVID-19.

Pada foto toraks dapat ditemukan gambaran seperti *ground-glass opacities*, konsolidasi (seringkali pada lobus inferior bilateral), *peripheral air space opacities*, *diffuse lung opacities*, efusi pleura dan kavitas.¹⁰ Foto toraks kurang sensitif dibandingkan CT scan, karena sekitar 40% kasus tidak ditemukan kelainan pada foto toraks.^{10,11}

Ground-glass opacities (GGO) yang diamati pada CT yang mungkin berkorelasi dengan COVID-19 sangat sulit dideteksi pada X-ray toraks. Seringkali, *reticular opacities* menyertai *ground-glass* atenuasi lebih mudah terlihat pada X-ray toraks.¹⁰ Berbeda dengan *Community-acquired pneumonia* karena bakteri yang cenderung unilateral dan melibatkan lobus tunggal, COVID-19 dan pneumonia virus lainnya biasanya menyebabkan konsolidasi paru pada lebih dari satu lobus. Identifikasi *multifocal air-space disease* pada X-ray toraks menjadi petunjuk penting untuk mendiagnosis pneumonia COVID-19. Penelitian COVID-19 awal telah mencatat bahwa *air-space disease* cenderung memiliki distribusi paru-paru yang lebih rendah (basal paru) dan paling sering bilateral.⁹ Gambaran *peripheral air space opacities* dapat pula tampak pada pasien dengan COVID-19 yang cenderung multifokal, *patchy* atau konfluen, dan dapat dengan mudah diidentifikasi pada X-ray toraks.¹⁰

Diffuse lung opacities pada pasien dengan COVID-19 memiliki pola yang serupa pada X-ray toraks sebagai proses infeksi atau inflamasi luas lainnya termasuk *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)*. *Lung opacities* dapat dengan cepat berkembang menjadi koalesen difus atau konsolidasi dalam 1–3 minggu dari onset gejala, sering memuncak sekitar 6–12 hari setelah presentasi klinis awal.¹⁰

Efusi pleura telah dilaporkan sebagai temuan yang sangat jarang pada X-ray toraks dan CT scan toraks pada pasien yang terinfeksi COVID-19, dan saat ini paling sering diidentifikasi pada perjalanan penyakit yang lanjut. Kavitas paru dan pneumotoraks juga merupakan temuan yang jarang pada COVID-19 pasien tetapi dapat terjadi. Nodul besar yang terlokalisasi juga pernah dilaporkan dalam kasus COVID-19.¹⁰

Berdasarkan telaah sistematis oleh Salehi, dkk. Temuan utama pada CT scan toraks adalah *ground-glass opacity*, dengan atau tanpa konsolidasi, sesuai dengan pneumonia viral. Keterlibatan paru cenderung bilateral, multilobular, lebih sering pada lobus inferior dengan distribusi lebih perifer. Penebalan septum, penebalan pleura, bronkiektasis, dan keterlibatan pada subpleural tidak banyak ditemukan.¹¹

Pada penelitian yang dilakukan Lomoro P, dkk,¹⁰ Gambaran CT scan toraks yang paling umum dari kasus COVID-19 adalah GGO. Sebagian disertai dengan

konsolidasi yang terjadi secara bersamaan; dalam semua kasus lesi bilateral, menunjukkan keterlibatan paru-paru, dari dua atau lebih lobus dengan distribusi dominan pada perifer, sebagian terdistribusi difus. Manifestasi CT paru lainnya adalah *crazy paving pattern*, fibrosis, *subpleural line*, distorsi arsitektur, *air bronchogram sign*, penebalan pembuluh darah perilesi dan *scattered nodules*. Di antara kelainan ekstrapulmoner, terdapat pembesaran kelenjar getah bening mediastinum dan efusi pleura.¹²

Berdasarkan kriteria dari *Radiological Society of North America*, gambaran CT scan pada pneumonia COVID-19 terbagi menjadi *typical*, *indeterminate*, *atypical* dan normal. Pada gambaran *typical* ditemukan gambaran: (1) GGO perifer, basal dengan atau tanpa konsolidasi atau garis-garis interlobular (*crazy paving*). (2) GGO multifokal dengan morfologi bulat dengan atau tanpa konsolidasi atau *crazy paving*. (3) *Reverse halo sign* atau temuan lain dari *organizing pneumonia* (terlihat di tahap penyakit yang lebih lanjut).¹³

Gambaran *indeterminate* COVID-19 tidak terdapat ciri-ciri tipikal dan: (1) ada GGO multifokal, difus, perihilar atau unilateral dengan atau tanpa konsolidasi yang tidak memiliki distribusi spesifik dan non bulat dan non perifer. (2) GGO kecil dalam jumlah yang sangat sedikit dengan distribusi non bulat dan non perifer.¹³

Gambaran *atypical* tidak didapatkan ciri-ciri tipikal atau *indeterminate* dan; (1) Terdapatnya konsolidasi lobar atau segmental terisolasi tanpa GGO. (2) Nodul-nodul kecil diskret (*sentrilobular*, *tree-in-bud*). (3) Kavitas paru, penebalan septal interlobular yang halus dengan efusi pleura. Sedangkan negatif untuk pneumonia apabila tidak ada ciri-ciri CT scan yang sugestif pneumonia.¹³

Evaluasi HRCT kedua pasien 2 bulan pasca sembuh dari COVID-19, tidak didapatkan gambaran lesi seperti yang telah dijelaskan di atas pada kedua pasien kasus. Hal ini menunjukkan tidak adanya *sequele* pasca penyembuhan dari COVID-19 pada kedua pasien kasus.

SIMPULAN

Pada pasien ini secara klinis dan pencitraan sesuai dengan COVID-19. Pencitraan pada X-ray toraks adanya konsolidasi bilateral di lapangan atas tengah bawah yang pada pemeriksaan serial X-ray toraks mengalami perbaikan. Pemeriksaan HRCT toraks tanpa kontras 2 bulan evaluasi hasil tidak terdapat *sequele*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, MD, Ni QQ, *et al.* Radiology; 2020: 296:E15–E25.
2. Sarkodie BD, Osei-Poku K, Brakohiapa E (2020) Diagnosing COVID-19 from Chest X-ray in Resource Limited Environment-Case Report. Med Case; 2020: Vol.6 No.2: 135.
3. Hui DS, Azhar EE, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, *et al.* The continuing epidemic threat of novel coronaviruses to

- globalhealth-the latest novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Disease*; 2020: 264–266.
4. Ai T, Yang Z, Hou H, *et al.* Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020; 296:E32–E40.
5. Fang Y, Zhang H, Xie J, *et al.* Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology*; 2020: 296:E115–E117.
6. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang, B, *et al.* Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*; 2020: Vol 295: 715–721.
7. Ye T, Fan Y, Liu J, Yang C, Huang S, *et al.* Follow-up Chest CT findings from discharged patients with severe COVID-19: an 83-day observational study. *Nuclear Medicine & Medical Imaging*; 2020: 1–15.
8. Zhao Q, Meng M, Kumar H, Deng Y, Weng Z, *et al.* Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*; 2020: 131–135.
9. Liu J, Liu Y. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. *J Transl Med*; 2020: 18:206.
10. Jacobi A, Chung M, Bernheim A, Eber C. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. *Clinical Imaging* 64; 2020: 35–4.
11. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2020:1–7.
12. Lomoroa P, Verdeb F, Zerbonia F, Simonetti I, Borghia C, Fachinetti C, *et al.* COVID-19 pneumonia manifestations at the admission on chest ultrasound, radiographs, and CT: single-center study and comprehensive radiologic literature review. *European Journal of Radiology*; 2020: 1–11
13. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, *et al.* Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA; 2020: 1–24.



Review Article

Manajemen Perforasi Kornea pada Pasien Covid-19

Ferdian Yanuar, Hera Dwi Novita, Herwindo Dicky

Departemen Optamologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya/ RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.470>

Diajukan: 29 Juli 2020
Diterima: 25 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:
Departemen Optamologi,
Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya/
RSUD Dr. Saiful Anwar
Malang

Korespondensi Penulis:
Hera Dwi Novita
Jl. Jaksa Agung Suprpto No.2, Klojen,
Malang, Jawa Timur 65111,
Indonesia

E-mail:
heradw@gmail.com

Latar belakang : COVID-19 merupakan masalah kesehatan yang dinyatakan sebagai pandemi oleh WHO. Beberapa penelitian melaporkan tentang hubungan SARS-CoV-2 dengan kelainan pada mata. Pada era pandemi, pengelolaan pasien sakit mata harus hati-hati untuk mencegah penularan petugas medis. Laporan kasus ini menyajikan pengelolaan perforasi kornea pasien terkonfirmasi COVID-19.

Metode : Diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik dan oftalmologi dengan pemeriksaan penunjang lainnya.

Laporan Kasus : Perempuan berusia 54 tahun dirujuk dengan keluhan keluar darah pada mata kiri sejak 17 jam sebelum sampai RS. Keluhan batuk atau demam 14 hari sebelumnya disangkal. Pada pemeriksaan oftalmologi didapatkan perforasi kornea mata kiri disertai prolaps isi bola mata (iris, vitreus dan choroid). Pada pemeriksaan penunjang didapatkan foto rontgen thorax normal, rapid test covid-19 reaktif dan hasil positif pada PCR dari swab nasofaring. Seluruh staf medis menggunakan alat pelindung diri (APD) tingkat tiga dalam melakukan pemeriksaan fisik maupun penunjang. Dari hasil anamnesis pemeriksaan fisik dan penunjang, pasien didiagnosis dengan perforasi kornea spontan mata kiri dan terkonfirmasi COVID-19. Pasien direncanakan untuk eviserasi mata kiri dengan anestesi umum dan saat tindakan operator dan seluruh staf ruang operasi menggunakan alat pelindung diri (APD) tingkat tiga. Setelah operasi dilakukan, pasien kemudian dirawat di ruang isolasi khusus COVID-19. Swab nasofaring dilakukan ulang sehari setelah operasi dan keesokan harinya. Dua hari setelah operasi, pasien dipulangkan dan isolasi mandiri di rumah.

Simpulan : Laporan kasus ini menunjukkan manajemen perforasi kornea pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dilakukan sesuai alur khusus termasuk pada pemeriksaan fisik dan penunjang, penegakkan diagnosis oftalmologi dan COVID-19, prosedur pembedahan dan perawatan pasca operasi.

Katakunci : SARS-CoV-2, perforasi kornea, APD, PCR, eviserasi

How to manage corneal perforation in patient with COVID-19

Abstract

Introduction : Corona-Virus-Disease-2019 (COVID-19) is an important health problem that was defined as a pandemic by the World Health Organization (WHO). There are few reports on the association of SARS-CoV-2 with ocular abnormalities. In the pandemic era, management of ocular patients should be more careful to prevent transmission to medical staff. This report presenting the management of corneal perforation in confirmed COVID-19 patients.

Methods : The diagnosis was established based on history taking, physical and ophthalmology examination with other ancillary tests.

Case Report : 54-year-old female patient referred with complaints of left eye bleeding since 17 hours ago. This patient never complaint about cough or fever 14 days before admission. From the ancillary test (complete blood count and chest x-ray are within normal limit, reactive rapid test for COVID-19, positive result of PCR nasopharynx). The patient was diagnosed with spontaneous corneal perforation on the left eye with COVID-19 confirmed. The evisceration procedure with general anesthesia was performed with exceptional precaution. Operator and all operating room staff wear the 3rd level of personal protective equipment (PPE). The surgery was successfully done and the patient then hospitalized in the COVID-19 isolated room. Nasopharynx swab performs the day after surgery and the next day after the first swab. Two days after surgery, the patient was discharged and followed by a self-isolation procedure.

Conclusion : This case report presenting corneal perforation management in confirmed COVID-19 patients should be performed under a firm scheme including physical and ophthalmological examinations, ophthalmology and COVID-19 diagnosis enforcement, ancillary test, surgery procedure, post-operative care and also PPE utilization.

Keywords : SARS-CoV-2, corneal perforation, 3rd level PPE, PCR, evisceration

PENDAHULUAN

Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) merupakan jenis baru coronavirus yang menular ke manusia. Infeksi virus Corona disebut COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) dan pertama kali ditemukan di kota Wuhan, China pada akhir Desember 2019. Menurut data yang dirilis oleh *World Health Organization* (WHO) sampai tanggal 14 Juli 2020, jumlah kasus terkonfirmasi positif sudah lebih dari 13 juta kasus dengan angka kematian mencapai 570 ribu kasus. Indonesia sendiri sampai tanggal 14 Juli 2020 memiliki jumlah kasus terkonfirmasi positif sudah mencapai lebih dari 78 ribu kasus dengan angka kematian mencapai 3.751 kasus, *case fatality rate* sebesar 4,93%.¹⁻⁶

Manifestasi klinis corona virus pada mata sampai saat ini masih jarang dilaporkan dengan kasus yang paling sering adalah konjungtivitis. Potensi infeksi melalui sekresi pada mata tidak diketahui, dan masih belum jelas bagaimana SARS-CoV-2 terakumulasi dalam sekresi okular. Perforasi kornea pada era pandemik COVID-19 ini tetap harus ditangani dengan baik dan menjadi tantangan baru bagi tenaga medis. *American academy ophthalmology* (AAO) telah mengeluarkan rekomendasi tentang operasi di bidang mata terkait COVID-19. Namun, beberapa jurnal yang membahas tentang operasi-operasi saat pandemik COVID-19 ini merekomendasikan untuk menunda operasi elektif yang tidak mengancam nyawa segera maupun yang tidak mengancam nyawa dikemudian hari.^{1,2,4,5-10}

Pada kasus ini dilaporkan pasien dengan perforasi kornea spontan *e.c* ulkus kornea dan terkonfirmasi COVID-19 tanpa gejala dan dilakukan operasi eviscerasi dengan *general anaesthesia* (GA). Diharapkan dengan

membaca laporan kasus ini dapat mengetahui alur manajemen pasien perforasi kornea dengan COVID-19, meliputi pemeriksaan fisik dan oftalmologi, penegakkan diagnosis mata dan covid-19, pemeriksaan penunjang, penatalaksanaan, perawatan setelah operasi, dan juga APD yang digunakan.

LAPORAN KASUS

Pada tanggal 15 Mei 2020 seorang pasien perempuan berusia 54 tahun datang ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) Rumah Sakit dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang dengan diagnosa perforasi kornea spontan mata kiri dengan hasil rapid test reaktif dan menunggu hasil PCR swab nasofaring. Pasien mengeluhkan mata kiri nyeri dan mengeluarkan darah sejak 17 jam sebelum ke IGD RSSA. Tujuh hari sebelumnya kedua mata pasien terkena pupuk kompos dan kedua mata merah, berair, terasa mengganjal dan keluar sekret dua hari setelahnya. Pasien tidak pernah berobat ke dokter atau puskesmas setelah sakit mata ini, namun sempat dibasuh dengan air sirih sekali. Setelah dibasuh air sirih, muncul putih-putih pada mata kiri pasien sejak tiga hari sebelum ke RSSA.

Riwayat sakit mata sebelumnya pasien mengaku kedua matanya tidak dapat melihat sejak tiga bulan ini, awalnya mata kanan pasien kabur secara perlahan sejak enam bulan yang lalu, diikuti mata kiri sejak tiga bulan yang lalu tanpa adanya riwayat mata merah yang hilang timbul maupun nyeri pada mata. Pasien menyangkal adanya keluhan batuk, pilek, sesak dan demam selama dua minggu terakhir. Pasien selama dua minggu terakhir tidak keluar rumah ataupun berpergian keluar kota. Riwayat kontak dengan pasien terkonfirmasi COVID-19 juga disangkal pasien. Tidak ada riwayat trauma pada



Gambar 1. Foto Makros Kedua Mata. Tampak mata kiri terdapat perforasi disertai keluarnya darah, iris, vitreous dan choroid



Gambar 2. Foto Makros Mata Kiri Pasien setelah Operasi. Tampak luka operasi baik, tidak ada darah, pus maupun sekret.

mata atau kepala sebelumnya. Riwayat penyakit sistemik seperti hipertensi dan diabetes juga disangkal oleh pasien.

Sebelum ke RSSA pasien berobat ke RS lain dan diperiksa *rapid test antibody SARS-COV-2*, didapatkan hasil reaktif. Selanjutnya pasien diperiksa rontgen thorax dengan hasil normal dan PCR dari swab nasofaring yang hasilnya pasien positif terinfeksi COVID-19. Kemudian pasien dirujuk ke RSSA oleh karena keterbatasan fasilitas RS sebelumnya. Saat di IGD RSSA, pasien diarahkan untuk diperiksa di IGD penyakit infeksi *emerging* dan *reemerging* (PINERE). Pada pemeriksaan fisik tanda vital pada pasien ini didapatkan tekanan darah (TD) 120/80, detak jantung 86 kali permenit, frekuensi nafas 18 kali permenit dan suhu tubuh afebris. Pemeriksaan oftalmologi didapatkan visus kedua mata didapatkan persepsi cahaya negatif. Pemeriksaan segmen anterior pada mata kanan didapatkan injeksi conjungtiva dan sedikit secret. Mata kiri didapatkan injeksi conjungtiva dan perikornea serta sekret, kornea terlihat adanya robekan *fullthickness* dengan adanya darah, *vitreous* dan jaringan *uvea* yang keluar melalui robekan tersebut (Gambar 1). Tekanan Intra Okuli (TIO) palpasi pada mata kanan normal dan menurun pada mata kiri. Seluruh pemeriksaan dilakukan di ruang IGD PINERE dan memakai APD tingkat tiga. Hasil pemeriksaan

laboratorium dan Elektrokardiografi (EKG) pada pasien ini didapatkan normal.

Pasien didiagnosa dengan OD perforasi kornea spontan *e.c* ulkus kornea, OD konjungtivitis akut dan COVID-19 tanpa gejala. Pada hasil pemeriksaan didapatkan perforasi kornea disertai keluarnya *vitreous* dan jaringan *uvea*, sehingga diputuskan untuk dilakukan tindakan *eviscerasi* karena perforasi yang besar dengan disertai hampir seluruh isi bola mata telah keluar dan untuk mencegah terjadinya infeksi yang meluas. Pasien dikonsulkan bagian Pulmonologi karena hasil PCR positif COVID-19, jawaban konsultasi dari bagian pulmonologi pasien didiagnosa COVID-19 tanpa gejala paru dan disarankan untuk dirawat isolasi setelah operasi, kemudian akan dilakukan ulang pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dari swab nasofaring. Selanjutnya pasien dikonsulkan ke bagian Anaesthesia untuk toleransi operasi dan rencana yang akan disiapkan oleh anaesthesia terkait persiapan biusnya. Dari bagian anesthesia akan melakukan tindakan bius umum dengan alat pelindung diri (APD) lengkap dan meminimalisir segala tindakan yang membuat terjadinya aerosol. Pasien dan keluarga dijelaskan tentang penyakit, rencana tindakan dan prognosis visusnya.

Pasien dilakukan tindakan *Eviscerasi* mata kiri dengan GA pada tanggal 16 Mei 2020 sesuai dengan alur

tindakan pasien dengan COVID-19. Sesuai prosedur yang berlaku, pada saat pelaksanaan tindakan operasi, operator dan seluruh kru ruang operasi menggunakan Alat Pelindung Diri (APD) tingkat tiga (Resiko sangat tinggi). Ruangan operasi juga dikhususkan untuk tindakan pasien dengan COVID-19 dengan menambahkan *High Efficiency Particulate Air* (HEPA) filter di ruang operasi dan ruangan operasi steril dari tindakan lain (tidak dicampur dengan operasi/tindakan pasien non COVID-19). Persiapan khusus pada saat operasi pasien dengan COVID-19 adalah tim operasi tidak hanya terdiri dari tim anaestesi dan tim operator tindakan, tetapi terdapat tim COVID-19 yang terdiri dari beberapa orang untuk mengatur alur persiapan operasi, perjalanan pasien dari IGD ke ruang operasi lalu setelah operasi dipindahkan ke ruang rawat isolasi khusus COVID-19. Pada saat durante operasi, operator mengerjakan tindakan dengan meminimalisir manuver-manuver yang dapat menyebabkan aerosol seperti saat mengeluarkan isi bola mata dan saat menangani perdarahan dan diharapkan operasi selesai lebih cepat agar tidak lama terpapar oleh lingkungan COVID-19. Setelah dilakukan operasi, pasien dirawat di ruangan isolasi khusus pasien COVID-19. Pasien diberikan terapi post operasi yaitu Ciprofloxacin tablet 2x500mg per oral, Asam mefenamat tablet 3x500mg per oral, OS Chloramphenicol salep mata 4x1, OD Levocin ed 6x1 dan ODC Lyteers ed 6x1.

Pada *follow-up* hari pertama setelah operasi, pasien hanya mengeluhkan sedikit nyeri. Pada pemeriksaan didapatkan pada mata kanan injeksi konjungtiva berkurang dan pada mata kiri didapatkan bekas luka operasi baik, tidak didapatkan darah, sekret maupun pus, dan jahitan operasi baik. Terapi oral, salep mata dan obat tetes mata tetap dilanjutkan. Hari pertama dan kedua *post* operasi dilakukan pemeriksaan swab nasofaring oleh bagian pulmonologi, yang hasilnya dinyatakan negatif COVID-19 pada pemeriksaan pertama dan kedua. Selanjutnya pasien diperbolehkan rawat jalan di rumah dan diinstruksikan untuk isolasi mandiri selama 14 hari dengan tetap menggunakan terapi yang telah diberikan sebelumnya. Pasien direncanakan untuk kontrol setelah selesai isolasi mandiri di rumah.

DISKUSI

Laporan tentang manifestasi klinis pada mata akibat infeksi COVID-19 menunjukkan adanya penyakit pada konjungtiva dan kornea. Cheema *et al.* pada artikelnya menyebutkan kasus pasiennya datang dengan diagnosa kerato-konjungtivitis dimana keluhan demam dan gangguan pernapasan disangkal. Pasien tersebut hanya mengeluh mata kanan merah dan disertai batuk pilek ringan. Pada pemeriksaan swab konjungtiva didapatkan positif SARS-CoV-2. Lu Chen *et al.* dan Ping Wu *et al.*

melaporkan manifestasi klinis pada mata pasien COVID-19 berupa konjungtivitis dan *dry eyes*, dimana hanya sebagian kecil (5,2%) didapatkan positif SARS-CoV-2 pada hasil swab konjungtiva. Lu Chen *et al.* menjelaskan bahwa pasiennya mengalami gejala (merah, mengganjal dan berair) pada mata di hari ke-13. Hong *et al.* pada penelitiannya menunjukkan 27% pasien COVID-19 menunjukkan gejala pada mata (merah, mengganjal dan berair) dan 11% gejala tersebut muncul sebelum terdiagnosa COVID-19. Disimpulkan bahwa gejala pada mata umum terjadi pada pasien COVID-19 dan mungkin muncul sebelum gejala pada pernapasan.^{7,11-13}

Gejala yang muncul pada pasien ini adalah kedua mata merah selama tiga hari SMRS disertai adanya rasa gatal, mengganjal dan berair. Keluhan pada mata kiri semakin berat setelah dibasuh dengan air sirih dan terjadilah ulkus kornea yang berakibat perforasi spontan kornea. Pasien ini tidak menunjukkan adanya gejala sakit pernapasan seperti batuk, pilek, sesak dan tidak didapatkan adanya demam. Liwen Chen *et al.* pada penelitiannya di China juga mendapatkan tiga pasien COVID-19 menunjukkan gejala awal hanya konjungtivitis tanpa adanya gangguan pernapasan.¹⁴

Napoli *et al.* pada artikelnya menjelaskan bahwa reseptor SARS-CoV-2 yaitu *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) dan *transmembrane protease, serine 2* (TMPRSS2) yang terdapat pada saluran pernapasan, didapatkan pada juga pada konjungtiva dan kornea. Hal ini memberikan asumsi bahwa mata bisa menjadi pintu awal masuknya SARS-CoV-2 kedalam tubuh manusia. Napoli *et al.* pada artikelnya berasumsi bahwa SARS-CoV-2 dapat masuk ke saluran pernapasan melalui infeksi yang ada di konjungtiva melalui *canaliculi lacrimalis* ke *cavum nasal*.⁸

Pasien ini terdiagnosa perforasi kornea spontan mata kiri karena ulkus kornea, konjungtivitis akut mata kanan dan COVID-19 tanpa gejala. Pemerintah Indonesia melalui Kemenkes telah merevisi diagnosis kasus konfirmasi COVID-19 dan membagi kasus konfirmasi COVID-19 menjadi 2, yaitu kasus konfirmasi dengan gejala (simptomatik) dan kasus konfirmasi tanpa gejala (asimptomatik). Pasien saat datang diperiksa *rapid test* dengan hasil reaktif. Pada beberapa referensi menjelaskan bahwa hasil *rapid test* antibodi reaktif ada 3 kemungkinan, yaitu :

1. Pasien itu sedang sakit. Bisa jadi saat itu memang antibodi sedang melawan virus corona yang masuk ke dalam tubuh.
2. Pasien itu pernah terinfeksi virus corona namun saat ini telah sembuh. Mungkin pasien pernah terinfeksi sebelumnya tapi tidak menyadari dan tidak ada gejala maupun hanya gejala ringan.
3. Reaktif tapi salah atau disebut reaktif palsu. Di dalam tubuh pasien tidak ada *antibody* COVID-19 namun terbaca reaktif.

Dari ketiga kemungkinan tersebut, pasien yang

TABEL 1

Panduan dan Rekomendasi Sebelum Menjalani Prosedur Bedah Mata⁹

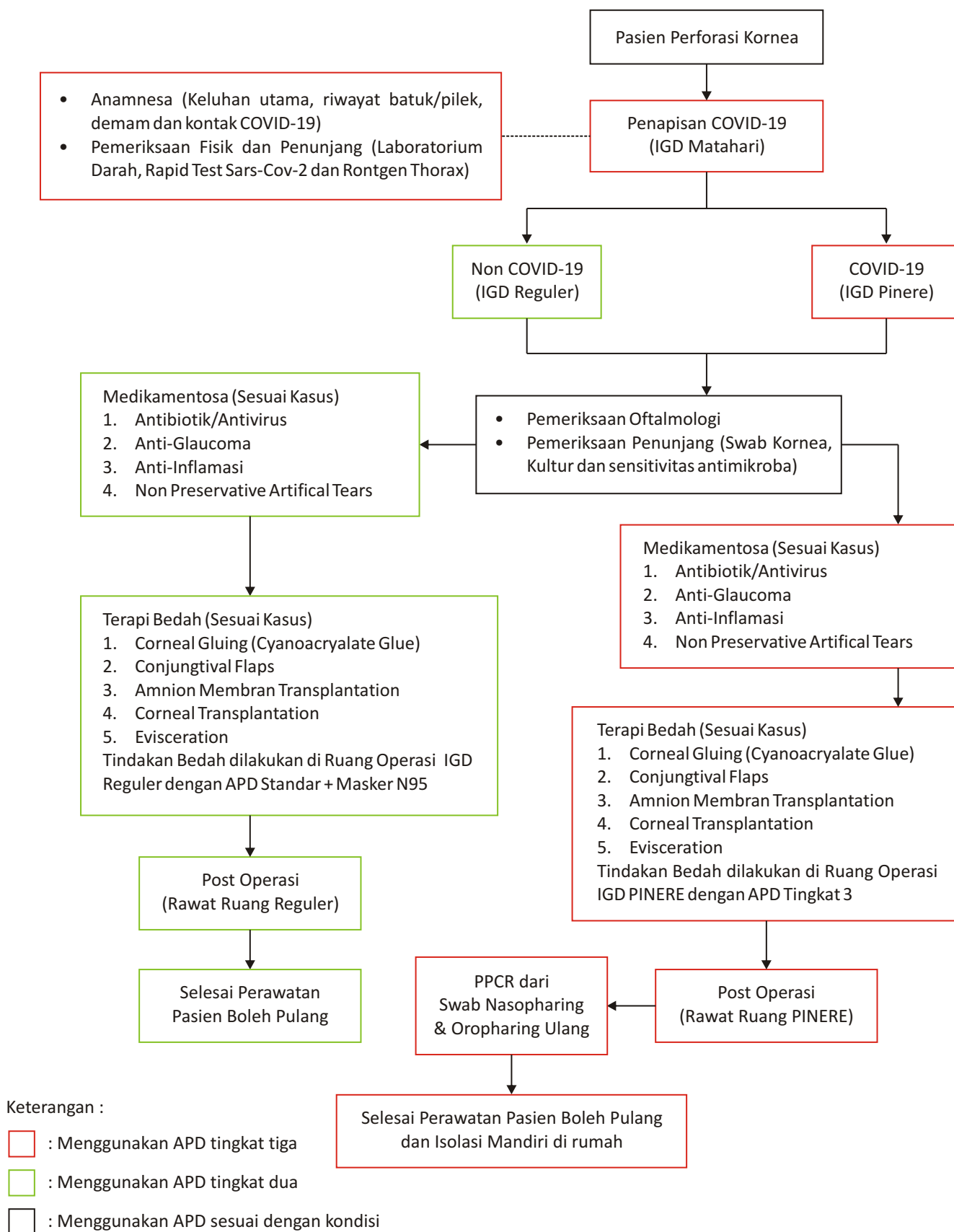
-
- A. Tidak terdapat kecurigaan klinis ke arah COVID-19, paparan tidak diketahui
Menggunakan APD Standar
- B. Pasien dengan PCR positif SARS CoV-2
- Jika Operasi Elektif sebaiknya ditunda 6 minggu semenjak muncul gejala
 - Apabila harus operasi karena resiko penundaan operasi, maka harus didiskusikan tentang pemilihan rencana anaesthesi
 - Operator dan seluruh staf kamar bedah wajib menggunakan masker N95, pelindung mata atau *face shield*
- C. Pasien dengan PCR negative SARS CoV-2
Menggunakan APD Standar
- D. Pasien dengan hasil serologi positif
- Antibodi terhadap SARS CoV-2 mulai muncul 7–14 hari pasca infeksi
 - Hasil serologi negatif tidak menghilangkan adanya infeksi aktif
 - Jika IgM(+)/IgG(-) → Pasien sedang infeksi aktif
 - Jika IgM dan IgG (+) → Infeksi masih baru dan mungkin masih aktif
 - Jika IgM (-)/IgG(+) → Infeksi sudah berlalu namun tidak berarti pasien tidak lagi terinfeksi → indikasi dilakukan PCR
-

didapatkan hasil *rapid test* reaktif, tetap harus dilakukan PCR untuk memastikan keberadaan virus tersebut dan jika memang hasilnya positif, pasien tersebut harus menjalani isolasi dan semua anggota keluarga yang tinggal serumah dan kontak dengan pasien harus diperiksa. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan PCR dari swab nasofaring, dimana sebelum dirujuk pasien sudah dilakukan dengan hasil positif dan di RSSA pasien dilakukan swab dua kali setelah operasi dengan hasil negatif. Ada 2 kemungkinan mengapa hasil PCR awal didapatkan positif dan setelah 2 hari didapatkan PCR negatif yaitu bahwa saat PCR awal, dalam proses penyembuhan dan masih terdeteksi didalam tubuh kemudian saat diperiksa 2 hari kemudian sudah tidak didapatkan, yang kedua adalah negatif palsu karena kurang baiknya pengambilan sampel. Saran dilakukan pemeriksaan PCR ulang 7 hari setelah pemeriksaan terakhir, namun pasien tidak datang untuk kontrol.^{15–18}

Perforasi kornea bisa terjadi oleh banyak hal, bisa terjadi karena infeksi maupun non infeksi. Infeksi bisa terjadi oleh karena infeksi bakteri, virus (*Herpes Simpleks*) dan juga jamur. Sedangkan non infeksi bisa disebabkan oleh karena autoimun, trauma dan *dry eyes*. Pada perforasi kornea seluruh anamnesis harus mencakup diagnosis banding yang ada serta riwayat-riwayat yang mendukung. Pemeriksaan mata turut berperan dalam tatalaksana lanjutan pasien dengan perforasi kornea. Pemeriksaan penunjang berupa laboratorium dibutuhkan untuk menyingkirkan adanya kelainan autoimun, serta swab dan scrap kornea membantu menegakkan etiologi perforasi kornea yang disebabkan oleh karena infeksi. Selanjutnya penatalaksanaan dari perforasi kornea meliputi terapi non-bedah dan terapi bedah. Pada era pandemik COVID-19 ini manajemen

perforasi kornea harus lebih berhati-hati untuk mencegah penularan COVID-19 kepada tenaga medis. Pasien yang datang harus ditapis terlebih dahulu untuk menyingkirkan kemungkinan pasien sebagai *carrier* ataupun pasien COVID-19. Jika pasien lolos skrining, petugas medis yang memeriksa boleh memakai APD tingkat 2, selanjutnya diperiksa sesuai dengan alur pasien perforasi kornea dan jika dilakukan tindakan bedah, harus diperiksa *rapid test* antibodi COVID-19 dan rontgen thorax. Namun jika pasien tidak lolos skrining atau pasien dicurigai sebagai *carrier* atau terinfeksi COVID-19, pasien akan masuk IGD PINERE, seluruh petugas medis yang memeriksa pasien harus menggunakan APD tingkat tiga dan pasien diperiksa PCR dari swab nasofaring.^{21,22}

Dengan adanya diagnosis COVID-19 tanpa gejala dan pasien direncanakan untuk operasi *Eviscerasi* dengan GA maka operasi dikerjakan dengan persiapan khusus. Ruang operasi khusus dengan HEPA filter dan alat pelindung diri (APD) tingkat tiga. Operasi berjalan baik sesuai dengan ketentuan RS untuk pelaksanaan operasi pasien COVID-19. Pada eviscerasi setelah pasien dibius, lapangan operasi benar-benar harus dibersihkan dengan *betadine solution* 5%. Selanjutnya manuver yang harus diperhatikan adalah pada saat mengeluarkan isi bola mata, harus hati-hati dan jangan sampai terjadi cipratan cairan, kemudian sisa jaringan choroid yang tertinggal dikuretase sampai bersih. Apabila perdarahan tidak terhenti sebaiknya dihindari pemakaian *cauter*. *American Academy of Ophtalmology* (AAO) mengeluarkan rekomendasi pelayanan tindakan mata pada era pandemik COVID-19 (Tabel 1). Meng-Jou Chen *et al.* dan Napoli *et al.* pada artikelnya menyebutkan bahwa mata dapat menjadi reseptor dari SARS-CoV-2 yang menjadi



Gambar 3. Alur Manajemen Perforasi Kornea Pada Era Pandemi Covid-19

aerosol. Ji-Peng Olivia Li *et al.* menjelaskan pentingnya penggunaan kacamata, google ataupun *face shield* sebagai pelindung bagi tenaga medis yang memeriksa pasien terkonfirmasi COVID-19 maupun pasien yang dicurigai sebagai pembawa virus tersebut.^{8,19-22}

Setelah operasi selesai, kemudian pasien dirawat di ruang isolasi khusus COVID-19. Pasien diberikan terapi post operatif sesuai dengan panduan penanganan klinis (PPK) nya. Hari pertama dan hari kedua *post* operasi, PCR pasien diulang dan didapatkan hasil negatif. Hari kedua setelah operasi pasien diperbolehkan untuk rawat jalan, namun tetap diinstruksikan untuk isolasi mandiri di rumah.

Kelebihan kasus ini menambah *evidence based* terjadinya perforasi kornea pada COVID-19 dan pasien ini sudah mendapatkan penanganan yang cepat dan tepat karena RSSA sudah mempunyai IGD, ruang operasi dan ruang rawat khusus COVID-19. Laporan kasus ini menunjukkan salah satu manifestasi mata pada pasien dengan COVID-19 walaupun pasien ini belum dapat dibuktikan bahwa keluhan pada mata merupakan manifestasi dari COVID-19, namun tidak dapat juga menyingkirkan kemungkinan tersebut. Kekurangan dari laporan kasus ini adalah pasien tidak diperiksa PCR dari swab konjungtiva maupun kornea dikarenakan keterbatasan sarana. Hong *et al.*, Ping Wu *et al.*, Lu Chen *et al.*, Liwen Chen *et al.* dan Cheema *et al.* melaporkan pasien-pasien yang menunjukkan gejala pada mata diperiksa PCR dari swab konjungtiva didapatkan hasil positif COVID-19. Maka disarankan jika didapatkan kasus serupa, untuk dilakukan PCR dari swab konjungtiva.

SIMPULAN

Manifestasi klinis pada mata pasien dengan COVID-19 sejauh ini yang paling sering didapatkan yaitu berupa mata merah, berair, mengganjal dan belekan. Konjungtivitis merupakan diagnosa yang paling banyak didapatkan pada pasien terkonfirmasi COVID-19 dan beberapa penelitian juga mengungkapkan bahwa gejala pada mata tanpa disertai adanya keluhan pada saluran pernapasan dapat terjadi. Oleh karena itu sebagai tenaga medis, khususnya bagian mata disarankan untuk selalu memakai APD dan dilengkapi dengan google atau *face shield* apabila bertemu dengan pasien, walaupun tanpa adanya gejala. Manajemen pasien perforasi kornea pada era pandemik COVID-19 mewajibkan petugas medis yang memeriksa harus lebih berhati-hati dalam segala pemeriksaan dan tindakannya karena virus ini mudah menularkan ke orang lain. Operasi mata dapat dilakukan dengan perlu memperhatikan tindakan atau manuver yang dapat menyebabkan aerosol. Operator tindakan pun juga harus yang sudah terlatih. Jadi di era pandemi COVID-19 ini operasi yang memang diperlukan tetap dapat dilakukan.

DAFTAR PUSTAKA

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223):470-3.
- WHO. Update on coronavirus Disease in Indonesia. Am Nurses Credentialing Cent [Internet]. 2020; Available from: <https://www.who.int/indonesia/news/novel-coronavirus>
- Kementerian Kesehatan RI. Peta Sebaran. Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19 [Internet]. 2020;17. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
- News H. Coronavirus Outbreak: Daily Updates. 2020;1-64. Available from: <https://www.healthline.com/health-news/coronavirus-live-updates>
- Oke J, Heneghan C. Global Covid-19 Case Fatality Rates. OXFORD CEBM Res [Internet]. 2020;1-12. Available from: <https://www.cebm.net/covid-19/global-covid-19-case-fatality-rates/>
- Chen L, Liu M, Zhang Z, Qiao K, Huang T, Chen M, *et al.* Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol*. 2020;(figure 2):748-51.
- Napoli PE, Nioi M, d'Aloja E, Fossarello M. The Ocular Surface and the Coronavirus Disease 2019: Does a Dual 'Ocular Route' Exist? *J Clin Med*. 2020;9(5):1269.
- Yeh S. Special considerations for ophthalmic surgery during the COVID-19 pandemic. 2020;1-8.
- Elizabeth Brindle M, Gawande A. Managing COVID-19 in Surgical Systems. *Ann Surg*. 2020;272(1).
- Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, *et al.* Characteristics of Ocular Findings of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(5):575-8.
- Hong N, Yu W, Xia J, Shen Y, Yap M, Han W. Evaluation of ocular symptoms and tropism of SARS-CoV-2 in patients confirmed with COVID-19. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(5):e649-55.
- Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, Ting A, Hodges J, McFarlane A, *et al.* Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol* [Internet]. 2020;2019:1-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jco.2020.03.003>
- Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, *et al.* Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol*. 2020;(81974136).
- Gronvall G, Connel N, Kobokovich A, West R, Warmbrod K, Shearer M, *et al.* Developing a National Strategy for Serology (Antibody Testing) in the United States. Johns Hopkins - Bloom Sch Public Heal. 2020;i.
- Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, *et al.* Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*. 2020;
- Hoffman T, Nissen K, Krambrich J, Rönnerberg B, Akaberi D, Esmailzadeh M, *et al.* Evaluation of a COVID-19 IgM and IgG rapid test; an efficient tool for assessment of past exposure to SARS-CoV-2. *Infect Ecol Epidemiol* [Internet]. 2020;10(1). Available from: <https://doi.org/10.1080/20086686.2020.1754538>
- Castro R, Luz PM, Wakimoto MD, Veloso VG, Grinsztejn B, Perazzo H. COVID-19: a meta-analysis of diagnostic test accuracy of commercial assays registered in Brazil. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2020;24(2):180-7. Available from:

- <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.04.003>
19. Elkholy AA, Grant R, Assiri A, Elhakim M, Malik MR, Van Kerkhove MD. MERS-CoV infection among healthcare workers and risk factors for death: Retrospective analysis of all laboratory-confirmed cases reported to WHO from 2012 to 2 June 2018. *J Infect Public Health*. 2020;13(3):418–22.
 20. Chen MJ, Chang KJ, Hsu CC, Lin PY, Jui-Ling Liu C. Precaution and prevention of coronavirus disease 2019 infection in the eye. *J Chin Med Assoc*. 2020;83(7):648–50. Jhanji V, Young AL, Mehta JS, Sharma N, Agarwal T, Vajpayee RB. Management of corneal perforation. *Survey of ophthalmology*. 2011 Nov 1;56(6):522–38.
 21. World Health Organization, Asia RO for S-E. Guidelines for the Management of Corneal Ulcer at Primary, Secondary & Tertiary Care health facilities in the South-East Asia Region. *World Heal Organ Reg Off South-East Asia*. 2004;1–36.



Case Report

Laporan Kasus *Silent Hypoxemia* pada Penderita COVID-19 dengan Komorbid Diabetes Melitus

Muncieto Andreas, Muhammad Ali Romansyah, Reski Anugrah Zuandra

Rumah Sakit Hermina Grand Wisata

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.478>

Diajukan: 29 Juli 2020
Diterima: 25 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:
Departemen Optamologi,
Fakultas Kedokteran,
Universitas Brawijaya/ RSUD Dr. Saiful Anwar
Malang

Korespondensi Penulis:
Muncieto Andreas
Jalan Festival Boulevard Blok JA 1 No 1,
Lembang, Tambun Selatan,
Bekasi, Jawa Barat 17510,
Indonesia

E-mail:
muncieto@gmail.com

Latar belakang : *Coronavirus disease 2019* atau COVID-19 menjadi pandemi yang masih menjadi ancaman global sampai saat ini. Gejala klinis bervariasi mulai dari demam, batuk, lemas, mialgia, dan diare. Derajat keparahannya pun bervariasi dari asimtomatik, gejala ringan, sampai gejala berat. Hipoksemia pun menjadi tanda prognosis buruk pada pasien COVID-19. Namun, banyak penderita COVID-19 datang dengan kandungan oksigen yang sangat rendah tetapi tanpa ada keluhan sesak. Kejadian tersebut sering disebut *silent hypoxemia*. Kejadian ini berhubungan dengan hiperkoagulasi yang dapat diperberat dengan komorbid penderita, salah satunya diabetes melitus. Pada laporan kasus ini, seorang wanita usia 47 tahun datang ke Instalasi Gawat Darurat Rumah Sakit Hermina Grand Wisata dengan keluhan demam sejak 5 hari sebelum masuk rumah sakit. Keluhan disertai batuk, mual, pusing, dan lemas, tetapi tanpa sesak. Pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran kompos mentis dengan tekanan darah 120/70mmHg, frekuensi nadi 120 kali per menit, frekuensi napas 21 kali per menit, suhu 37,8°C, dan saturasi oksigen perifer 67% dengan suplemen oksigen nasal kanul 4 liter per menit. Pasien ditatalaksana ventilasi mekanik setelah pemberian *non-rebreathing mask* 15 liter per menit tidak menunjukkan perbaikan. Hasil pemeriksaan swab PCR untuk COVID-19 positif, disertai dengan d-dimer 1,2 dan HbA1C 8,2. Pasien ditatalaksana antikoagulan enoxaparin sejak awal admisi. Pada hari kelima perawatan hasil pemeriksaan foto toraks ulang menunjukkan perbaikan, tetapi pemeriksaan d-dimer ulang menunjukkan hasil d-dimer meningkat menjadi 1,8. *Silent hypoxemia* pada penderita COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus menunjukkan kondisi hiperkoagulasi yang sulit ditangani.

Kata kunci : COVID-19; *silent hypoxemia*, diabetes, hiperkoagulasi

Case report: Silent Hypoxemia in COVID-19 Woman with Diabetes Mellitus

Abstract

Background : Coronavirus disease 2019 or COVID-19 became pandemy and still be a global threat. Symptoms varies from fever, cough, fatigue, myalgia, and diarrhea. Severity of the disease also varies from asymptomatic, mild, to severe disease. Hypoxemia is a sign of poor prognosis in COVID-19 patients. Unfortunately, many patients were admitted with very low blood oxygen content but without dyspnea symptom. This event is called silent hypoxemia. This event also related to hypercoagulation which is intensified by patient's comorbidities, such as diabetes melitus. In this case report, a forty-seven years old woman was admitted to Emergency Department in Grand Wisata Hermina Hospital. The patient complained fever since 5 days before admission. Fever was accompanied by cough, nausea, dizziness, and fatigue. But, there was no dyspnea complained by patient. Patient was alerted with blood pressure 120/70mmHg, pulse rate 120 per minute, respiratory rate 21 per minute, temperature 37.8°C, and peripheral oxygen saturation 67% with 4 litre per minute with nasal cannule. The patient was admitted with mechanical ventilation after therapy with 15 liter per minute with non-rebreathing mask show no sign of improvement. The patient was positive for COVID-19 after PCR swab test in a day after admission, with d-dimer result was 1.2 and HbA1C is 8.2. Patient was already given enoxaparin as anticoagulant in time of admission. In 5th day after admission, thorax photo showed improvement but d-dimer showed worsening result as the result increase from 1.2 to 1.8. Silent hypoxemia in COVID-19 patient with diabetes melitus as comorbidity shows hypercoagulation which is hard to control.

Keywords : COVID-19; silent hypoxemia, diabetes, hypercoagulation

PENDAHULUAN

Coronavirus disease 2019 atau COVID-19 menjadi pandemi yang masih menjadi ancaman global sampai saat ini. Gejala klinis bervariasi mulai dari demam, batuk, lemas, mialgia, dan diare. Derajat keparahannya pun bervariasi dari asimtomatik, gejala ringan, sampai gejala berat. Sesak merupakan keluhan umum dari kondisi berat COVID-19 dan seringkali diikuti dengan hipoksemia.¹ Hipoksemia pun menjadi tanda prognosis buruk pada pasien COVID-19.² Namun, banyak penderita COVID-19 datang dengan kandungan oksigen yang sangat rendah tetapi tanpa ada keluhan sesak. Kejadian tersebut sering disebut *silent hypoxemia*.³ *Silent hypoxemia* juga dikaitkan pada kejadian trombogenesis yang terjadi pada COVID-19,³ sedangkan penderita diabetes memiliki kecenderungan mengalami disregulasi koagulasi.⁴

Silent hypoxemia adalah hal yang harus diwaspadai dan komorbid yang dimiliki seseorang menentukan dapat menentukan prognosis pada pasien. Pada laporan kasus ini ditampilkan kondisi klinis pasien saat admisi ke Instalasi Gawat Darurat disertai dengan perjalanan penyakit selama perawatan. Diharapkan laporan kasus ini dapat meningkatkan perhatian para tenaga medis dalam mengenali secara dini kegawatan pada pasien COVID-19 atau yang dicurigai COVID-19 sehingga dapat memberikan tata laksana awal yang optimal.

Ilustrasi Kasus

Seorang wanita usia 47 tahun datang ke Instalasi Gawat Darurat Rumah Sakit Hermina Grand Wisata dengan keluhan demam sejak 5 hari sebelum masuk rumah sakit. Keluhan disertai batuk, mual, pusing, dan lemas. Tidak ada keluhan pilek, buang air besar cair, atau sesak. Pasien

memiliki riwayat penyakit hipertensi dan diabetes melitus tipe 2 yang terkontrol. Pasien menyangkal kontak dengan orang terkonfirmasi atau dicurigai mengidap COVID-19. Namun, pasien mengatakan beraktivitas sebagai petugas Posyandu. Pemeriksaan fisik didapatkan kesadaran kompos mentis dengan tekanan darah 120/70mmHg, frekuensi nadi 120 kali per menit, frekuensi napas 21 kali per menit, suhu 37,8°C, dan saturasi oksigen perifer 67% dengan suplemen oksigen nasal kanul 4 liter per menit yang segera diganti dengan *non-rebreathing mask* 15 liter per menit. Pada pemeriksaan auskultasi paru didapatkan ronkhi basah kasar memenuhi seluruh lapang paru, tetapi pemeriksaan lain dalam batas normal. Pemeriksaan laboratorium dilakukan dan didapatkan hasil Hb 12,8 g/dL, Ht 37%, Leu 7110/uL, Trom 383.000/uL, neutrofil batang 0%, neutrofil segmen 71%, limfosit 24%, monosit 5%, ALC 1706, NLR 2,9, gula darah sewaktu 144, ureum 47, creatinin 0,8, CRP>120. Hasil analisa gas darah dengan pemakaian suplemen oksigen *non-rebreathing mask* 15 liter per menit adalah pH 7,40, pCO₂ 16,9, pO₂ 43, TCO₂ 11, HCO₃ 10,5, BE -11,5, SpO₂ 80,7%. Hasil foto rontgen toraks didapatkan hilus kanan dan kiri menebal disertai infiltrat di seluruh lapang paru kanan dan lapangan bawah paru kiri dengan densitas menebal. Pasien dipasang ventilator mekanik dengan mode P-SiMV. Diagnosis sementara ARDS berat pada pneumonia dengan kecurigaan COVID-19 dengan diagnosis banding pneumonia bakterialis serta riwayat penyakit Diabetes Melitus tipe 2 dan Hipertensi. Pasien diberikan meropenem 1gram per 8 jam intravena, azithromycin 500mg per 24 jam intravena, clopidogrel 75mg per 24 jam per oral, aspirin 80mg per 24 jam per oral, dan enoxaparin 0,6cc subkutan *loading dose* yang dilanjutkan 0,4cc per 12 jam subkutan. Pasien ditransfer ke ruang ICU isolasi



Gambar 1. Foto toraks Saat Admisi



Gambar 2. Foto toraks Hari Kelima Perawatan

dan dilakukan pemeriksaan HbA1C di hari kedua perawatan yang bernilai 8,5 dan gula darah sewaktu yang mencapai 574 sehingga diberikan *continuous rapid-acting insulin* untuk mengontrol gula darah. Hasil swab PCR COVID-19 pada hari kedua dan ketiga adalah positif sehingga diagnosis tegak pada pasien adalah COVID-19. Pada hari ketiga perawatan dilakukan pemeriksaan d-dimer dengan nilai 1,2. Pada hari kelima perawatan dilakukan pemeriksaan d-dimer dan foto toraks ulang. Kesan foto toraks perbaikan tetapi terdapat peningkatan hasil d-dimer menjadi 1,8.

PEMBAHASAN

Kondisi *silent hypoxemia* seringkali menyulitkan penilaian awal dan menjadi tanda klinis adanya kemungkinan dekompensasi mendadak. Laporan kasus oleh Wilkerson *et al.* juga menyatakan kondisi klinis pasien COVID-19 dengan hipoksemia yang terjadi pada pasien tersebut dan dekompensasi yang cepat.⁵ Sekitar 27% penderita COVID-19 yang meninggal sebelumnya hanya mendapatkan terapi oksigen nasal atau sungkup wajah. Salah satu hal yang mungkin berperan adalah fenomena *silent hypoxemia*.⁶ Padahal hipoksemia sangat mempengaruhi prognosis dan mortalitas penderita COVID-19.²

Pasien ini awal datang ke IGD tidak mengeluh sesak melainkan demam dan lemas. Sedangkan saturasi oksigen perifer kurang dari 80% yang tidak dapat melebihi 90% meskipun dengan NRM 15 liter per menit. Keputusan tindakan untuk ventilasi invasif dapat tertunda karena bias dengan kondisi klinis pasien yang tidak tampak sesak. Penundaan tersebut dapat sangat menurunkan *survival rate* penderita karena kemungkinan dekompensasi cepat. Meskipun kejadian ini dianggap sering terjadi pada penderita COVID-19, tidak ada literatur yang menyatakan prevalensinya pada suatu populasi penderita COVID-19.

Mekanisme *silent hypoxemia* masih dalam

pembahasan sampai saat ini. Salah satu literatur menyatakan bahwa kejadian ini terjadi karena ada efek pada sistem kontrol pernapasan. Reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) merupakan target reseptor dari SARS-CoV-2 yang diekspresikan oleh badan karotis, yaitu kemoreseptor yang mendeteksi oksigen. Reseptor ACE2 juga diekspresikan di mukosa nasal, tetapi belum dapat ditentukan bahwa virus tersebut masuk ke otak melalui daerah tersebut. Selain itu, *silent hypoxemia* juga dihubungkan dengan pembentukan trombus dalam pembuluh darah vaskular. Terlebih lagi peningkatan trombogenesis ditemukan pada penderita COVID-19.² Pada literatur oleh Dhont *et al.*, *silent hypoxemia* atau *happy hypoxemia* dapat terjadi pada fase awal infeksi COVID-19. Dispnea yang merupakan sensasi subjektif (berbeda dengan takipnea dan hiperpnea) dipengaruhi oleh berbagai macam stimuli sensoris, nyeri, dan emosional melalui korteks serebral dan hipotalamus. Abnormal sensasi dari usaha napas, perubahan mekanikal paru, dan juga input mekanoreseptor dari saluran pernapasan dinding dada memberikan input mengenai sensasi dispnea. Hipoksemia pada COVID-19 terjadi karena terjadi pirau intrapulmonal atau *intrapulmonary shunting*, gangguan regulasi perfusi paru, mikrotrombi intravaskular, dan gangguan kapasitas difusi. Namun, pada fase awal infeksi COVID-19 mekanikal paru secara umum masih dapat dipertahankan dengan baik. Tidak ada peningkatan resistansi jalan napas dan tidak ada peningkatan ventilasi ruang rugi anatomis atau fisiologis. Selain itu, komplians paru masih normal pada pasien tanpa penyakit paru sebelumnya yang menyebabkan usaha napas tidak tinggi. Hal tersebut menyebabkan kecenderungan *silent hypoxemia* pada pasien dengan COVID-19.⁷

Penderita memiliki komorbid diabetes melitus dengan gula darah yang tidak terkontrol yang ditandai dengan HbA1C yang tinggi (8,2) serta gula darah tinggi sampai pemakaian insulin kontinu intravena. Diabetes melitus diketahui meningkatkan resiko infeksi.

Prevalensi Diabetes yang menderita COVID-19 di Cina adalah 8,2% dan nilai tersebut tidak jauh berbeda dengan prevalensi penderita diabetes di Cina. Namun, prevalensi diabetes meningkat menjadi 34,6% pada penderita COVID-19 yang berat. Penderita diabetes mengalami disregulasi sistem imun sehingga cenderung mengalami badai sitokin ketika terinfeksi COVID-19. Selain disregulasi sistem imun, diabetes melitus tipe 2 juga memperberat kondisi hiperkoagulasi pada pasien dengan *disseminated intravascular coagulation* (DIC) menjadi kejadian terminal pada penderita COVID-19 berat.⁴ Pada hari kelima perawatan dilakukan pemeriksaan foto rontgen toraks dan d-dimer ulang. Meskipun foto toraks mengalami kesan perbaikan, nilai d-dimer mengalami peningkatan sehingga disimpulkan kondisi DIC memberat pada pasien. Padahal terapi antikoagulan dan antiplatelet sudah diberikan sejak awal admisi pasien ke ruang rawat ICU. Hal ini menunjukkan kembali bahwa penderita COVID-19 tidak hanya mengalami masalah berat pada sistem pernapasan, melainkan pada sistem imunitas sampai koagulasi pada pasien.

SIMPULAN

Silent hypoxemia merupakan hal yang berat karena dapat berpotensi menyebabkan bias untuk melakukan tata laksana lebih lanjut dan agresif kepada penderita yang secara klinis tidak menunjukkan kondisi yang berat serta

dapat menyebabkan perburukan kondisi yang mendadak. Selain itu, *silent hypoxemia* dikaitkan juga dengan kejadian trombogenesis pada penderita COVID-19 dan dapat diperberat dengan komorbid diabetes yang memang memiliki kecenderungan disregulasi sistem imun dan hiperkoagulasi yang mengarah ke DIC. Adanya penelitian lanjutan mengenai prevalensi dan pengaruh *silent hypoxemia* dapat membantu praktisi medis untuk melakukan deteksi dan penanganan awal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Guan W, *et al.* Clinical Characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(12):1708–20.
2. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *AJRCCM* 2020;1–30.
3. Xie J, *et al.* Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. *Mayo Clin Proc* 2020;95(6):1138–47.
4. Apicella A, *et al.* COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *The Lancet* 2020;1–11.
5. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA* 2020;1–4.
6. Wilkerson RG, Adler JD, Shah NG, Brown R. Silent hypoxia: a harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19. *American Journal of Emergency Medicine* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.044>.
7. Dhont S, Derom E, Braeckel EV, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respiratory Research* 2020;21(198);1–9.



Case Report

Seorang Anak Perempuan *Probable Covid-19* dengan Keterlibatan Ginjal (Laporan Kasus)

Omega Mellyana¹, Nur Latifah², Gavrila Pinasthika², Marcella Trixie²,
Frederika Mardiana³, Moh Syarofil Anam⁴, Riza Sahyuni⁴, Wistiani⁵

¹Divisi Nefrologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi

²Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

³Departemen Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

⁴Divisi Respirologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi

⁵Divisi Alergi Imunologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.480>

Diajukan: 29 Juli 2020
Diterima: 26 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:

Divisi Nefrologi
Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
KSM Ilmu Kesehatan Anak
RSUP Dr. Kariadi

Korespondensi Penulis:

Omega Mellyana
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:

omegamellyana@gmail.com

Latar belakang : Kasus *Probable Covid-19* adalah kasus penderita dengan gambaran klinis dan pemeriksaan penunjang yang meyakinkan Covid-19 namun tidak terkonfirmasi dengan pemeriksaan *real-time polymerase chain reaction* (RT-PCR). Kasus *probable* banyak menimbulkan kekhawatiran karena risiko penularan dan keraguan dalam tata laksana baik bagi dokter, perawat, dan penanggung jawab pasien. Tujuan penulisan artikel ini adalah untuk melaporkan kasus seorang anak dengan *probable Covid-19* dan mendiskusikan kemungkinan diagnosis banding lain sebagai pemikiran di tengah pandemi Covid-19 guna pengelolaan pasien yang lebih optimal.

Kasus : Anak perempuan 14 tahun 5 bulan dengan keluhan utama batuk selama dua minggu sebelum masuk rumah sakit, disertai demam, diare dan sesak. Selama perawatan, sesak makin bertambah. Tiga hari perawatan ditemukan oliguria, proteinuria, anemia, leukositosis, trombositopenia, hipersegmentasi neutrofil, limfopenia, peningkatan prokalsitonin, hipoalbuminemia dan penurunan fungsi ginjal (51 ml/menit/1,73 m²). Gambaran rontgen dada menunjukkan bronkopneumonia dan kardiomegali. MSCT dada terdapat gambaran konsolidasi dan *ground glass appearance* (GGO) di kedua paru mendukung ke arah Covid-19. Pada hari perawatan ke 16 anak mengalami gagal nafas, hemoptoe, penurunan kesadaran hingga meninggal. Swab RT-PCR 3 kali negatif (selama perawatan dan post mortem).

Ringkasan : Infeksi Covid-19 adalah penyebab infeksi saluran nafas yang serius dan berat. Telah dilaporkan seorang anak perempuan 14 tahun 5 bulan yang meninggal karena *Probable Covid-19*. Di tengah pandemi Covid-19 ini seorang dokter perlu meningkatkan kewaspadaan yang tinggi terhadap infeksi virus atau bakteri lain untuk memperbaiki tata laksana dan luaran pada penderita.

Kata kunci : Covid-19, *probable*, *ground glass opacity*, RT-PCR

Case report : A girl with probable Covid-19 and renal involvement

Abstract

Background : Probable Covid-19 cases are patients with clinical features and convincing investigations for covid-19 but there is not confirmed by real time polymerase chain reaction (RT-PCR). Probable cases raise many concerns because of the risk of transmission and doubt in good management for the doctor / nurse in charge of the patient. The purpose of writing was to report the child with probable Covid-19 and provide a discussion of possible other differential diagnoses as thoughts in the midst of the Covid-19 pandemic for optimal management of sufferers.

Case : A girl 14 years 5 months old had a cough for two weeks before admission, accompanied by fever, diarrhea and breathlessness. During treatment, the shortness of breath increased, three days of treatment found oliguria, proteinuria, hematuria, anemia, leukocytosis, thrombocytopenia, neutrophil hypersegmentation, lymphopenia, increased procalcitonin, hypoalbuminemia and decreased renal function (51 ml / min / 1.73 m²). Chest x-ray of bronchopneumonia and cardiomegaly. In the finding of chest computed tomography scan showed consolidation and ground glass appearance (GGO) in both lungs supporting the diagnose of Covid-19. On the 16th day of treatment, the child suffered respiratory failure, hemoptoes, decreased consciousness until death. RT-PCR swabs were 3 times negative (during treatment and post mortem).

Summary : Covid-19 is a serious and severe cause of respiratory tract infection. It has been reported that a girl of 14 years and 5 months who died of Probable Covid-19 has been reported. During the Covid-19 pandemic, a doctor may need to increase high awareness of other viral or bacterial infections to improve management and outcome of patients in the future.

Keywords : Covid-19, Children, Ground Glass Opacity, RT_PCR

PENDAHULUAN

Covid-19 adalah penyakit menular yang disebabkan oleh coronavirus. Novel Coronavirus 2019 (nCoV-2019) ditemukan dan diidentifikasi pertama kali pada sekelompok kasus pneumonia yang terjadi di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina pada bulan Desember 2019. Pada Januari 2020, novel coronavirus diidentifikasi oleh pusat pengendalian dan pencegahan penyakit (*Centers for Disease Control and prevention*, CDC) Cina dari pemeriksaan swab tenggorok pasien tersebut. WHO menetapkan sebagai Covid-19 pada bulan Februari 2020, kemudian ditetapkan sebagai pandemi pada tanggal 11 Maret 2020. Manifestasi infeksi Coronavirus bervariasi dari gejala ringan sampai berat seperti gejala pada *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS).¹⁻⁴ Walaupun sebagian besar manifestasi klinis pada sistem pernafasan namun komplikasi pada organ lain seperti jantung, ginjal dan hati masih dapat terjadi.⁵

Saat ini telah terjadi peningkatan jumlah laporan kasus Covid-19 pada anak. Namun angka kejadian usia ≤18 tahun relatif lebih rendah yaitu kurang lebih 2,4% dari semua kasus yang dilaporkan dan mempunyai prognosis baik.^{6,7} Covid-19 pada anak memiliki morbiditas rendah, dan sebagian besar menunjukkan gejala ringan atau tanpa gejala. Gejala Covid-19 yang paling umum pada anak adalah demam, batuk, mialgia atau kelelahan. Beberapa gejala lain yaitu nyeri kepala, hidung tersumbat, pilek, sakit tenggorokan atau diare. Gejala-gejala ini biasanya bersifat ringan dan mulai secara bertahap. Beberapa orang bisa terinfeksi tetapi tidak menimbulkan gejala, sedangkan beberapa

berkembang menjadi penyakit yang berat dan disertai kesulitan bernafas. Beberapa kasus yang berat biasanya memiliki penyakit yang mendasari.^{8,9} Gejala pada anak-anak berkisar dari dominasi gejala pernapasan atau gejala gastrointestinal hingga gejala tidak spesifik pada kelompok usia neonatal.¹⁰

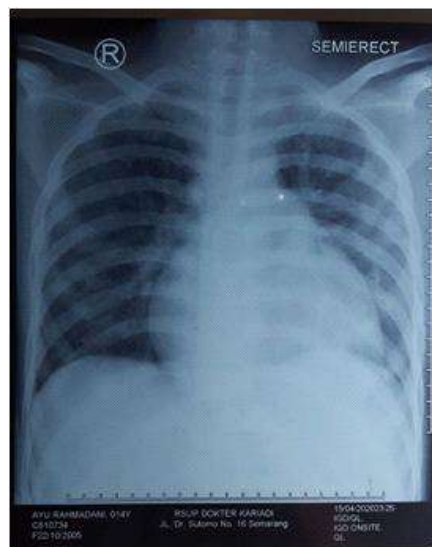
Dilaporkan seorang anak perempuan dengan perjalanan klinis, laboratoris dan pencitraan mendukung ke arah Covid-19 dan mengalami komplikasi berat penurunan fungsi ginjal namun pemeriksaan swab RT-PCR negatif.

LAPORAN KASUS

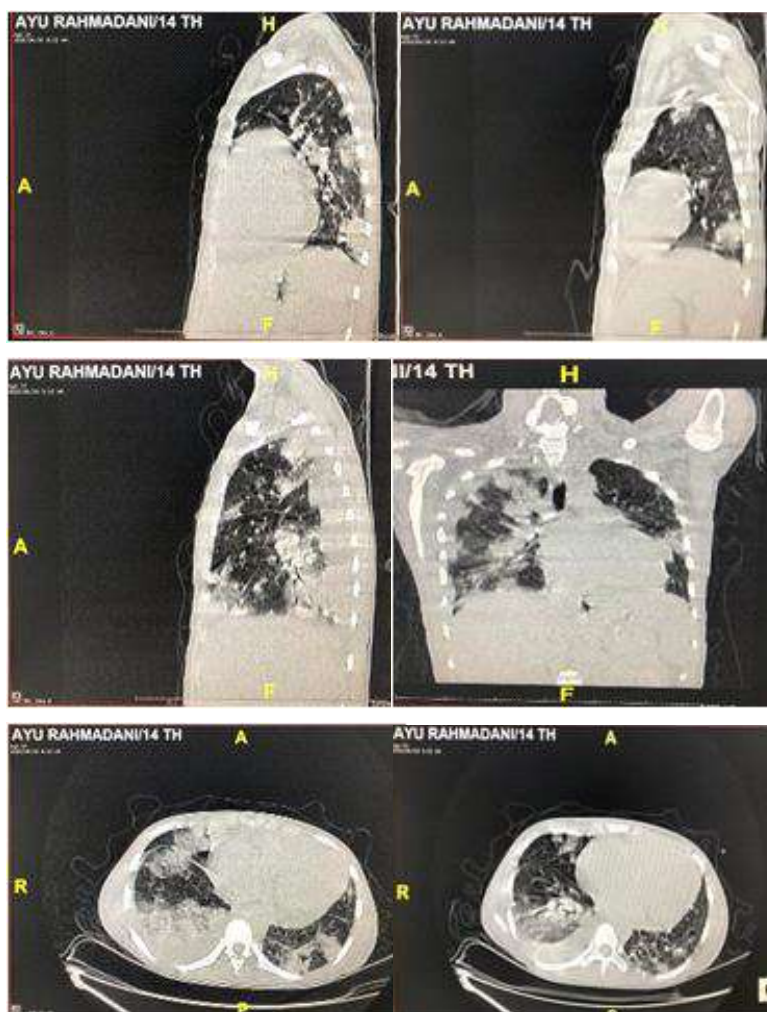
Seorang anak perempuan usia 14 tahun 5 bulan, berat badan 42,2 kg, tinggi badan 160 cm datang ke poliklinik rawat jalan anak RS rujukan tersier di Semarang tanggal 15 April 2020 dengan keluhan batuk selama dua minggu, dan demam satu hari. Keluhan lain seperti sesak, nyeri telan, mual, muntah diare tidak didapatkan. Riwayat kontak dengan penderita terkonfirmasi Covid-19 dan kontak dengan penderita TB paru disangkal, penderita tinggal di daerah yang terjangkau Covid-19 dan menerapkan *social distancing*. Riwayat penyakit sebelumnya penderita pernah dirawat di RS yang sama dengan diagnosis observasi febris dan pulang dengan perbaikan satu bulan yang lalu. Di Poliklinik rawat jalan penderita dinyatakan sebagai pasien dalam pengawasan (PDP) Covid-19, non pneumonia, gizi baik (BMI:-1,97 SD), disarankan rawat jalan dengan edukasi. Satu hari di rumah, anak mengeluh terasa sesak dan badan masih demam mencapai 39°C. Lalu anak dibawa ke Instalasi Gawat Darurat (IGD) RS rujukan tersier lagi dan diminta

rawat inap. Keluhan lain saat datang yaitu diare tanpa tanda dehidrasi. Pemeriksaan fisik pada saat masuk rawat inap didapatkan anak sadar, tampak sesak, frekuensi jantung 122x/menit, frekuensi nafas 30x/menit, suhu 37,8°C, dan SpO₂ 86% tanpa oksigen dan SpO₂ 98% dengan O₂ masker 5 liter/menit. Pemeriksaan dada pasien didapatkan retraksi subcostal, suara nafas vesikuler pada kedua lapang paru, dan didapatkan suara tambahan ronkimal, tidak ada wheezing. Pemeriksaan jantung tidak didapatkan bising maupun peningkatan aktifitas jantung. Pemeriksaan laboratorium saat masuk pertama kali tanggal 15 April 2020 didapatkan kesan anemia normositik normokromik (Hb 6,6 g/dL), leukositosis (27.400/uL), trombositopeni (70.000/uL), hipersegmentasi neutrophil, limfopeni (9%), jumlah absolut netrofil 22.468 dan jumlah absolut limfosit 2.466. Preparat darah hapus menunjukkan gambaran eritrosit dengan sebaran longgar, poikilositosis ringan, fragmentosit, trombosit jumlah menurun, ukuran normal, lekosit estimasi jumlah meningkat, hipersegmentasi neutrofil, dan limfosit atipikal. Terdapat peningkatan prokalsitonin (47,32 ng/mL). Ronsen dada didapatkan kesan bronkopneumonia dan kardiomegali (LA, LV) (Gambar 1). Penderita didiagnosis sebagai PDP dengan pneumonia dan dirawat di ruang Kohorting (Tersangka Covid-19). Saat dirawat di ruang Kohorting penderita telah dilakukan swab RT-PCR Covid-19 selama 2 hari berturut-turut pada tgl 16 dan 17 April 2020 dengan hasil negatif keluar pada tanggal 21 dan 22 April 2020 (Pada saat tulisan ini dibuat hasil swab PCR rata-rata 4–5 hari kemudian). Pemeriksaan feses rutin didapatkan sisa lemak dan protein, eritrosit 1–2, bakteri positif 2, *yeast cell* positif. Penderita mendapat terapi suportif yaitu oksigenasi *non rebreathing mask* (NRM) 5 lpm, infus, dan pemberian antibiotik injeksi ampicilin 1500 mg/6 jam, vitamin C 1 tablet /24 jam, Zinc tablet 20 mg/24 jam, dan

N-acetyl sistein 200 mg/8 jam. Penderita juga dilakukan transfusi PRC dan kultur darah. Tiga hari setelah dirawat (18 April 2020) anak tampak sembab, edem di ekstremitas dan mengalami oliguria (diuresis 0,2 ml/jam). Pemeriksaan urin rutin didapatkan urin warna coklat, keruh, proteinuria (300 mg/dL), nitrit (-), leukosit esterase 25/uL, leukosit 576,6/uL (40–50/LPB), dan eritrosit 5351/uL (>100mg/dL), darah 250 mg/dL, *yeast cell* : 2033,1u/L, bakteri (+) 1065,5 u/L. Pemeriksaan albumin: 2,4 g/dL dan ureum 310 mg/dL serta kreatinin 1,7 g/dL dengan laju filtrasi glomerulus 51 ml/menit/1,73m². Penderita didiagnosis sebagai sindrom nefritik akut (glomerulonefritis akut dengan penurunan fungsi ginjal/*Acute kidney injury*) dan tersangka infeksi saluran kemih. Penderita juga dilakukan skrining ke arah penyakit Lupus dan infeksi CMV untuk menyingkirkan demam berkepanjangan dengan hasil AntDsDNA negatif 119,6 IU/mL (Normal : <200 IU/mL), IgM CMV negatif (0,16IU/mL) dan IgG CMV positif (203 IU/mL, negatif <4), ASTO (-), malaria (-), IgM Salmonella (-). Penderita didiagnosis sebagai probable Covid-19 dengan keterlibatan ginjal. Kultur darah (16 April 2020) didapatkan hasil *Staphylococcus aureus* pada tanggal 20 April 2020 (sensitif terhadap *Oxacillin*, *Gentamisin*, *Ciprofloxacin*, *Levofloxacin*, *Moxifloxacin*, *Vancomycin*, *Tygeciline*, *Fosfomicin* dan *Cefoperazone sulbactam*), kultur urin (18 April 2020) didapatkan *Candida albicans* 60.000 cfu/mL pada tanggal 23 April 2020. Penderita mendapatkan perubahan terapi antibiotik sesuai kultur darah yaitu injeksi *Cefoperazone sulbactam* 1 g/6 jam i.v dan tranfusi albumin 20% 100 ml. Setelah 10 hari perawatan didapatkan perbaikan gambaran infeksi (prokalsitonin menurun menjadi 3,01 ng/mL), diare, bengkak di kedua kaki berkurang, namun sesak belum membaik. Evaluasi urin rutin proteinuria 300 mg/dL, leukosit esterase



Gambar 1. Rontgen dada pada menunjukkan gambaran bronkopneumonia dan kardiomegali



Gambar 2. Gambaran MSCT dada penderita didapatkan gambaran *ground glass opacity* (GGO) di kedua lapangan paru

25/uL, leukosit 408,3/uL(30-40 /LPB), dan eritrosit 68,8/uL(20-25/LPB), *blood* 250mg.dL, *yeast cell*: 1,6/uL dan bakteri 427,1/uL dengan hasil kultur urin ulang dengan hasil *E.coli* 100.000 cfu/mL (29 April 2020). Pasien dilakukan pemeriksaan sputum tidak didapatkan kuman BTA, leukosit <25/LPK, dan didapatkan kuman *Diplococcus* Gram positif maupun kuman bentuk batang Gram negatif, *yeast* tidak didapatkan. Hasil kultur sputum dan ulangan hasil kultur darah steril. Terapi dilanjutkan dengan suportif oksigenasi, infus, diit, injeksi antibiotik *cefoperazon sulbactam*, injeksi anti fungi (flukonazol). Setelah 14 hari perawatan di ruang kohorting ureum menurun dari 310 mg/dL menjadi 116 mg/dL, kreatinin dari 1,7 mg/dL menjadi 1,1 mg/dL (LFG 80ml/menit/1,73m²), namun diuresis belum membaik (<1 ml/kgBB/jam). Penderita dipindahkan dari ruang kohorting (hari ke-14 perawatan) ke ruang biasa karena telah didapatkan hasil swab negatif dua kali berturut-turut dan direncanakan pemeriksaan penunjang lain untuk mencari penyebab sesak dengan

pemeriksaan USG ginjal, skening dada dengan MSCT dan ekokardiografi.

Selama dipindah di ruang biasa gejala batuk dan sesak belum mengalami perbaikan, anak masih menggunakan O₂ masker 5 l/mnt. Hasil USG abdomen tanggal 30 April 2020 didapatkan kesan ukuran kedua ginjal membesar disertai peningkatan ekogenitas korteks, cenderung proses inflamasi, hepatomegali, ascites, dan efusi pleura kanan. Pemeriksaan skening MSCT dada didapatkan hasil gambaran konsolidasi disertai *ground glass opacity* (GGO) pada segmen 1,2,3,5,6,10 paru kanan dan segmen 1,2,4,5,6,7,9,10 paru kiri sesuai gambaran pneumonia dapat mengarah pada infeksi Covid-19, kardiomegali, efusi pleura kanan (Gambar 2) dan direncanakan swab ulang untuk cek RT-PCR Covid-19. Perawatan hari ke-15 penderita mengalami hemoptoe, penurunan kesadaran dan dinyatakan meninggal dunia. Pasien dilakukan swab nasofaring dan orofaring post mortem untuk cek RT-PCR Covid-19. Hasil swab negatif. Tanpa memperdebatkan

penyebab kematian penderita yang masih menjadi keraguan apakah penderita Covid atau non Covid-19, penulis ingin mengajak berdiskusi tentang penyakit lain yang memberi gambaran mirip dengan Covid -19 berdasarkan literatur dihubungkan dengan perjalanan penyakit penderita.

PEMBAHASAN

Covid-19 adalah virus penyebab pneumonia yang serius karena dengan cepat dapat menyebabkan gangguan nafas yang berat. Kasus seorang anak perempuan usia 14 tahun 5 bulan yang mempunyai manifestasi klinis, laboratoris dan penunjang mendukung diagnosis Covid-19, namun hasil pemeriksaan swab RT-PCR tidak terbukti Covid-19 menimbulkan kontroversial terutama bagi penulis. Penderita dimasukkan dalam kasus probable Covid-19 sesuai klasifikasi status penderita yang dicurigai terinfeksi SAR-CoV-2 menurut pedoman Ikatan Dokter Anak Indonesia, yakni sebagai kasus ISPA berat/meninggal dengan gambaran klinis yang meyakinkan Covid-19 namun tidak terkonfirmasi berdasarkan swab RT-PCR. Infeksi Covid-19 dapat mengenai berbagai usia, paling sering pada usia pertengahan dan usia tua. Sebagian besar anak dengan infeksi Covid-19 tidak menunjukkan gejala,^{11,12} namun sekitar 2,5% anak yang terinfeksi berkembang menjadi penyakit berat dan 0,6% menjadi penyakit kritis.¹³ Virus SARS CoV-2 menggunakan *angiotensin-converting reseptorenzim 2* (ACE2) yang ditemukan dalam sistem pernapasan sebagai pintu masuk ke manusia dengan mengikat reseptor tersebut.¹⁴ Pada kasus diawali dengan gejala batuk dan sesak, diikuti dengan demam, dan diare. Gejala sesak yang semula ringan bertahap menjadi berat sesuai dengan gejala infeksi virus Covid-19. Pada fase awal penyakit, jumlah sel darah putih normal atau menurun, dengan penurunan jumlah limfosit. Pada beberapa kasus didapatkan trombositopenia. Sebagian besar pasien menunjukkan kadar CRP normal atau meningkat sementara dan kadar sedimentasi eritrosit meningkat, serta kadar prokalsitonin yang normal atau meningkat pada fase lanjut. Pada kasus didapatkan leukositosis, limfopeni, trombositopeni, dan peningkatan prokalsitonin sehingga disimpulkan kemungkinan pasien adalah penderita Covid-19 fase lanjut. Keterlibatan ginjal dapat terjadi pada infeksi Covid-19 dengan persentase yang belum diketahui. Pada kasus terdapat keterlibatan ginjal berupa proteinuria, hematuria, hipalbuminemia dan penurunan fungsi ginjal yang memberi gambaran sebagai suatu sindrom nefritik akut (kumpulan gejala glomerulonefritis dengan penurunan fungsi ginjal). Hematuria pada kasus ini masih mungkin disebabkan oleh trombositopeni maupun proses inflamasi di glomerulus. Mekanisme keterlibatan ginjal oleh infeksi Covid-19 ini dapat terjadi dengan cara virus invasi langsung ke sel tubuler renal

atau karena badai sitokin yang meningkatkan reaksi inflamasi pada glomerulus. Virus Covid-19 dapat merusak langsung podosit dan sel tubuler proksimal melalui perlekatan di reseptor ACE2 dan aktivitas enzim serin protease trans membran sel, sehingga ginjal sebagai organ target virus Covid-19.¹⁵ Pada kasus ini, glomerulonefritis yang terjadi kemungkinan tidak terjadi karena virus Covid-19 karena hasil RT-PCR negatif, sehingga perlu dipikirkan etiologi lain penyebab glomerulonefritis. Glomerulonefritis bisa terjadi secara primer (idiopatik, terjadi di glomerulus saja) atau glomerulonefritis sekunder yang bisa terjadi akibat penyakit infeksi bakteri, virus atau parasit maupun yang berhubungan dengan penyakit sistemik seperti nefritis lupus, nefritis *Henoch Schonlein Purpura* dan sindrom hemolitik uremia. Glomerulonefritis sekunder akibat penyakit infeksi paling banyak disebabkan oleh *Streptococcus Beta Hemolitikus Group A*, namun hasil ASTO (-) dan tidak didapatkan riwayat nyeri telan 7-14 hari sebelumnya, maupun luka-luka di kaki (*pyoderma*) yang menunjukkan tanda infeksi *Streptococcus*. Bakteri lain yang bisa menjadi penyebab termasuk *Staphylococcus aureus*, virus (CMV, hepatitis, influenza, HIV, dll), serta *Rickettsia* (protozoa dan plasmodium malaria).¹⁶ Pemeriksaan terhadap infeksi malaria dan penyakit sistemik Lupus telah disingkirkan, sehingga kemungkinan infeksi bakteri *Staphylococcus* atau virus masih mungkin terjadi. Diagnosis sindrom hemolitikuremik (SHU) pada penderita ini juga harus dipikirkan mengingat pada penderita juga didapatkan anemia (kemungkinan hemolisis karena ditemukan fragmentosit pada pemeriksaan preparat darah hapus), trombositopeni dan penurunan fungsi ginjal.¹⁷ Anemia hemolitik pada penderita harus dibuktikan dengan pemeriksaan *Coomb test* yang negatif, namun belum dilakukan pada penderita ini. Sindrom hemolitik uremia paling banyak disebabkan oleh infeksi bakteri penghasil *shigatoks*in dan *verocytotoxin* (*shiga-like toxin*) seperti *Shigelladysenteriae* dan *Enterohemorrhagic Escherichia Colli*. Namun pada penderita tidak didapatkan diare lendir darah (pada pemeriksaan didapatkan sel darah merah dengan jumlah sedikit 1-2/LPB dan lekosit 0-1/LPB). Sindrom hemolitik uremia yang disebabkan oleh infeksi *Shigella* mempunyai prognosis baik, sedangkan SHU dengan prognosis buruk biasanya bersifat atipik disebabkan oleh kuman *Streptococcus pneumoniae*. Pada penderita ditemukan hasil kultur *Staphylococcus aureus* yang tidak mendukung diagnosis SHU ini.

Hasil foto ronsen dada saat awal tidak bisa menjadi gambaran untuk menegakkan infeksi Covid 19 karena gambaran bronkopneumoni bisa ditemukan pada kasus infeksi bakterial lainnya. Abnormalitas pencitraan dada yang ditemukan pada anak dengan Covid-19 dapat berupa konsolidasi unilateral atau bilateral, *ground glass opacity*, bayangan tidak beraturan yang halus dan nodul kecil.¹⁸ Pada tahap awal didapatkan gambaran *multiple*

small plaques dan *interstitial changes*, terutama di daerah perifer. Pada kondisi lanjut bisa didapatkan bilateral *multiple ground glass opacity* dan/atau *infiltrate* seperti pada kasus.¹⁹ Terdapat 4 kategori gambaran pencitraan CT dada yaitu : (a) GGO murni, (b) Konsolidasi murni, (c) GGO dan konsolidasi, (d) Nodul kecil dan bercak sepanjang hilus, menyerupai bronkopneumoni. Karakteristik pencitraan CT dada infeksi Covid-19 pada pasien anak adalah atipikal. Bentuk tipikal CT dari Covid-19 meliputi gambaran GGO perifer dengan distribusi multifokal dan mengalami evolusi progresif menuju pneumonia, tanpa ada efusi pleura. Pada penderita didapatkan efusi pleura yang jarang ditemukan pada penderita Covid-19. Gambaran CT paru bisa mengalami perubahan sesuai fase dan keparahan infeksi Covid-19 pada paru.²⁰ Penelitian longitudinal pada penderita yang sembuh dari Covid-19 menunjukkan bahwa terjadi evolusi perubahan abnormalitas paru sesuai 4 fase: pertama: pada hari ke-0 – ke-4, kedua: menjadi progresif pada hari ke-5 – ke-8, ketiga: fase puncak pada hari ke-9 – ke-13, dan keempat: fase absorpsi >14 hari.²¹ Pada kasus ini, gambaran CT sesuai karakteristik GGO dan konsolidasi, terjadi pada fase puncak menuju absorpsi karena dilakukan saat perawatan hari ke-15. Pada pasien dengan gambaran CT dada atipikal, perlu untuk mempertimbangkan penyakit infeksi paru lainnya, termasuk bronkopneumonia, pneumonia mikoplasma, virus (CMV dan influenza A/B), terutama ketika tidak ada riwayat kontak terhadap SARS-CoV-2.²² *Mycoplasma pneumonia*, *Chlamidophila pneumonia* dan *Streptococcus pneumonia* merupakan etiologi paling dominan untuk pneumonia yang didapat di komunitas (*Community-acquired pneumonia*, CAP) pada anak usia remaja. Terdapat kemungkinan penderita juga mengalami pneumonia bakterial yang disebabkan oleh kuman *Staphylococcus aureus* dimana kuman ini termasuk dalam kelompok kuman gram positif. *Staphylococcus aureus* terjadi 3–5% dari infeksi CAP dan merupakan komplikasi yang bisa terjadi pada saat pergantian musim, musim pandemi influenza pada anak dan usia muda. Kejadiannya dilaporkan makin meningkat dengan banyaknya laporan tentang kematian penderita akibat pneumonia yang berhubungan dengan kasus influenza yang menimbulkan kematian.²³ Gejala pneumonia karena *Staphylococcus* tidak spesifik. Pada kasus didapatkan pemeriksaan fisik saat awal anak panas tinggi, pucat, namun tidak didapatkan luka-luka di kulit sebagai gambaran khas infeksi *Staphylococcus*. Gejala gastrointestinal didapatkan diare, serta tanda saluran nafas berupa batuk kering, nafas cepat dan didapatkan tanda distress pernafasan. Auskultasi paru saat awal bisa normal dan bisa didapatkan efusi pleura sesuai pada kasus. Pada pemeriksaan laboratorium sputum ditemukan kuman *diplococcus* gram positif dan kultur darah sesuai *Staphylococcus aureus*. Bukti lain yang mendukung infeksi ini adalah penderita mengalami

leukositosis, bakteriemia dan meningkatnya prokalsitonin. Pemeriksaan radiologi CT dada dapat menunjukkan gambaran konsolidasi unilateral pada pneumonia *Staphylococcal* primer dan bilateral infiltrat bila kasus sekunder. Dapat ditemukan juga efusi pleura, pneumatocels dan pneumotoraks. Pada CT dada pneumonia bakterial lebih cenderung memberi gambaran nodul sentrilobuler, terdapat desakan dari mukoid, konsolidasi segmental, unilateral dan lobaris.²⁴

Penderita juga didapatkan hasil pemeriksaan IgG CMV yang tinggi yaitu 203 IU/ml. CMV adalah virus *double-stranded DNA* anggota dari famili *Herpesviridae*. Kurang lebih 60% dari populasi Amerika terpapar virus CMV dengan prevalensi lebih dari 90% pada kelompok risiko tinggi. Infeksi CMV dapat menyebabkan pneumonia CMV yang memberi gambaran pencitraan CT dada seperti Covid-19 yaitu gambaran GGO dan konsolidasi. Infeksi CMV bersifat laten dimana gambaran infeksi akan muncul terutama pada penderita dengan kondisi imunokompromais. Perlu dilakukan evaluasi peningkatan titer IgG CMV sebesar empat kali dalam sebulan untuk menunjukkan terjadinya infeksi CMV pada penderita. Penderita dengan hasil leukositosis tapi limfopenia menunjukkan infeksi bakterial yang mempunyai risiko defisiensi imun. Infeksi CMV sering bersifat asimtomatik dan menjadi simptomatik pada kondisi *host* yang imunokompromais atau immunokompeten seperti transplantasi organ atau pasien dengan HIV.²⁵ Kelainan jantung pada penderita belum bisa ditegakkan karena belum dilakukan pemeriksaan ekokardiografi penderita telah meninggal dunia. Namun dari pemeriksaan fisik tidak didapatkan bising, dan aktifitas jantung yang meningkat, walau dikatakan bahwa covid-19 dapat menyebabkan komplikasi miokarditis akut.²⁰

RINGKASAN

Dilaporkan seorang anak perempuan 14 tahun 5 bulan dengan diagnosis *Probable Covid-19* dengan keterlibatan ginjal, mengarah pada diagnosis pneumonia bakterial yang menyerupai gambaran covid-19. Di tengah pandemi Covid-19 ini sebaiknya para klinisi/dokter tetap memikirkan kecurigaan yang tinggi terhadap infeksi lain yang menyerupai Covid-19. Keterlibatan organ ginjal dapat terjadi melalui berbagai penyakit baik infeksi (*virus Covid-19/Non Covid-19, bakteri, rickettsia*) maupun non infeksi termasuk penyakit sistemik seperti *Lupus, Henoch Schonlein Purpura*, maupun sindrom hemolitik uremia. *Ground glass appearance* merupakan gambaran pada skening dada yang dapat terjadi pada kasus infeksi maupun non infeksi. Deteksi dini dengan indikator pemeriksaan pasti dan cepat perlu dipikirkan untuk memastikan diagnosis dan memperbaiki tata laksana guna memperbaiki luaran pada penderita baik Covid-19 maupun bukan Covid-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan China: the mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020;91(4):401-2.
2. Hui DS, Azhar EL, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, *et al*. The continuing 2019-nCov epidemic threat of novel coronaviruses to global health-the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;91:264-66.
3. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCov)infection is suspected: interim guidance,28 January 2020 [Internet]. WHO. 2020 [cited Jan 20,2020]. Available from: [https://http://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-n\(cov\)-infection-is-suspected](https://http://www.who.int/internal-publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-n(cov)-infection-is-suspected).
4. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-ncovon 11 February 2020 [Internet]. WHO. 2020 [cited 12 Juni 2020]. Available from: <https://http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
5. Momtaz HE. Renal involvement in children with covid-19 infection. *J Renal Inj Prev*. 2020;9(3):e20.
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Eng J Med*. 2020;382:727-33.
8. Zeng LK, Tao XW, Yuan WX, Wang J, Liu X, Liu ZS. First case of neonate infected with novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58:E009.
9. Chen F, Liu ZS, Zhang FR, Xiong RH, Chen Y, Cheng XF, *et al*. First case of children infected with severe novel coronavirus pneumonia in China. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58:179-83.
10. Ludvigsson JF. Systematic review of covid-19 in children shows milder cases and better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1088-95.
11. Xu XW, Wu X, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, *et al*. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020;368:m606.
12. Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc*. 2020;119:670-3.
13. Report of the WHO-China Joint Mission on coronavirus disease 2019(Covid-19) [Internet]. WHO. 2020 [cited 26 Juli 2020]. Available from: <https://http://www.who.int/docs/default-source/coronaviruses/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
14. Tortorici MA, Walls AC, Lang Y, Wang C, Li Z, Koerhuis D, *et al*. Structural basis for human coronavirus attachment to sialic acid receptors. *Nat Struct Mol Biol*. 2019;26:481-9.
15. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the covid-19 outbreak:a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med*. 2020:1-2.
16. Noer MS. Glomerulonephritis. In: Rahmadi D, Sekarwana N, Hilmanto D, Garna H, editors. *Buku Ajar Nefrologi Anak*. Ke-3 ed. Jakarta Pusat: BP IDAI; 2017. p. 191-211.
17. Pardede SO, Lestari HI, Bahrin D. Sindrom hemolitik uremik. In: Rahmadi D, Sekarwana N, Hilmanto D, Garna H, editors. *Buku Ajar Nefrologi Anak*. 3. Jakarta: BP IDAI; 2017. p. 403-20.
18. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019(Covid-19)in Zhejiang, China:An observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):689-96.
19. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, *et al*. Diagnosis, treatment, and prebvention Of 2019 coronavirus infection in children: experts consensus statement. *World J Pediatr*. 2020;16(3):223-31.
20. Hani C, Trieu NH, Saab I, Dangeard S, Bennani S, Chassagnon G, *et al*. Covid-19 pneumonia: A review of typical CT findingd and differential diagnosis. *Diagnostic and Interventional Imaging J*. 2020;101:263-8.
21. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, *et al*. Time Course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019(COVID-19). *Radiology*. 2020;295:715-21.
22. Chenxi L, Fan L, Bing W. A -3 month old child with covid-19 A case report. *Medicine*. 2020;99:1-3.
23. Stuckey-Schrock K, Hayes BL, George CM. Community-acquired pneumonia in children. *Am Fam Physician*. 2012;86:661-7.
24. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus diseases2019 (Covid-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR*. 2020;215:87-93.
25. Plosa EJ, Esbenshade JC, Fuller MP, Weitkamp JH. Cytomegalovirus infection. *Pediatrics in review*. 2012;33:156-63.



Review Article

Manajemen Perioperatif pada Pasien COVID-19

Widya Istanto, Erik Maruli Tua

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /
RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.455>

Diajukan: 11 Juni 2020

Diterima: 06 Juli 2020

Afiliasi Penulis:

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro /
RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Korespondensi Penulis:

Erik Maruli Tua
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:

emarpaung29@gmail.com

Latar belakang : Kemunculan dan penyebaran *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) menyebabkan krisis kesehatan yang mengancam dunia. Infeksi yang disebabkan SARS-CoV-2 disebut *coronavirus disease 2019* (COVID-19). Laporan WHO per tanggal 30 Mei 2020, terdapat 5.817.385 kasus dengan 362.705 kematian secara global dengan 249.525 kasus dan 7.157 kematian di wilayah Asia Tenggara.

Cara penularan COVID-19 dari manusia ke manusia telah diidentifikasi melalui *droplet* dan kontak langsung atau secara tidak langsung melalui sentuhan benda. SARS-CoV-2 pertama kali ditularkan dari hewan kewanusiaan di pasar basah Wuhan dan akhirnya mempertahankan penularan dari manusia ke manusia. Penyebaran virus ini semakin meluas sehingga menimbulkan pandemi. Kondisi pandemi menimbulkan banyak tantangan bagi sistem kesehatan terutama dalam pengendalian infeksi dan penatalaksanaan penyakit.

Ahli anestesi memainkan peran penting dalam epidemi, karena kasus yang dicurigai atau dikonfirmasi mungkin memerlukan anestesi untuk tindakan pembedahan, serta keahlian manajemen jalan napas dalam kasus yang kritis. Pada kasus yang memerlukan tindakan pembedahan, ahli anestesi berperan dalam penilaian pasien COVID-19 pre-operasi, intraoperasi, dan pascaoperasi.

Kata kunci : SARS-CoV-2, COVID-19, ahli anestesi, pengendalian infeksi

Perioperative Management in COVID-19 Patients

Abstract

The emergence and spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) causes a new health crisis that threatens the world. Infection caused by SARS-CoV-2 is called coronavirus disease 2019 (COVID-19). According to WHO there were 5,817,385 cases with 362,705 deaths globally with 249,525 cases and 7,157 deaths in the Southeast Asia region as of May 30th 2020.

The main mode of transmission COVID-19 from human to human has been through droplets and direct contact or indirectly through touching objects. SARS-CoV-2 was first transmitted from animals to humans at Wuhan wet market and finally maintained human-to-human transmission. The virus continues to spread widely, giving rise to a pandemic. The condition of a pandemic presents many challenges for the health system that focuses on infection control and disease management.

Anesthesiologists play an important role in pandemics, because suspected or confirmed cases may require anesthesia for surgical intervention, as well as airway management expertise in critical cases. In cases requiring surgical intervention, the anesthesiologists conduct pre-operative, intraoperative, and postoperative COVID-19 assessments.

Keywords : SARS-CoV-2, COVID-19, anesthesiologists, infection control

PENDAHULUAN

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) adalah infeksi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Pada 19 Maret 2020, terdapat >200.000 kasus yang dikonfirmasi di seluruh dunia, yang merenggut hampir 9.500 nyawa.¹ Laporan WHO per tanggal 30 Mei 2020, terdapat 5.817.385 kasus dengan 362.705 kematian secara global dengan 249.525 kasus dan 7.157 kematian di wilayah Asia Tenggara.² Pandemi menimbulkan banyak tantangan bagi sistem kesehatan terutama dalam pengendalian infeksi dan penatalaksanaan penyakit. Tenaga kesehatan menyumbang 3,8% dari kasus yang didiagnosis di Cina.³ Ahli anestesi memainkan peran penting dalam epidemi, karena kasus yang dicurigai atau dikonfirmasi mungkin memerlukan anestesi untuk tindakan pembedahan, serta keahlian manajemen jalan napas dalam kasus yang kritis. Dalam tulisan ini akan dibahas rekomendasi pengendalian infeksi untuk mengidentifikasi masalah spesifik anestesi dalam mengelola pasien yang dikonfirmasi/dicurigai secara perioperatif.⁴

Virus SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 adalah virus RNA *enveloped* yang berdiameter 50–200 nm.⁵ Meskipun secara genetik 85% mirip dengan SARS-CoV, yang merupakan penyebab epidemi SARS pada tahun 2003, SARS-CoV-2 adalah corona virus yang dengan jenis yang berbeda.⁴

Angka fatalitas kasus adalah rasio kematian terhadap jumlah total orang yang didiagnosis.

Pada Tabel 1 dapat disebutkan penyakit ini beri nama Coronavirus disease 2019 (COVID-19), penyebabnya oleh SARS - COV-2 yang berasal dari kelelawar. Dimana rute transmisi utama melalui *droplet* dan kontak aerosol, secara menyeluruh berpotensi transmisi secara *faecal oral*. Periode inkubasi ini adalah 14 hari dan memiliki *case fatality rate* (CFR) sebesar 0,25–3%.

Transmisi virus SARS-CoV-2

Virus ini pertama kali melakukan penularan dari hewan ke manusia di pasar basah di Wuhan China pada Desember 2019 dan akhirnya mempertahankan penularan dari manusia ke manusia. Cara penularan dari manusia ke manusia telah diidentifikasi sebagai melalui *droplet* dan kontak langsung atau secara tidak langsung melalui sentuhan benda.⁵ Saat ini tidak ada kasus penularan faecal-oral yang diketahui tetapi pelepasan virus telah ditemukan dalam bahan tinja.⁸

Penularan yang cukup banyak terjadi di antara kontak dekat terutama dalam rumah tangga keluarga.³ Rasio reproduksi dasar (R0) adalah jumlah orang yang terinfeksi oleh satu pasien yang dikonfirmasi dan digunakan untuk mencerminkan seberapa menular suatu penyakit. R0>1 menunjukkan bahwa penyakit ini

TABEL 1
Lembar fakta COVID-19.^{6,7}

COVID-19 fact sheet

Disease name	Coronavirus disease 2019 (COVID-19)
Causative agent	SARS-CoV-2
Origin of virus	Zoonotic from bats
Route of transmission	Mainly via droplet and contact Aerosolised during aerosol-generating procedures Potential faecal oral transmission*
Incubation period	14 days
Case fatality rate	0.25–3%

* SARS-CoV-2 ditemukan dalam bahan tinja tetapi belum ada kasus penularan tinja yang diketahui.

TABEL 2

Perbandingan β -coronavirus: COVID-19, SARS dan MERS.⁹

	Severe acute respiratory syndrome (SARS)	Middle east respiratory syndrome (MERS)	COVID-19
Virus subgroup	β -coronavirus	β -coronavirus	β -coronavirus
Secondary infection	In hospital	In hospital	Close clusters
Pattern of transmission	Sustained human to human transmission, occasional superspreading events*	Cannot Sustained human to human transmission, beyond a few generation	Sustained human to human transmission, especially in close contacts, family clusters
Infectious period	Upon onset of symptoms	Upon onset of symptoms	Able to transmit despite being asymptomatic or with mild symptoms. Higher viral load after symptoms onset.
Reproductive number (R_0)	3	<1	2–3
Total number of cases worldwide	8096	2494	>200,000**
Incubation period	1–4 days	2–14 days	3–7 up to 14 days
Case fatality rate	9.6%	34.4%	2.3%

* Kejadian super spreading terjadi ketika seorang pasien yang sangat menular menginfeksi lebih banyak orang daripada yang diperkirakan. Mekanisme masih belum diketahui.

** Jumlah infeksi COVID-19 per 19 Maret 2020, terus meningkat

memiliki kecenderungan lebih besar untuk menyebar ke seluruh masyarakat dan $R_0 < 1$ menandakan epidemi yang menurun. R_0 untuk COVID-19 saat ini diperkirakan 2–3,5 menunjukkan adanya epidemi yang berkembang.^{6,9}

Pada tabel 2 dapat dijelaskan bahwa perbandingan β -coronavirus: COVID-19, SARS dan MERS. Pada SARS infeksi sekunder didapatkan pada rumah sakit, pola transmisi dapat berlanjut manusia ke manusia, sesekali menjadikan *super spreading*, untuk periode infeksi saat gejala muncul, jumlah reproduksi (R_0) 3, total kasus sedunia 8096, periode inkubasi 1–4 hari, persentase kasus fatalitas 9,6%. Pada MERS infeksi sekunder didapatkan pada rumah sakit, pola transmisi tidak dapat berlanjut manusia ke manusia melalui beberapa generasi, untuk periode infeksi saat gejala muncul, jumlah reproduksi (R_0) <1, total kasus sedunia 2494, periode inkubasi 2–14 hari, persentase kasus fatalitas 34,4%. Pada COVID-19 infeksi sekunder didapatkan pada klus tertutup, pola transmisi dapat berlanjut manusia ke manusia, secara khusus pada kontak erat, kluster keluarga. Untuk periode infeksi dapat tertransmisi meskipun asimtomatik atau dengan gejala ringan, *viral load* tertinggi setelah onset gejala. Jumlah reproduksi (R_0) 2–3, total kasus sedunia >200.000, periode inkubasi -7 hingga 14 hari, persentase kasus fatalitas 2,3%.

Perjalanan klinis COVID-19

Pasien datang dengan demam, malaise, gejala respiratori, dan kadang-kadang gejala gastrointestinal (Tabel 3). Satu persen pasien dengan COVID-19 tetap tidak menunjukkan gejala.^{1,3} Pada periode prodromal, pasien dapat memproduksi virus di saluran pernapasan atas meskipun gejala minimal, dan tanpa sadar menyebarkan penyakit ini.⁶ Masa inkubasi dapat berlangsung hingga 14 hari.¹⁰ Sementara 81% dari pasien memiliki perjalanan klinis ringan, 14% dapat mengalami perkembangan penyakit berat yang membutuhkan rawat inap dan terapi oksigen, dan 5% membutuhkan perawatan di ruang ICU.¹¹ Komplikasi COVID-19 termasuk pneumonia, edema paru, ARDS, kegagalan organ multipel, syok septik yang membutuhkan rawat inap dan menyebabkan kematian.⁵ Rasio fatalitas kasus merupakan proporsi kematian akibat penyakit dan saat ini diperkirakan berada pada angka sebesar 0,25–3%. Temuan ini lebih tinggi pada pasien usia lanjut dan mereka yang memiliki kondisi sakit kritis.⁷

Diagnosis COVID-19

Diagnosis ditegakkan melalui dua metode. Yang pertama adalah *real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction* (rRT-PCR) dari swab nasal dan sputum.⁶ Saat ini,

TABEL 3

Karakteristik pasien dari mereka yang terinfeksi COVID-19.⁵

Risk factors	Symptoms and signs	Investigation	Complications
- Male gender - Comorbidities, e.g : Hypertension, diabetes, cerebral vascular disease, cardiovascular disease	- Asymptomatic* - Fever - Fatigue - Dry cough - Myalgia - Dyspnoea - Others : diarrhoea and nausea	Blood tests : - Lymphopenia - Leucocytosis - Neutrophilia - Elevated lactate dehydrogenase - Prolonged INR Imaging : - Chest X-ray : consolidation - CT thorax : bilateral distribution of patchy shadows and ground glass opacity	- Shock - Acute respiratory distress syndrome (ARDS) - Arrhythmia - Acute renal injury

* Pada masa inkubasi, pasien mungkin tidak menunjukkan gejala, tetapi dapat menularkan virus. ~1% pasien tetap dalam kondisi tanpa gejala sepanjang perjalanan penyakit. Pasien-pasien ini diidentifikasi dari skrining kontak erat dengan kasus yang terkonfirmasi.

tes RT-PCR cepat membutuhkan *turnover* 2–4 jam yang menandakan adanya infeksi aktif. Metode diagnosis kedua dibuat berdasarkan riwayat kontak, gejala klinis, dan temuan CT thoraks yang khas¹² (lihat Tabel 3), yang sangat berguna ketika rRT-PCR tidak tersedia. Tes serologi bukan merupakan andalan diagnosis awal karena respons imunologis dapat tertunda. Pemeriksaan ini terutama digunakan untuk penilaian retrospektif *attack rate*.¹³

Terapi potensial COVID-19

Isolasi tetap menjadi tatalaksana utama dalam penanganan kasus COVID-19. Selain terapi suportif dengan terapi oksigen, obat anti-virus sedang diuji efektivitasnya terhadap COVID-19. Terapi eksperimental saat ini dapat mencakup kombinasi Kelatra, Remdesivir, Ribavirin, interferon-1 beta dan chloroquine.⁶

Regimen terapi yang efektif saat ini belum dikembangkan dan pengembangan vaksin sedang berlangsung.⁶ Centers for Disease Control and Prevention (CDC) saat ini merekomendasikan bahwa pemulangan dari rumah sakit/ isolasi memerlukan hasil PCR rRT negatif dari setidaknya 2 *set swab* nasofaring dan tenggorokan yang dikumpulkan setidaknya 24 jam terpisah dari pasien dengan COVID-19.¹⁴

PERSIAPAN PRE-OPERASI COVID-19

Persiapan pre-operasi bertujuan untuk mengidentifikasi pasien dan prosedur yang berisiko tinggi, serta mengoptimalkan kondisi pasien jika diperlukan.⁴

TABEL 4

COVID-19 early warning score (COVID-19 EWS).¹⁵

Parameter	Penilaian	Skor
Tanda pneumonia pada CT	Ya	5
Riwayat kontak dengan penderita terkonfirmasi COVID-19	Ya	5
Demam	Ya	3
Usia	≥44 tahun	1
Jenis kelamin	Laki-laki	2
Suhu tertinggi	≥37,8°C	1
Gejala respirasi (batuk, sesak)	≥1 gejala	1
NLR	>5,8	1
Sangat dicurigai COVID-19		≥10

Identifikasi pasien suspek

Meskipun kasus yang suspek (*suspected*) dan terkonfirmasi (*confirmed*) secara ideal harus diidentifikasi sebelum penilaian anestesi, ahli anestesi harus tetap mempertahankan indeks kecurigaan yang tinggi, terutama dalam kondisi klinik (Tabel 4). Jika pasien dianggap berisiko tinggi, maka dibutuhkan diskusi dengan ahli bedah tentang urgensi operasi, dan tunda jika memungkinkan. Tim pengendalian infeksi perlu dilibatkan sejak dini pada kasus suspek. *Rapid test* perlu dipertimbangkan untuk mengonfirmasi diagnosis untuk

TABEL 5

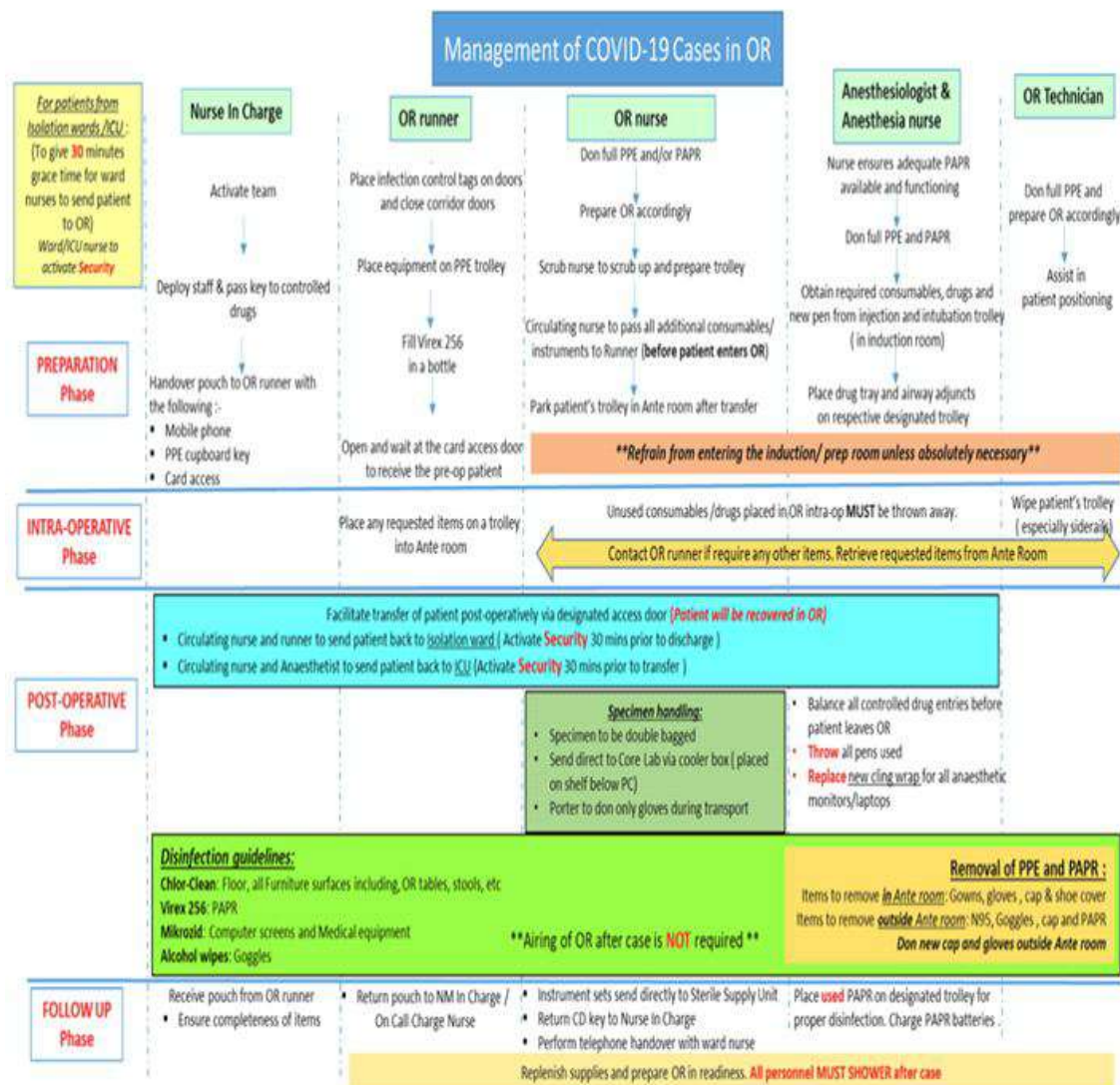
Daftar prosedur anestesi dan bedah yang dianggap menghasilkan aerosol.¹⁸⁻²²

Procedure
SURGICAL Rigid bronchoscopy During the procedure, the airway is not protected. Although the glottis is stented open by the bronchoscope and effective cough is not possible, forceful expiration may be encountered when a patient is allowed to ventilate spontaneously. If patient is paralyzed and jet ventilation is required, it is likely aerosolised particles will be generated. During intermittent ventilation, the use of high flow O₂ > 6L/min is highly likely to be required. Tracheostomy The procedure necessitates circuit disconnection and reconnection. Circuit leaks, endotracheal cuff or tracheostomy cuff leaks, or mal-positioning of a tracheostomy tube are not uncommon and all have the capacity to generate secretory droplet. Re-intubation may be required should tracheostomy become unsuccessful. Surgery involving high-speed drilling High speed devices used in dental surgery and orthopaedic surgeries were shown to be able to generate an aerosol cloud which could contaminate the theatre environment. ANAESTHETIC Awake fibre-optic intubation During fibre-optic intubation, coughing, which is potentially aerosol-generating, is largely unavoidable. Coughing is particularly difficult to avoid during topicalisation of the airway, regardless of using spray-as-you-go techniques or trans-tracheal application of local anaesthetics. Mask ventilation Mask ventilation has been shown to disperse tiny droplets. It is identified as a risk factor in the spread of SARS infections across healthcare workers. More dispersion occurs in those less experienced with mask ventilation. Intubation and extubation Aerosol generation is a risk if the patient is not fully paralyzed during intubation. Although rapid-sequence induction should preclude the need for mask ventilation prior to intubation, mask ventilation may still be required to maintain oxygenation if difficulty with intubation is encountered. Extubation often induces some coughing which may generate aerosols. Suctioning attempts and the use of high flow oxygen may also aerosolise particles. High flow nasal cannula Use is controversial. effective treatment often requires 40–60L/min oxygen flow. In simulated settings, tightly fitted high flow nasal cannula causes minimal aerosol-generation but if nasal prongs not properly applied, aerosol-generation could be significant. Non-invasive ventilation Experiments with inspiratory positive airway pressure (IPAP) have shown that, despite a fitted mask, tiny droplets may still be dispersed from leaks. The higher the IPAP, the further the droplets can disperse. Sputum suctioning Coughing is associated with droplet dispersion. Suctioning may induce coughing and subsequently has the potential to generate aerosolised particles. Cardiopulmonary resuscitation (CPR) CPR was identified as a cause of SARS infection spread across healthcare workers, as it often involves mask ventilation, airway suctioning, and intubation, combined with environments that may not facilitate control of secretions or aerosolised particle generation.

memandu tindakan pengendalian infeksi jika waktu memungkinkan. Jika diagnosis telah ditetapkan, langkah selanjutnya adalah berkoordinasi dengan tim pengendalian infeksi untuk tujuan isolasi.⁴

Pada pre durante maupun post operasi semua staf medis harus melakukan tugas klinis mereka dengan mengenakan sarung tangan, topi, dan masker bedah sekali pakai dengan benar. Setiap kali pasien yang diduga atau pasien yang sakit COVID-19 ditemukan, tindakan

pencegahan ekstra harus dilakukan guna mendapatkan perlindungan pada tingkat yang lebih tinggi. Jika demikian, semua pelayanan kesehatan harus menggunakan peralatan pelindung pribadi (APD) termasuk respirator N95 sekali pakai yang telah teruji fit, kacamata, pelindung wajah, gaun, sarung tangan berlapis ganda, dan alas kaki pelindung untuk mencapai pencegahan tetesan / kontak isolasi maksimum.¹⁶



Gambar 1. Alur kerja ruang operasi untuk kasus *corona virus disease 2019* (COVID-19). CD = controlled drugs; ICU = intensive care unit; NM = nurse manager; OR = operating room; PAPR = powered air-purifying respirator; PC = personal computer; PPE = personal protection equipment; pre-op = preoperative.¹⁷

Identifikasi prosedur risiko-tinggi

Perlu dilakukan identifikasi prosedur di ruang operasi yang berisiko tinggi terhadap tindakan pemicu aerosol yang memerlukan tindakan pencegahan *airborne*. Prosedur bedah yang dapat menyebabkan pemicu aerosol termasuk bronkoskopi *rigid*, trakeostomi dan operasi yang melibatkan *drilling* kecepatan tinggi. Terlepas dari intubasi dan ekstubasi, prosedur anestesi yang dapat menyebabkan generasi aerosol termasuk *Non Invasive Ventilator* NIV, ventilasi manual dan intubasi *fibre-optic* terjaga (Tabel 5).⁴

Ruang operasi untuk semua kasus COVID-19 yang terkonfirmasi adalah ruang operasi tekanan negatif yang terletak di sudut kompleks operasi dengan akses yang terpisah. Ruang operasi terdiri dari lima kamar

yang saling terhubung, yang hanya kamar ante dan ruang induksi anestesi yang memiliki tekanan atmosfer negatif. Ruang persiapan dan *scrub* juga memiliki tekanan positif. Memahami aliran udara dalam *Operating Room* (OR) sangat penting untuk meminimalkan risiko infeksi.¹⁷

Ruang operasi dan mesin anestesi yang sama hanya akan digunakan untuk kasus COVID-19 selama kondisi epidemi. *Heat and moisture exchanger* (HME) filter ditempatkan pada lengan ekspiratori sirkuit. Filter HME dan *soda lime* diubah setelah setiap kasus. Troli anestesi disimpan di ruang induksi. Sebelum dimulainya setiap operasi, ahli anestesi menempatkan semua obat dan peralatan yang diperlukan untuk prosedur ke baki untuk menghindari kontak dengan troli obat selama kasus. Namun jika ada kebutuhan untuk obat-obatan

TABEL 6

Terapi antivirus yang saat ini digunakan untuk COVID-19 dan potensi efek samping atau interaksi obat.⁴

Mechanism		Side effects or drug interactions
Keletra (lopinavir and ritonavir)	Used to treat HIV Protease inhibitor Metabolised in liver Strong CYP3A inhibitor and p-gp inhibitor	Increased plasma concentration of: Midazolam - potential for respiratory effects Fentanyl - increased risk of respiratory depression Chlopheniramine, erythromycin - high risk of long QTc on ECG Amiodarone and dronedarone Statins - increasing risk of myopathy and rhabdomyolysis Digoxin - higher risk of toxicity Warfarin and rivaroxaban - increasing risk of bleeding
Ribavirin	Used to treat HCV Synthetic guanosine nucleoside interferes with synthesis of viral mRNA	May result in haemolysis and anaemia Contraindicated with azathioprine → pancytopenia Contraindicated in severe liver disease
Remdesivir	Experimental drug against coronavirus Prodrug, active form is adenosine nucleotide analogue confuses viral RNA polymerase	New medication, data on drug interactions limited May cause hypotension
Interferon-1 β	Disease modifying therapy	Generally well tolerated May result in lymphopenia, injection site reactions, asthenia, flu-like symptoms, complex headache, and pain. The most common laboratory abnormalities were leukopenia and liver enzyme elevations
Chloroquine	Increase pH of endosomes and interferes with receptor glycosylation thus reduce infection	

HIV: *virus human immunodeficiency*; HCV: *virus hepatitis C*

tambahan, kebersihan tangan dan penggantian sarung tangan dilakukan sebelum memasuki ruang induksi dan kontak dengan troli obat.¹⁷

Optimalisasi pasien terkonfirmasi COVID-19

Untuk pasien terkonfirmasi COVID-19, penilaian praoperasi harus fokus pada mengoptimalkan kondisi pernapasan pasien:

- Menilai jalan napas dengan cermat dan merancang rencana jalan napas.
- Menentukan tingkat keparahan gangguan pernapasan. Perhatikan kebutuhan oksigen, x-foto dada, gas darah arteri.
- Mencari tanda kegagalan organ, terutama tanda-tanda syok, gagal hepar, gagal ginjal.

- Tinjau antivirus saat ini untuk menghindari interaksi obat dengan obat anestesi (Tabel 6). Menentukan disposisi pasca operasi pasien, termasuk kebutuhan akan dukungan perawatan intensif.

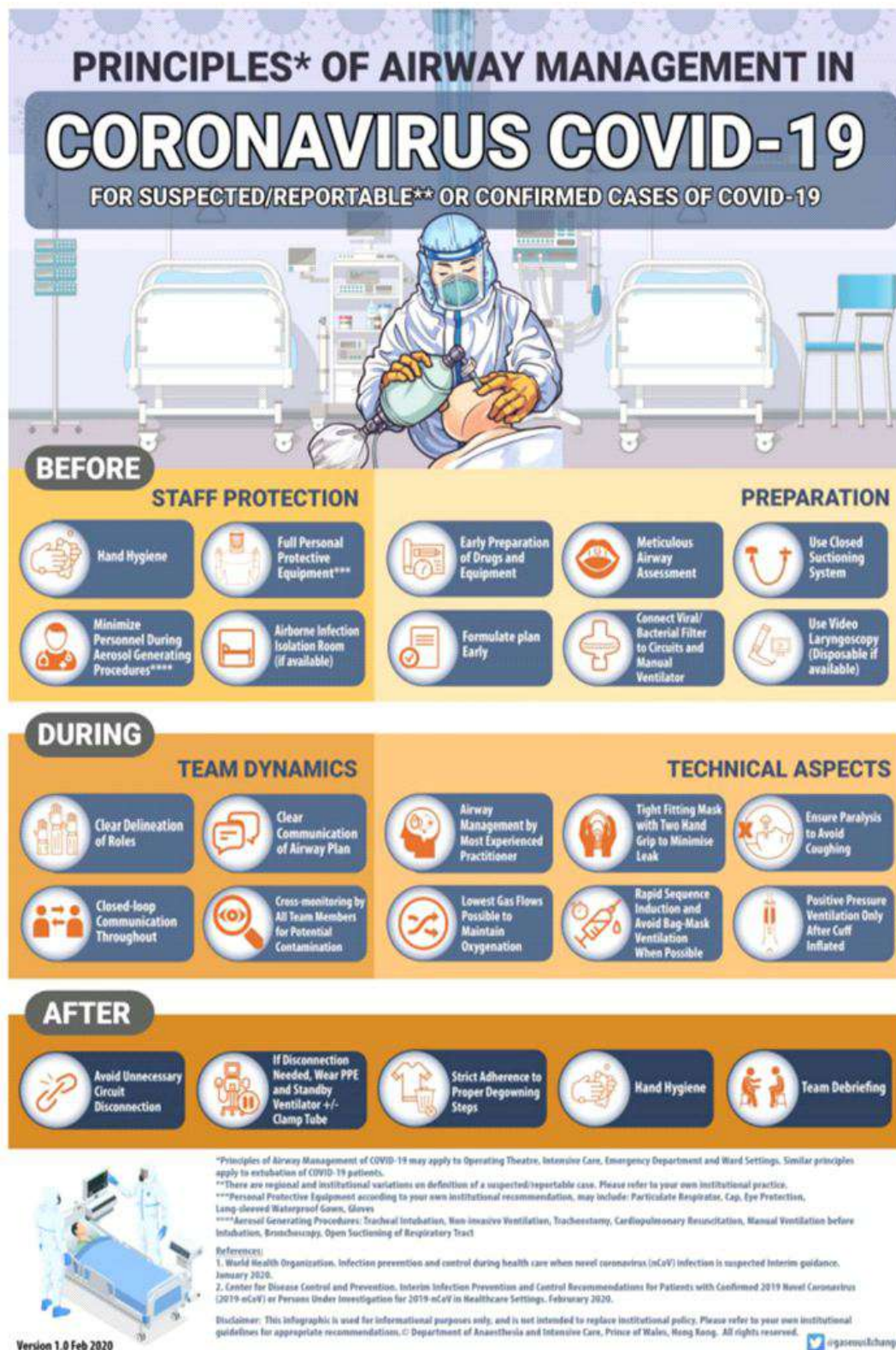
TATALAKSANA COVID-19 INTRA-OPERASI

General anaesthesia

Modifikasi penting untuk meminimalkan pembentukan aerosol dan mengoptimalkan kondisi pernapasan pasien dengan COVID-19 (lihat Gambar 2).

Sebelum induksi

- Memastikan semua staf di teater mengenakan APD



Gambar 2. Contoh bantuan kognitif pada manajemen jalan napas untuk pasien dengan COVID-19, direproduksi dengan izin dari *Prince of Wales Hospital, Hong Kong*.⁴

yang sesuai sesuai dengan protokol departemen. Integritas respirator N95 harus diuji dengan uji tekanan positif dan negatif.²³

- Menilai ulang risiko infeksi pada pasien dan tingkat tindakan pencegahan yang diperlukan untuk semua anggota yang terlibat tindakan.
- Berkomunikasi dengan jelas dengan perawat atau asisten anestesi mengenai rencana jalan napas karena berbicara dan mendengar melalui respirator N95 dan pelindung wajah mungkin sulit dilakukan.
- Menggunakan laringoskop video dengan *disposable blades* untuk mengoptimalkan upaya pertama yang terbaik (*best first attempt*).
- Masukkan filter virus bakteri ke lengan ekspirasi dari sirkuit pernapasan terpisah dari HME.²⁴
- Mempertimbangkan penutup *disposable* pada permukaan guna mengurangi tetesan dan kontaminasi kontak.

Induksi

Minimalkan jumlah orang di kamar selama induksi dengan melakukan rangkaian tindakan berikut:

- Intubasi dilakukan oleh praktisi berpengalaman untuk mengurangi upaya dan waktu, pertimbangkan *gloving* ganda.
- Pre oksigenasi dengan aliran gas semiminal mungkin yaitu kurang dari 6L per menit, pastikan *seal* baik dengan sungkup muka.
- Fentanyl diberikan secara perlahan, dalam alikuot kecil jika diperlukan untuk mengurangi batuk.
- Manfaatkan induksi urutan cepat untuk mengurangi kebutuhan ventilasi-masker.
- Mempertahankan patensi jalan napas, memastikan onset kelumpuhan sebelum melakukan intubasi, untuk menghindari batuk.
- Menggunakan pegangan dua tangan untuk mengoptimalkan *seal* jika ventilasi-masker menjadi perlu. Minta bantuan dengan *bagging*, sambil memanfaatkan aliran terendah. Berikan volume tidal kecil.
- Memulai ventilasi tekanan positif hanya setelah manset tabung endotrakeal terinflasi.
- Sarung tangan luar dilepas setelah intubasi jika menggunakan teknik sarung tangan ganda untuk mengurangi kontaminasi lingkungan.
- Menggunakan pita *pre-cut* untuk mengamankan tabung endotrakeal.
- Mengkonfirmasi posisi tuba dengan mengamati peningkatan dada bilateral atau ultrasonografi, karena auskultasi mungkin sulit karena alat pelindung diri.²⁵
- Melakukan kebersihan tangan.

Maintenance

Maintenance dilakukan dengan meminimalkan pemutusan tabung dan sirkuit.

- Gunakan sistem *closed-suctioning* jika tersedia.
- Letakkan ventilator dalam keadaan siaga setiap kali pemutusan sirkuit diperlukan, seperti reposisi tabung. Nyalakan kembali ventilasi mekanis hanya setelah sirkuit dihubungkan kembali/ditutup.
- Gunakan strategi ventilasi mekanis pelindung paru dengan mempertahankan volume tidal 5–6 mL/kg. Laju pernapasan ditingkatkan untuk mempertahankan ventilasi menit, jaga agar tekanan udara puncak tetap di bawah 30 mmHg.

Emergence

- Berikan anti-emetik untuk meminimalkan muntah.
- Memastikan *emergence* yang halus dan meminimalkan batuk.
- Pasien terkonfirmasi ditempatkan di ruang operasi isolasi untuk perawatan pasca-anestesi.
- Mengatur penyerahan kasus dengan tim penerima di ruang operasi.
- Ketaatan ketat pada pakaian yang layak di lokasi yang ditentukan, lakukan kebersihan tangan.

Anestesi regional

Pada beberapa peneliti memperingatkan agar tidak melakukan anestesi neuraksial karena kekhawatiran risiko teoretis terjadinya infeksi *seeding* ke sistem saraf pusat pada pasien viraemik. Namun, tidak ada bukti yang menunjukkan bahwa anestesi spinal mengakibatkan keterlibatan sistem saraf pusat pada pasien dengan *human-immunodeficiency virus* (HIV) atau varicella. Anestesi spinal dan patches darah epidural telah dilakukan pada pasien obstetri dengan HIV. Meskipun risiko infeksi SSP masuk akal, tindakan ini harus dipertimbangkan kembali terhadap risiko melakukan anestesi umum pada pasien dengan COVID-19.⁴

Modifikasi pada prosedur regional

Gunakan kewaspadaan tingkat droplet dan kontak,²⁶ mengingat kemungkinan konversi ke anestesi umum jika anestesi regional gagal. Tindakan pencegahan *airborne* diperlukan jika pasien membutuhkan oksigen aliran tinggi.⁴

- Masker bedah harus dikenakan oleh pasien selama prosedur.
- Jarum spinal *pencil-point* digunakan untuk anestesi spinal. Tindakan ini dapat mengurangi risiko memasukkan material virus ke dalam SSP karena terdapat lebih sedikit *coring* jaringan dibandingkan dengan jarum spinal *cutting tip*.²⁷
- Pelindung/penutup penuh untuk *probe ultrasound*

- untuk meminimalkan kontaminasi.
- Kebersihan tangan sebelum dan sesudah prosedur.

Anestesi obstetri

Pada kasus obstetrik, direkomendasikan anestesia regional neuraksial (spinal dan atau epidural). Anestesia umum pada operasi seksiosesaria dilakukan hanya jika terdapat maternal *compromise* yang signifikan dan kontraindikasi yang kuat untuk dilakukan anestesia regional. Hindari sedapat mungkin terjadinya hipotensi pada wanita hamil (dengan pemberian cairan, penggunaan obat vasoaktif, *left uterine displacement* [LUD] dan lain-lain).²⁸

Wanita hamil aterm memiliki fisiologis leukositosis (neutrofil meningkat, limfosit-eosinofil-basofil menurun, monosit tetap) sehingga penggunaan *neutrophil-lymphocyte ratio* (NLR) yang digunakan untuk membantu penegakan diagnosis COVID-19 perlu dikaji ulang pada wanita hamil. *Absolute lymphocyte count* (ALC) masih dapat dipertimbangkan penggunaannya pada wanita hamil I (<1.500 dinyatakan sebagai kasus suspek). Pemeriksaan penunjang lainnya (*CT scan*, x-foto thoraks) untuk penegakan diagnosis pasien terkait kecurigaan terhadap COVID-19 dapat dipertimbangkan.²⁹

CPR PADA PENDERITA COVID-19

CPR melibatkan serangkaian peristiwa yang meningkatkan risiko pembentukan aerosol, termasuk suction, ventilasi masker, dan intubasi. Meskipun risiko penularan penyakit dari kompresi dada dan defibrilasi saja kurang pasti, setiap upaya resusitasi harus dianggap sebagai pemicu aerosol.¹⁹

- Pertimbangkan oksigenasi *apnoeic* daripada memberikan napas melalui *bag valve mask* untuk mempertahankan patensi dan ventilasi jalan napas.
- Intubasi awal pada resusitasi untuk mengamankan dan mengisolasi jalan napas dan kemungkinan pembentukan aerosol.
- Tahan kompresi dada untuk sementara selama intubasi untuk mengurangi risiko menghirup aerosol infeksi oleh klinisi intubasi.²⁹
- Mempertimbangkan untuk menggunakan sistem kompresi dada LUCAS untuk memberikan kompresi otomatis jika tersedia. Ini mengurangi jumlah tenaga kesehatanyang dibutuhkan berada dekat dengan pasien.

PENGELOLAAN PASCA-OPERASI COVID-19

Untuk meminimalkan penularan dari pasien ke petugas kesehatan dan pasien lain, perlu dilakukan langkah-langkah berikut:

- Menghindari transfer pasien terkonfirmasi ke unit

TABEL 7
Disinfektan yang efektif terhadap coronavirus.³²

Agent	Concentration	Contact time required
Sodium hypochlorite	0.1%	1 min
Ethanol	62–71%	1 min
Hydrogen peroxide	0.5%	1 min
Povidone iodine	0.23–7.5%	1 min

* SARS-CoV-2 ditemukan dalam bahan tinja tetapi belum ada kasus penularan tinja yang diketahui.

perawatan pasca-anestesi.

- Membersihkan dan disinfeksi permukaan sentuhan-tinggi pada mesin anestesi dan area kerja anestesi dengan disinfektan rumah sakit yang disetujui oleh *Environmental Protection Agency* (EPA) (24) (Tabel 7).
- Memberikan waktu untuk aerosol dalam ruangan agar menghilang, waktu yang diperlukan tergantung pada perubahan udara per jam dari lokasi tertentu.³⁰
- Pertimbangkan untuk menggunakan masker bedah untuk semua pasien yang sadar dan stabil di area pemulihan.
- Di ruang pemulihan, jarak antara tempat tidur pasien harus setidaknya 1 m.^{23,31}
- Menghindari pemberian oksigen aliran tinggi, NIV, atau obat-obatan nebul.³¹

KESIMPULAN

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) adalah infeksi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Laporan WHO per tanggal 30 Mei 2020, terdapat 5.817.385 kasus dengan 362.705 kematian secara global dengan 249.525 kasus dan 7.157 kematian di wilayah Asia Tenggara. Pandemi menimbulkan banyak tantangan bagi sistem kesehatan terutama dalam pengendalian infeksi dan penatalaksanaan penyakit. Ahli anestesi memainkan peran penting dalam epidemi, karena kasus yang dicurigai atau dikonfirmasi mungkin memerlukan anestesi untuk tindakan pembedahan, serta keahlian manajemen jalan napas dalam kasus yang kritis.

Penilaian pre-operasi bertujuan untuk mengidentifikasi pasien dan prosedur berisiko tinggi, serta mengoptimalkan kondisi pasien jika diperlukan, terdiri atas identifikasi pasien suspek, indentifikasi prosedur risiko-tinggi, dan optimalisasi pasien terkonfirmasi COVID-19.

- Identifikasi pasien suspek dilakukan dengan diskusi dengan ahli bedah tentang urgensi operasi untuk pasien yang dianggap berisiko tinggi. Tunda tindakan jika memungkinkan. *Rapid test* perlu

dipertimbangkan untuk mengonfirmasi diagnosis untuk memandu tindakan pengendalian infeksi jika waktu memungkinkan.

- Perlu dilakukan identifikasi prosedur di ruang operasi yang berisiko tinggi terhadap tindakan pemicu aerosol yang memerlukan tindakan pencegahan *airborne*.
- Untuk pasien terkonfirmasi COVID-19, penilaian pra operasi harus fokus pada mengoptimalkan kondisi pernapasan pasien dengan menilai jalan napas, menentukan tingkat keparahan gangguan pernapasan.

Penilaian saat intra-operasi meliputi prosedur *general anaesthesia* dan prosedur regional. Modifikasi penting untuk meminimalkan pembentukan aerosol dan mengoptimalkan kondisi pernapasan pasien dengan COVID-19 baik sebelum induksi, saat induksi, *maintenance*, dan *emergence*. Untuk prosedur regional, beberapa peneliti memperingatkan agar tidak melakukan anestesi neuraksial karena kekhawatiran risiko teoretis terjadinya infeksi *seeding* ke sistem saraf pusat pada pasien viraemik. Pada kasus obstetrik, direkomendasikan penggunaan anestesia regional neuraksial (spinal dan atau epidural). Anestesia umum pada operasi seksiesesaria dilakukan hanya jika terdapat maternal *compromise* yang signifikan.

Penilaian pasca-operasi dilakukan dengan meminimalkan penularan dari pasien ke petugas kesehatan dan pasien lain yang mencakup transfer pasien ke unit perawatan dan proses disinfeksi ruang operasi dan peralatan.

DAFTAR PUSTAKA

- World Health Organisation. Coronavirus disease (COVID-2019) situation Report – 54 [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 16].
- World Health Organisation. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 131. Geneva; 2020.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–42.
- Tang G, Kam A, Chan M. Perioperative management of suspected/confirmed cases of COVID-19. *Anaesth Tutor Week*. 2020;19 (April):1–13.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
- Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020;92:568–576.
- Nick W, Amanda K, Lucy Telfar B, Michael GB. Case-fatality risk estimates for COVID-19 calculated by using a lag time for fatality. *Emerging Infectious Disease Journal*. 2020;26(6):1339–441.
- Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible?. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(4):335–7.
- Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, Zaki R, Tan Z, Bibi S, et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int J Epidemiol*. 2020;1:1–10.
- Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(5):2000062.
- World Health Organisation. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: Interim guidance. 1st ed. WHO, editor. Geneva: WHO; 2020.
- Ng M-Y, Lee EY, Yang J, Yang F, Li X, Wang H, et al. Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020;2(1):e200034.
- World Health Organisation. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases. 1st ed. WHO, editor. Geneva: WHO; 2020.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Discontinuation of Transmission-Based Precautions and Disposition of Patients with COVID-19 in Healthcare Settings (Interim Guidance) [Internet]. 2020
- Cong-Ying Song, Jia Xu, Jian-Qin He, Yuan-Qiang Lu. COVID-19 early warning score: a multi-parameter screening tool to identify highly suspected patients. 2020.
- Al-Balas, Mahmoud et al. "Surgery during the COVID-19 pandemic: A comprehensive overview and perioperative care." *American journal of surgery* vol. 219,6 (2020): 903-906. doi:10.1016/j.amjsurg.2020.04.018
- Ti LK, Ang LS, Foong TW, Ng BSW. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. *Can J Anesth*. 2020;67(6):756–8.
- Christian MD, Loutfy M, McDonald LC, Martinez KF, Ofner M, Wong T, et al. Possible SARS coronavirus transmission during cardiopulmonary resuscitation. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(2):287–93.
- Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: A systematic review. *PLOS ONE*. 2012;7(4):e35797.
- Chan MTV, Chow BK, Lo T, Ko FW, Ng SS, Gin T, et al. Exhaled air dispersion during bag-mask ventilation and sputum suctioning – Implications for infection control. *Scientific Reports*. 2018;8(1):198.
- Hui DS, Chow BK, Lo T, Tsang OTY, Ko FW, Ng SS, et al. Exhaled air dispersion during high flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J*. 2019;53(4):1802339.
- Hui DS, Hall SD, Chan MTV, Chow BK, Tsou JY, Joynt GM, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation: an experimental model to assess air and particle dispersion. *CHEST*. 2006;130(3):730–40.
- World Health Organisation. Epidemic-prone & pandemic-prone acute respiratory disease infection prevention & control in health-care facilities: Summary guidance. 1st ed. WHO, editor. Geneva: WHO; 2007.
- Wilkes AR. Heat and moisture exchangers and breathing system filters: their use in anaesthesia and intensive care. Part 1 – history, principles and efficiency. *Anaesthesia*. 2011;66(1):31–9.
- Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Canadian Can J Anesth/J Can Anesth*. 2020;67:568–76.
- World Federation of Societies of Anaesthesiologists.

- Coronavirus – guidance for anaesthesia and perioperative care providers 2020 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 30].
27. Brown NW, Parsons APR, Kam PCA. Anaesthetic considerations in a parturient with varicella presenting for Caesarean section. *Anaesthesia*. 2003;58(11):1092–5.
 28. Nugroho AM, Sarim B, Agnesha F, Isngadi, Septica RI, Apsari RKF, *et al.* Panduan Anestesi Obstetri Terhadap Manajemen Perioperatif Terkait Covid-19. 1st ed. Jakarta: POGI; 2020.
 29. Peng PWH, Ho P-L, Hota SS. Outbreak of a new coronavirus: What anaesthetists should know. *British Journal of Anaesthesia*. 2020;124(5):497–501.
 30. American Society of Anesthesiologists. Coronavirus (2019-nCoV) Information for Health Care Professionals Recommendations [Internet]. 2020 [cited 2020 May 30].
 31. Tan TK. How Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Affected the Department of Anaesthesia at Singapore General Hospital. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2004;32(3):394–400.
 32. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Journal of Hospital Infection*. 2020;104(3):246–51.



Review Article

Psychoneuroimmunology Aspects of COVID-19 Pandemic

Yuliana

Department of Anatomy, Medical Faculty, Universitas Udayana

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.456>

Diajukan: 12 Juni 2020

Diterima: 06 Juli 2020

Afiliasi Penulis:

Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

Korespondensi Penulis:

Yuliana

Jl. P.B. Sudirman, Dangin Puri Klod,
Denpasar Barat, Bali, 80232,
Indonesia

E-mail:

yuliana@unud.ac.id

Background : In December 2019 the world was struck by an outbreak of a disease in China which is now referred to as Coronavirus disease (COVID-19). COVID-19 disease is a viral infection caused by SARS-CoV-2. This disease has spread very quickly throughout the world, causing significant social and economic impacts. Now this incident is called a pandemic. There are many controversial theories up till now, especially about psychoneuroimmunology aspects. Symptoms caused by this disease vary greatly from the main attack of the respiratory system to neuro immunity system. Immune response is the key factor to invasion of this virus into the human body.

Objectives : The aim of this paper is providing comprehensive understanding regarding psychoneuroimmunology aspects of COVID-19 infection in those variable symptoms.

Discussion : Neurological symptoms might start from anosmia, loss of taste (ageusia), delirium, encephalitis, Guillain-Barre syndrome, and stroke. Behavior might be affected with specific symptom such as depression and psychosis. Neuropsychiatric sequelae had been found in past viral pandemics.

Conclusion : Psychoneuroimmunology aspects will determine the variability of symptoms of each patient. Comprehensive understanding of psychoneuroimmunology perspective will aid in promoting post-pandemic public mental health in order to handle COVID-19 properly and minimize socio-economic impacts.

Keywords : COVID-19; psychoneuroimmunology; immune responses; anosmia; encephalitis

INTRODUCTION

In December 2019, a mysterious case of pneumonia was reported in Wuhan, Hubei Province. The first case was linked to the fish market in December 2019. There were five patients treated with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). The number of cases increased rapidly from time to time. It had spread in various provinces in China, Thailand, Japan and South Korea in less than one month. Several samples of the research confirmed the etiology of the disease was a new coronavirus.¹

This new coronavirus is also called 2019-nCoV acute respiratory disease (COVID-19). World Health Organization (WHO) declared this COVID-19 disease as pandemic on 11 March 2020.² Based on WHO data per 23 June 2020 the number of positive confirmed cases globally was 9,186,020. America had the highest position of 2,355,680 followed by Brazil with 1,111,348.³

The first COVID-19 in Indonesia was reported in March 2, 2020. There were two cases at that time. On 23 June, 2020, there were 47,896 positive cases in Indonesia. The total death cases were 2,535 persons with 6.0% of CFR (Case Fatality Rate). Based on these data, DKI Jakarta occupied the first position of 10,098 cases.⁴

COVID-19 infection had various clinical manifestations. Typical cases showed high fever, dry cough, shortness of breath, myalgia, headache, sore throat, confusion, diarrhea, nausea/vomiting, chest pain, nasal congestion, conjunctival congestion, sputum production, fatigue (malaise), hemoptysis, and chills.⁵ Some patients reported neurological symptoms such as anosmia and/or ageusia, neuromuscular dysfunction, mood changes, encephalitis, meningitis, and psychosis. Those symptoms might occur in acute viral infection or few weeks/months afterwards.⁶

Some mental problems might arise. Phobia of being infected by the COVID-19, alcohol abuse, depression, anxiety, insomnia, and suicide were found. Phobia happens when reading the COVID-19 news. These conditions will disturb daily activities. Early prevention of COVID-19 phobia is critical to prevent further deterioration.^{7,8}

In a retrospective study of 214 patients in Wuhan, China, it was revealed that 36% of 88 patients COVID-19 with severe infection had neurologic clinical presentations. The symptoms were headache, dizziness, loss of smell (anosmia), muscle pain, loss of taste (ageusia), weakness, cerebrovascular complications (stroke), encephalopathy, and impaired consciousness more than 24 hours. The blood test showed decreased lymphocyte count and elevated plasma COVID-19-reactive protein (CRP).⁹ The same condition was found in Italy. Patients suffered from severe COVID-19 infection and had comorbidities such as hypertension, diabetes, and heart disease are at high risk of developing

cerebrovascular complication such as stroke.¹⁰

Innate immune response is responsible in COVID-19 pathogenesis.¹¹ SARS-CoV2 has almost 80% RNA sequence homology with SARS-CoV, and 50% with MERS-CoV. Therefore, SARSCoV2 might use the similar immune invasion strategies. ACE2 is abundantly expressed in lung. However, it is expressed on monocyte and macrophages. It is a possible entry mechanism of SARSCoV2 into immune cells.¹²

The clinical presentation of COVID-19 infection was very variable among patients. Not every patient had neuropsychological symptoms. This paper is aimed to provide comprehensive understanding regarding psychoneuroimmunology background of COVID-19 infection in those variable symptoms.

Pathophysiology and pathogenesis of neurological symptoms in COVID-19

Neurological symptoms were usually found in elderly and patients with severe infection of COVID-19 (acute respiratory distress syndrome).¹³ There were 3 groups of neurological symptoms, i.e. central nervous system (CNS), peripheral nervous system (PNS), and musculoskeletal symptoms. Central nervous system symptoms were headache, encephalopathy, dizziness, impaired consciousness, acute cerebrovascular disease (stroke), ataxia, and seizure. Peripheral nervous system manifestations were anosmia (olfactory dysfunction to loss of smell), ageusia (taste dysfunction to loss of taste), vision impairment, neuralgia, Guillain-Barre syndrome, and nerve pain. Meanwhile, musculoskeletal involvement had no specific symptoms.^{9,14}

Pathophysiology of the acute neurological symptoms might be due to disseminated intravascular coagulation (related to strokes), cytokine storm (related to encephalopathy), intense inflammation and hypoxia (related to delirium).¹⁰ Elevated of cytokine was exuberant in COVID-19 patients with severe infection. Elderly patients might be more vulnerable to delirium and post-infectious neurocognitive complications such as dementia.¹⁵

Peripheral nervous system symptoms

Anosmia and ageusia might be the earliest symptoms in some COVID-19 cases. Olfactory epithelial cells expressed the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor. SARS CoV-2 viruses infiltrated cranial nerves such as vagus nerve. Vagus nerve was involved in transduction and chemosensory processing. This might be related to anosmia and ageusia pathophysiology.⁶

Anosmia/hyposmia or ageusi/hypogeusia in acute phase might happen due to viral damage to the olfactory epithelium. Olfactory nerve and bulb could be affected and penetrated by the virus. Virus entered the

brain via the nose at the olfactory epithelium. Virus spread in transneuronal way to connected areas of the brain. Based on study of 3,191 patients, 15.3% of them (488 patients) had anosmia or ageusia in the early stage of COVID-19. The distribution was 52% for anosmia and ageusia, 20.3% was ageusia only and 27.7% was anosmia only.⁵

About 40% of adult anosmia is caused by viral infection, especially due to common cold and upper respiratory tract infection. There are more than 200 different viruses as the cause of upper respiratory tract infection. Coronaviruses account for 10–15 cases of them. Therefore, it is normal if COVID-19 caused anosmia in some infected patients.¹⁶ The American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery and the British Association of Otorhinolaryngology had recommended anosmia and ageusia to be the list of primary screening symptoms for COVID-19.¹⁷ However, anosmia might happen acute, transient after days to week, or irreversible/sequelae.¹⁸

From twelve cases Guillain-Barre syndrome (GBS) in COVID-19 patients, some of them needed mechanical ventilation. The onset of viral infection to GBS symptoms was approximately ten days. The symptoms were paresthesia and progressive flaccid quadriplegia. Cerebrospinal fluid analysis revealed albumin-cytologic dissociation. The most common GBS in COVID-19 patients was Acute Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy subtype.¹⁴

Central nervous system symptoms

One important finding to distinguish between encephalopathy due to COVID-19 infection or other central nervous system infection is the finding of SARS-CoV-2 RNA in cerebrospinal fluid (CSF) of a COVID-19 patient with acute neurologic symptoms including seizures.¹⁹ Sometimes SARS-CoV-2 RNA was not found in the CSF although the clinical presentation showed obvious meningitis and/or encephalitis in COVID-19 patients with severe infection condition. This might be due to transient or low viral load in the CNS or false negative.^{20,21}

American Stroke Association (AHA/ASA) Stroke Council Leadership studied stroke mechanisms in 254 COVID-19 patients. The study revealed that stroke mechanism in COVID-19 patients could include the release of pro-inflammatory cytokines. This mechanism caused plaque rupture through local inflammation, cardio embolism, or coagulation factors activation.²² There are two mechanisms by which SARS-CoV-2 penetrates the central nervous system (CNS), i.e. vascular by damaging capillary endothelium and neuronal through the cribriform plate and olfactory bulb.^{14,23}

The target of SARS-CoV-2 RNA is ACE2 receptor. ACE 2 receptor protein is expressed in the alveolar

epithelial cells, small intestinal epithelial cells, the arterial and venous endothelial cells, also arterial smooth muscle cells in all organs, including glial cells and neuron of the brain. The central nervous system may also be affected through the blood vessel-rich meninges after the blood-brain barrier is damaged.^{23,24}

SARS-CoV-2 virus entered lung alveoli in lung infection. The virus use ACE2 receptor. ACE2 is also expressed vascular endothelia. Through vascular, glial cells, and neuron of the brain, virus attacked brainstem nuclei (solitary tract nucleus, nucleus ambiguus). Respiration rhythm and control could be damaged. At the end, it caused respiratory failure in COVID-19 patients.^{10,14} In long period, COVID-19 infection might cause immune mediated neurotoxic effects of central nervous system.¹⁰

COVID-19 infected patients with comorbid vascular disease risk factors might have higher risk of stroke. Complications could be hypotension, shock, arrhythmia, heart failure and disseminated intravascular coagulation (DIC). Those complications will increase predisposition to stroke.¹⁴

Psychological distress and psychoneuroimmunology background of COVID-19 pandemic

The COVID-19 pandemic is a significant source of psychological distress globally. Transient neuropsychiatric symptoms like delirium and psychosis might happen due to acute adverse reaction of corticosteroid treatment. It is usually diminished after corticosteroid was stopped.⁶

Medical staff, patients, family, children, the elderly, and the population were affected psychologically. Some psychological impacts were anxiety and too much disturbing thinking. Other symptoms are insomnia, panic, and phobia related to COVID-19. Mental problems were rarely involved in every infectious disease symptom. However, the COVID-19 has a huge effect to the mental health. The COVID-19 infection could harm the brain and mental health for society.^{25,26}

Somatic symptoms in COVID-19 patients revealed that there was psychoneuroimmunology (PNI) background of COVID-19. Pro-inflammatory cytokines, such as interleukin (IL)-1 β and IL-6 from the respiratory tract due to COVID-19, are usually found in higher level in major depressive disorder and functional somatic syndromes. COVID-19, depression and functional somatic syndrome have the same PNI background. Patients with previous psychiatric symptoms before COVID-19 infection tends to have new psychiatric disorders.²⁴

Immune responses

Innate Immune Response

Innate immune response inhibits virus replication, increases virus clearance, enhances tissue repair, and induces a prolonged adaptive immune response against the viruses. Inflammatory responses at first are induced by innate immune response. This response recognizes the virus. Virus is detected through pattern recognition receptors (PRRs) to recognize pathogen associated molecular patterns (PAMPs).^{12,27}

Interferon (IFN) type I responses and induction of effective adaptive immune response have critical roles in the next step. ACE2 is mostly expressed in type 2 alveolar cells. If ACE2 is minimally expressed in the target immune cells, other receptors may have roles.^{12,28}

When aerosolized uptake of SARS-CoV-2 binds to ACE2 receptor, target cells are infected. Virus decreases antiviral interferon responses. There will be uncontrolled viral infection if the immune response is low. Cytokine storm takes place. Th1/Th17 will be activated and B cells produce antibodies.²⁸

Adaptive Immune Response

Immune response of T cells

Th1 plays a dominant role in adaptive immunity to viral infections.²⁷ T cells, CD4+ T cells, and CD8+ T cells have critical antiviral role to balance immunity reaction towards inflammation. CD4+ T cells promote specific antibodies production by activating T dependent B cells. CD8+ T cells kill viral infected cells. CD8+ T cells are approximately 80% of total infiltrative inflammatory cells in the pulmonary interstitium in COVID-19 patients. These cells are important in combating corona viruses in infected cells.²⁸

Humoral immune responses

B cells are memory cells. They secrete antibody. Humoral immunity is critical in controlling the persistent phase of coronavirus infection. The antibody response is a dynamic process. It is a complex mixture of monoclonal antibodies. The targets are different antigenic domains on the envelope glycoprotein of the virus. Meanwhile, complement system has a critical role in providing a way for the immune system to detect and manage foreign antigen.²⁸

Different clinical stages of COVID-19 infection

Mason divided clinical stages of COVID-19 infection into three phases as following:²⁷

Stage #1: Asymptomatic state (Initial 1-2 days of infection)

SARS-CoV-2 binds to epithelial cells in the nasal cavity. The viruses start to replicate with ACE2 as the main

receptor. There is limited innate immune response. Virus could be detected by nasal swabs. The patients are infectious at this moment. The RT-PCR value can be used to predict the viral load, the subsequent infectivity and clinical course.²⁷

Stage #2: Upper airway and conducting airway response (Next few days)

The virus migrates down the respiratory tract. Innate immune response is further triggered. Nasal swabs or sputum will show positive result. Patients are symptomatic at this time. Approximately 80% of patients will have mild symptoms. They can be treated at home with symptomatic medicine.²⁷

Stage #3 Hypoxia, ground glass infiltrates, and progression to Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) (severe stage)

However, approximately 20% patients will fall into this stage. They will have pulmonary infiltrates. The virus reaches the gas exchange units and infects alveolar type II cells. The pathologic examination usually shows diffuse alveolar damage with fibrin rich hyaline membranes and a few multinucleated giant cells. Patients will have Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).²⁷

CONCLUSIONS

Psychoneuroimmunology perspective are essential in tackling this rapidly developing public health crisis in COVID-19 pandemic. SARS-CoV-2 viruses can invade central nervous system via vascular and neuronal. This virus can damage capillary endothelium, attack cribriform plate and olfactory bulb. Nervus vagus (vagus nerve), nucleus ambiguus, and nucleus solitarius might be affected. Therefore, there are anosmia, ageusia, and respiratory failure in COVID-19 patients. Innate and adaptive immune responses are crucial in defense against virus and antibody production. When the viral infection is uncontrolled, cytokine storm will take place. Mental health problem shouldn't be forgotten. Insomnia, anxiety, phobia, and suicide could happen. Psychiatric patients might develop new psychiatric disorders during the COVID-19 pandemic. Understanding psychoneuroimmunology aspects will be useful in decreasing mental health problems during the COVID-19 pandemic.

REFERENCES

1. Susilo A, Rumende CM, Witoyo CM, Santoso WD, Yulianti M, Kurniawan H, *et al.* Coronavirus Disease 2019 : Tinjauan Literatur Terkini Coronavirus Disease 2019 : Review of Current Literatures. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2020;7(1):4567.
2. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020, www.who.int. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/>

- who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020 (Accessed: 3 June 2020).
3. Worldometer. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus> (Accessed: 23 June 2020).
4. Kawal COVID-19. Kawal informasi seputar COVID-19 secara tepat dan akurat. Available at <https://kawalcovid.id/>. (Accessed 23 Juni 2020).
5. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *Journal of Korean medical science*. 2020;35(18):e174. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e174.
6. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.027.
7. Rogers, J.P., Chesney, E., Oliver, D., Pollak, T.A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., *et al.* Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*. 2020:1–17. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.
8. Arpacı, I., Karataş, K., Baloglu, M. The development and initial tests for the psychometric properties of the COVID-19 Phobia Scale (C19P-S). *Personality and Individual Differences*. 2020;164:110108. doi: 10.1016/j.paid.2020.110108.
9. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, *et al.* Neurological manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
10. Holmes EA, O'Connor RC, Perry VH, Tracey I, Wessely S, Arseneault L, *et al.* Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *Lancet Psychiatry*. 2020. Published Online April 15. doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30168-1.
11. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, *et al.* Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(4):424–432. doi: 10.1002/jmv.25685.
12. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clinical Immunology*. 2020;215:108448. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448>.
13. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus*. 2020. doi: 10.7759/cureus.7352.
14. Montalvan V, Lee J, Bueso T, DeToledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2020. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105921.
15. Yang Y, Shen C, Li J, Yuan J, Yang M, Wang F, *et al.* Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *medRxiv* 2019. 2020.03.02.20029975. <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20029975>.
16. Hopkins C, Kumar N. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection: joint statement from the British Rhinological Society and ENT-UK. 2020. Available at: www.entuk.org.
17. Xydakis MS, Dehgani-Mobaraki P, Holbrook EH, Geisthoff UW, Bauer C, Hautefort C, *et al.* Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 3099(20):30293. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30293-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30293-0).
18. Marinossi A, Landis BN, Calmy A. Possible link between anosmia and COVID-19: sniffing out the truth. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020. doi: 10.1007/s00405-020-05966-0.
19. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, *et al.* A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Neuropsychiatric sequelae of COVID-19*. *Infect. Dis.* 2020;94:55–58. doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062.
20. Duong L, Xu P, Lu A. Meningoencephalitis without Respiratory Failure in a Young Female Patient with COVID-19 Infection in Downtown Los Angeles, Early April 2020. *Brain Behav. Immun.* 2020; S0889-1591(20)30509-2. doi:10.1016/j.bbi.2020.04.024.
21. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav. Immun.* 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.017.
22. Benussi A, Pilotto A, Premi E, Libril I, Giunta M, Agosti C, *et al.* Clinical features and outcomes of inpatients with neurological disease and COVID-19. *Medrxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.04.28.20082735.
23. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chemical Neuroscience*. 2020. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
24. Yin R, Feng W, Wang T, Chen G, Wu T. Concomitant neurological symptoms observed in a patient diagnosed with coronavirus disease 2019. *Journal of Medical Virology*. 2020. doi: 10.1002/jmv.25888.
25. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, McIntyre RS, *et al.* A Longitudinal Study on the Mental Health of General Population during the COVID-19 Epidemic in China. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.028.
26. Shalev D, Shapiro PA. Epidemic psychiatry: The opportunities and challenges of COVID-19. *General Hospital Psychiatry*. 2020;64:68–71. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2020.03.009.
27. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective'. *European Respiratory Journal*. 2020;55(4). doi: 10.1183/13993003.00607-2020.
28. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2020;38(1):19. doi: 10.12932/AP-200220-0772.



Review Article

Dasamuka Covid-19

Flora Ramona Sigit Prakoeswa

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta
Program Doktorat Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.457>

Diajukan: 24 Juni 2020
Diterima: 13 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:
Fakultas Kedokteran
Universitas Muhammadiyah
Surakarta

Korespondensi Penulis:
Flora Ramona Sigit Prakoeswa
Jl. Ahmad Yani, Gonilan,
Kartasura, Sukoharjo,
Jawa Tengah, 57169,
Indonesia

E-mail:
floras3ramona@gmail.com

Pandemi COVID-19 telah menjadi salah satu masalah kesehatan utama di dunia. Penyakit yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 ini menular dengan cepat via droplet. Kegagalan mengenali gejala awal COVID-19 berperan dalam terlambatnya melakukan isolasi penderita untuk mencegah penularan dan pemberian penanganan dini untuk menghambat komplikasi. Manifestasi klinis penyakit tidak hanya terbatas pada gangguan pernapasan. Laporan kasus dan studi terbaru dari berbagai tempat telah melaporkan keterlibatan sistem organ lain dalam penyakit COVID-19, seperti gastrointestinal dan integumen. Kemampuan sistem imunitas tubuh yang adekuat di fase awal infeksi menjadi salah satu faktor penentu prognosis bagi penderita COVID-19. Artikel *review* ini bertujuan untuk mengkaji literatur yang membahas patogenesis, manifestasi klinis, dan karakteristik COVID-19 pada berbagai sistem organ. Pemahaman mengenai karakteristik, patogenesis, dan identifikasi gejala awal dapat membantu meminimalisir transmisi dan komplikasi dari COVID-19.

Kata kunci : COVID-19, SARS-CoV-2, Gejala, Tanda, Variasi

A thousand faces of Covid-19

Abstract

The COVID-19 pandemic has become one of the major health problems in the World. COVID-19 caused by SARS-CoV-2 transmitted quickly via droplets. Failure in recognizing the early symptoms of COVID-19 play roles in the delay of patients isolation to prevent transmission and early treatment to avoid severe complications. Clinical manifestations of the disease are not only limited to respiratory disorders. Case reports and recent studies from various places reported the involvement of other organ systems in COVID-19 disease, such as gastrointestinal and integumentary. The adequate ability of the body's immune system in the initial phase of infection is one of the determinants of prognosis for people with COVID-19. This review article aims to examine the various COVID-19 pathogenesis, clinical manifestation, and characteristic in multiple organ system. Further understanding of COVID-19 characteristics, pathogenesis, and early symptoms identification can help minimize the complications of COVID-19.

Keywords : COVID-19, SARS-CoV-2, Symptoms, Signs, Variation

PENDAHULUAN

Saat ini dunia tengah mengalami bencana dalam bidang kesehatan disebabkan karena pandemik COVID-19 yang ditetapkan oleh *World Health Organization* (WHO) pada bulan Maret 2020. COVID-19 merupakan infeksi virus yang utamanya menyerang saluran pernafasan manusia, disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-Cov-2). Infeksi virus ini menyerang hampir seluruh negara di dunia, termasuk Indonesia. Hal ini selaras dengan total jumlah kasus dan kematian yang amat tinggi di seluruh dunia.¹

Pandemi ini bermula pada akhir Desember 2019, ketika sebuah kasus pneumonia tidak dikenal dilaporkan di Wuhan, Provinsi Hubei, Republik Rakyat China (RRC). Karakteristik klinisnya sangat mirip dengan pneumonia. Para ahli menganalisis kejadian penyakit ini dan menyatakan bahwa pneumonia yang kemudian dikenal sebagai *Novel Coronavirus Pneumonia* (NCP).² Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) secara resmi menamai penyakit itu 'COVID-19'. Sementara virusnya bernama '*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*' (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 adalah anggota famili *Coronaviridae* dan ordo *Nidovirales*. Virus ini termasuk keluarga β -coronavirus, kelas besar virus yang lazim di alam.²

Virus corona SARS-CoV-2 yang menjadi penyebab COVID-19 disebut sebagai penyamar yang ulung dan penyakit seribu wajah (dasamuka). Pada mulanya gejalanya dianggap menyerupai flu, tapi tidak selalu spesifik seperti flu. Virus ini menimbulkan reaksi tubuh yang berbeda-beda pada setiap orang.³ Sebagian orang merasakan keluhan atau gejala yang sangat berat atau kritis, berat, sedang, ringan, dan bahkan tidak ada juga yang tidak mengalami gejala sama sekali. Dikatakan penyakit seribu wajah (dasamuka), karena gejala yang beragam dan muncul dari berbagai organ tubuh. COVID-19 sejauh ini diketahui tidak hanya menginfeksi saluran pernafasan, tetapi hampir semua anggota tubuh yang memiliki *reseptor angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2)

dapat terinfeksi virus SARS-CoV-2. Seperti telah diketahui, ACE2 diekspresikan pada berbagai lokasi antara lain adalah pada mukosa oral dan nasal nasofaring, paru lambung, usus halus, usus besar, limfe, timus, sumsum tulang, limpa, hati, ginjal, otak, sel epitel (paru, alveolar paru, usus halus), selotot polos, sel enterosit usus halus, sel endotel arteri vena, dan kulit.⁴

Terdapat beragam gejala atau keluhan pada organ lainnya selain saluran pernapasan yang sudah banyak dilaporkan oleh pasien positif COVID-19 dari seluruh dunia. Beberapa orang timbul gejala seperti diare, bahkan sampai orang tersebut mengalami diare berlebihan. Ternyata pasien tersebut terinfeksi virus SARS-CoV-2. Gejala diare yang timbul sebagai bentuk reaksi infeksi COVID-19 ini menandakan gangguan pada pencernaan.⁵ Keterlibatan neurologis seperti pada selaput radang otak atau meningitis juga dapat terjadi.⁶

KARAKTERISTIK SARS-COV-2 : VIRUS PENYEBAB COVID-19

Virologi Umum

Coronavirus adalah virus yang memiliki RNA untai tunggal dengan diameter 80-120 nm. Coronavirus mengenali reseptor yang sesuai pada sel target melalui protein S pada permukaannya; lalu masuk ke sel dan menyebabkan infeksi. Analisis model struktur menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor ACE2 dengan daya ikat lebih dari 10 kali lipat daripada SARS-CoV, pada tingkat di atas ambang batas yang diperlukan untuk infeksi virus.⁷

Untuk diagnosis COVID-19, WHO merekomendasikan pengumpulan spesimen dari saluran pernapasan atas dan bawah. Spesimen ini kemudian diperiksa menggunakan reaksi rantai polimerase (PCR) untuk RNA virus. Disarankan untuk mengulang tes guna keperluan verifikasi ulang jika hasil tes positif tercapai. Kecurigaan klinis yang kuat dengan tes negatif juga perlu pengujian berulang.⁸

Terdapat 3 faktor yang berperan dalam penyebaran virus, yaitu sumber infeksi, jalur penularan dan kerentanan inang. Analisis genom dari sekuens SARS-CoV-2 mengungkapkan bahwa tingkat pengenalan sekuens genom lengkap dari SARS-CoV dan SARS coronavirus kelelawar (SARSr-CoV-RaTG13) adalah masing-masing 79,5% dan 96%. Ini menyiratkan bahwa SARS-CoV-2 mungkin berasal dari kelelawar.⁹ Kelelawar dianggap sebagai inang alami SARS-CoV-2, sementara trenggiling dan ular dianggap sebagai inang perantara. Sebuah studi menyebutkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 mungkin disebabkan oleh ular,¹⁰ tetapi sebuah penelitian kemudian tidak menemukan bukti bahwa ular adalah inang dari SARS-CoV-2.¹¹

Sebuah studi dari *Wuhan Institute of Virology* menunjukkan 96,2% kesamaan dalam urutan gen antara SARS-CoV-2 dan kelelawar koronavirus menggunakan teknologi pemilihan.¹² Ini menyiratkan bahwa kelelawar adalah sumber potensial SARS-CoV-2. Xu *et al.* (2020) menunjukkan 99% kesamaan antara SARS-CoV-2 yang diisolasi dari trenggiling dan strain virus yang saat ini menginfeksi manusia. Selain itu, trenggiling adalah inang perantara potensial SARS-CoV-2. Meskipun tidak ada penelitian hingga saat ini yang sepenuhnya menjelaskan potensi inang alami dan inang perantara SARS-CoV-2, bukti yang cukup menunjukkan bahwa virus ini mungkin bersumber dari hewan liar.¹³

Kebenaran tentang Pasar Grosir Makanan Laut Huanan dalam menyebarkan penyakit masih tidak jelas. Banyak kasus COVID-19 awal terkait dengan pasar ini menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 ditransmisikan dari hewan ke manusia.¹⁴ Sebuah studi genomik telah memberikan bukti bahwa virus itu diperkenalkan dari lokasi lain yang belum diketahui, ke pasar di mana ia menyebar lebih cepat, walaupun penularan dari manusia ke manusia mungkin telah terjadi di tingkat pertama.¹⁴ Kelompok anggota keluarga yang terinfeksi dan pekerja medis telah mengkonfirmasi adanya penularan dari orang ke orang.¹⁵ Setelah 1 Januari, kurang dari 10% pasien memiliki paparan dari pasar dan lebih dari 70% pasien tidak memiliki paparan ke pasar.¹⁶ Penularan dari orang ke orang diduga terjadi di antara kontak dekat terutama melalui droplet yang dihasilkan ketika orang yang terinfeksi batuk atau bersin.

Transmisi dan Epidemiologi SARS-COV-2

Droplet dan kontak yang dekat adalah rute penyebaran SARS-CoV-2 yang paling umum, dan transmisi aerosol mungkin dapat berperan sebagai rute penyebaran lain pada berbagai kasus khusus. Selain itu, para peneliti telah mendeteksi SARS-CoV-2 dalam sampel tinja, saluran pencernaan, air ludah dan urin. Bukti bio informatika menunjukkan bahwa saluran pencernaan dapat merupakan rute infeksi SARS-CoV-2.¹⁷ RNA SARS-CoV-2 telah terdeteksi secara konsisten dalam jaringan

pencernaan dari pasien dengan COVID-19.¹⁸ Selain itu, SARS-CoV-2 terdeteksi pada air mata dan sekresi selaput lendir mata pasien dengan COVID-19.¹⁹

Sebuah laporan investigasi epidemiologis melaporkan bahwa populasi paling rentan terhadap SARS-CoV-2 adalah orang lanjut usia (umur rata-rata saat meninggal 75 tahun) dan sebagian besar pasien yang meninggal memiliki komorbiditas atau riwayat operasi sebelum mendapatkan perawatan COVID-19 di rumah sakit.²⁰ Selain itu, berdasarkan manifestasi klinis dari 1099 pasien dengan COVID-19, periode rata-rata inkubasi adalah 3 hari (berkisar antara 0-24 hari) dan waktu median dari onset timbulnya gejala hingga timbul kematian adalah 14 hari. Kondisi yang merupakan komorbiditas COVID-19 meliputi wanita hamil, bayi baru lahir, orang tua. Adapun, pasien dengan penyakit sistemik lain seperti diabetes mellitus, hipertensi, dan penyakit jantung pembuluh darah cenderung mengalami manifestasi klinis yang lebih parah dan sering memerlukan ruang perawatan intensif.²⁰ Kejadian infeksi SARS-CoV-2 terlihat paling sering pada pasien pria dewasa dengan umur rata-rata pasien adalah antara 34-59 tahun.²¹ Mirip dengan virus lain, SARS-CoV-2 memiliki banyak inang alami, inang perantara dan inang akhir. Hal tersebut menimbulkan tantangan besar untuk pencegahan dan pengobatan infeksi virus. Dibandingkan dengan *Severe Acute Respiratory Syndrome* dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronaviruses* (masing-masing SARS-CoV dan MERS-CoV), SARS-CoV-2 memiliki kemampuan penyebaran penyakit dan infektivitas yang tinggi serta tingkat kematian yang rendah.²²

MANIFESTASI KLINIS

COVID-19 menunjukkan berbagai spektrum klinis dari pasien tanpa gejala hingga syok septik, kegagalan fungsi berbagai organ tubuh, dan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS); keadaan hipoksemia akut disertai edema paru non kardiogenik dan penurunan kepatuhan paru-paru yang dapat disebabkan trauma, pneumonia, sepsis dan aspirasi.²³ Gejala COVID-19 yang paling umum adalah demam (87,9%), batuk (67,7%) dan kelelahan (38,1%), juga diare (3,7%) dan muntah (50%) merupakan gejala yang jarang terjadi. Waktu berkembang menjadi sindrom gangguan pernapasan akut hanya 9 hari di antara kasus awal. Selain itu, kasus yang parah rentan terhadap berbagai komplikasi, termasuk sindrom gangguan pernapasan akut, cedera jantung akut dan infeksi sekunder.⁹ Sudah ada beberapa bukti bahwa COVID-19 dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan dan organ selain paru-paru.

Gejala klinis utama dari COVID-19 adalah pneumonia. Manifestasi klinis COVID-19 termasuk peningkatan suhu badan (demam), penurunan kadar limfosit dan peningkatan enzim *lactate dehydrogenase* (LDH), batuk dan nafas pendek. Pasien COVID-19

dengan sepsis dianggap yang paling kritis dari mereka semua. Kerusakan pada berbagai organ tubuh disebabkan oleh respons inang yang tidak teratur terhadap infeksi. Manifestasi disfungsi organ dapat meliputi dispnea (gangguan pernapasan) berat, berkurangnya produksi urin, takikardia, hipotensi, ekstremitas dingin, saturasi oksigen rendah, terbentuknya kreatin kulit dan perubahan status mental. Selain itu, timbul pula kondisi bibir atau wajah sianosis (kebiru-biruan) akibat penurunan saturasi oksigen, anoreksia, rongga hidung dipenuhi oleh cairan lendir, gangguan pada indera pengecap (ageusia), serta ketidakmampuan menghidu (anosmia).²⁴ Anosmia dan age usia telah menjadi salah satu gejala penting dalam diagnosis awal COVID-19, terutama dalam fase dini dari infeksi. Penelitian oleh Lee *et al* (2020), menunjukkan anosmia dan age usia banyak ditemukan pada pasien asimtomatik atau dengan gejala minimal, usia muda, dan berjenis kelamin perempuan.²⁵ Hal ini dapat terjadi akibat kerusakan epitelol faktori oleh virus.

Pada rumah sakit, sebuah penelitian yang melibatkan 138 pasien COVID-19 menyatakan bahwa *intra-hospital transmission of SARS-CoV-2* terjadi pada 41% pasien.²⁴ Selain itu, penelitian lain pada 425 pasien menemukan bahwa proporsi kasus pada petugas kesehatan secara bertahap meningkat seiring waktu.²⁰ Kasus-kasus ini kemungkinan mencerminkan paparan pada konsentrasi virus yang lebih tinggi dan kontak dalam jarak dekat meningkatkan potensi keparahan.

Orang-orang yang memiliki penyakit penyerta/penyakit kronis lebih rentan terhadap infeksi virus SARS-CoV-2. Proporsi tertinggi dari kasus parah terjadi pada orang dewasa dengan umur lebih dari 60 tahun dan pada mereka dengan kondisi dasar tertentu, seperti penyakit jantung pembuluh darah, stroke dan diabetes.²⁴ Manifestasi yang parah mungkin juga terkait dengan koinfeksi bakteri dan jamur. Lebih sedikit kasus COVID-19 telah dilaporkan pada anak-anak kurang dari 15 tahun. Dalam sebuah penelitian yang diterbitkan pada 29 Januari terhadap 425 pasien COVID-19 di Wuhan, disebutkan bahwa tidak ada kasus pada anak di bawah 15 tahun.²⁶ Namun, 28 pasien anak telah dilaporkan pada Januari 2020. Gambaran klinis pasien anak yang terinfeksi bervariasi, tetapi sebagian besar memiliki gejala ringan tanpa demam atau pneumonia dan memiliki ramalan perjalanan penyakit yang baik.²⁷ Studi lain menemukan bahwa meskipun seorang anak memiliki kekecenderungan paru-paru berdasarkan hasil x-ray, pasien tidak menunjukkan gejala.²² Singkatnya, anak-anak mungkin lebih kecil kemungkinannya terinfeksi atau, jika terinfeksi, manifestasi saat ini lebih ringan daripada orang dewasa.

Ketika menginfeksi inang baru, SARS-CoV-2 harus dapat menghambat sinyal imun *host*. Namun, belum diketahui secara pasti bagaimana SARS-CoV-2 berhasil menghindari respon imun dan menyebabkan

terjadinya penyakit. COVID-19 dan SARS memiliki fitur klinis yang serupa, SARS-CoV-2 mungkin memiliki mekanisme patogenesis yang sama dengan SARS-CoV. Respons sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi virus dengan memediasi peradangan dan aktivitas antivirus seluler sangat penting untuk replikasi dan diseminasi inhibitor. Namun, respons imun yang berlebihan bersama-sama dengan efeklitik virus pada sel inang akan menyebabkan patogenesis. Beberapa pasien berkembang dengan cepat dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan syok septik, yang akhirnya diikuti oleh kegagalan organ multipel dan sekitar 10% pasien telah meninggal. Perkembangan ARDS dan kerusakan paru-paru pada COVID-19 adalah indikasi lebih lanjut bahwa ACE2 mungkin menjadi rute masuk untuk SARS-CoV-2 karena ACE2 dikenal berada pada sel-sel bersilia dari epitel saluran napas dan alveolar tipe II (sel paru yang mensintesis surfaktan) pada manusia. Hasil ini menjelaskan kemampuan transmisi SARS-CoV-2 yang lebih cepat pada manusia dibandingkan dengan SARS-CoV dan jumlah kasus COVID-19 yang dikonfirmasi lebih tinggi dibandingkan dengan infeksi SARS-CoV.²

Temuan menarik lainnya, seperti yang dijelaskan sebelumnya, adalah bahwa SARS-CoV-2 telah terbukti lebih cenderung menginfeksi laki-laki dewasa yang lebih tua dengan kasus yang jarang dilaporkan pada anak-anak. Kecenderungan yang sama diamati pada model primata SARS-CoV dimana virus ditemukan lebih mungkin menginfeksi *Cynomolgus macaque* berusia daripada orang dewasa muda. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi faktor virulensi dan gen inang SARS-CoV-2 yang memungkinkan virus untuk melintasi penghalang spesifik spesies dan penyakit kausal pada manusia.²⁸

MANIFESTASI KLINIS EKSTRA PULMONAL

COVID-19 merupakan penyakit yang terutama menyerang sistem pernapasan dan manifestasi pulmonal adalah manifestasi utama dari penyakit ini. Meskipun demikian, infeksi SARS-CoV2 tidaklah terbatas pada sistem pernapasan dan berbagai organ lain juga dapat ikut terlibat.²⁹ Keterlibatan sistemik yang terjadi pada COVID-19 ini diduga karena ACE2 yang menjadi reseptor masuknya virus ke dalam sel terdapat pada berbagai sel di berbagai organ, tidak hanya terbatas pada saluran pernapasan.³⁰ Keterlibatan berbagai organ tersebut menyebabkan manifestasi ekstra pulmonal seperti yang tertera pada tabel 1.

Manifestasi pada Kulit

Berdasarkan penelitian kohort di Spanyol, dilaporkan beberapa pasien COVID-19 yang memiliki beberapa ujud kelainan kulit, terutama pada bagian jari kaki, telapak kaki, jari tangan dan atau tumit.³⁹ Sekitar 20 persen pasien rumah sakit di Italia mengalami kelainan kulit seperti

TABEL 1
Manifestasi Klinis Ekstrapulmonal pada COVID-19

Penulis	Jumlah Pasien Keseluruhan	Median Usia (Range) dalam Tahun	Jumlah (%), Manifestasi Klinis
Keterlibatan Kulit			
Matar <i>et al</i> ³¹	480	48 (15–98)	337 (70%), dengan ujud kelainan berupa: 80 (17%) vesicular; 169 (36%) makulopapula; 76 (14%) urtika; 12 (3%) purpura
Keterlibatan Gastrointestinal dan Hepatobilier			
Guan <i>et al</i> ³²	1099	47 (35–38)	55 (5,0%) mual atau muntah; 42 (3,8%) diare
Chen <i>et al</i> ⁹	99	55 (21–82)	43 (43%) gangguan fungsi hati
Keterlibatan Sistem Saraf			
Wang <i>et al</i> ²⁴	138	56 (42–68)	13 Pusing (9%); 9 (7%) nyeri kepala
Mao <i>et al</i> ³³	214	52,7 (standar deviasi 15,5)	78 (36,4%), dengan kelainan berupa: 36 (16,8%) pusing; 28 (13,1%) nyeri kepala; 12 (5,6%) gangguan gustatori; 11 (5,1%) gangguan olfaktori
Keterlibatan Ginjal			
Guan <i>et al</i> ³²	752	47 (35–58)	12 (1,6%) kreatinin serum ≥ 133 $\mu\text{mol/liter}$ (rujukan: 60–110 $\mu\text{mol/liter}$)
Cheng <i>et al</i> ³⁴	701	63 (50–71)	36 (5%) <i>acute kidney injury</i>
Keterlibatan Jantung			
Wang <i>et al</i> ²⁴	138	56 (42–68)	10 (7,2%) <i>acute cardiac injury</i> ; 23 (16,7%) aritmia
Zhang <i>et al</i> ³⁵	221	55 (39–66,5)	22 (10,9%) aritmia
Keterlibatan Hematologi dan Imunologi			
Zhang <i>et al</i> ³⁶	140	57 (25–87)	104 (75,4%) limfositopeni; 73 (52,9%) eosinopeni
Cui <i>et al</i> ³⁷	81	60 (standar deviasi 14,1)	20 (25%) thrombosis vena dalam
Keterlibatan Sistem Endokrin			
Li <i>et al</i> ³⁸	658	47 (38–70)	42 (6.8%) ketosis

bercak kemerahan, bidur yang meluas dan ujud kelainan kulit yang mirip seperti cacar air.³⁹ Sementara di Thailand, ujud kelainan kulit yang ditemukan berupa bercak kemerahan dengan gejala umum demam disertai jumlah trombosit rendah sehingga pada diagnosis awal dianggap sebagai Demam Berdarah Dengue.⁴⁰ Berdasarkan penelitian di New York, manifestasi kulit yang ditemukan pada pasien COVID-19 yaitu bercak merah tanpa disertai rasa gatal serta bercak kemerahan

menyerupai campak yang tidak terasa gatal, didapatkan di badan dan tangan-kaki, namun tidak didapatkan di wajah.⁴¹

Berdasarkan berbagai laporan kasus yang didapatkan dari berbagai negara, gejala pasien COVID-19 yang mengalami ujud klinis kulit dapat dikelompokkan pada lima pola klinis utama berikut.

1. Benjolan berwarna kemerahan yang biasanya terjadi akibat terpapar suhu sangat dingin yang menyerang

- tangan dan kaki (19% dari kasus).
2. Lepuh kulit dengan diameter kurang dari 0,5 cm, yang bisa menyebar dan bertambah besar (9% kasus).
3. Biduran (19% kasus).
4. Bercak dan benjolan kulit yang diameternya berukuran kurang dari 0,5 cm (47% kasus). Beberapa dari mereka menunjukkan distribusi perifollicular.
5. Bercak keunguan (6% kasus).

Adapun, kurangnya tes dan jumlah kasus COVID-19 yang bermanifestasi klinis kulit menyebabkan peneliti tidak dapat menentukan hubungan antara tipe lesi tersebut dengan kasus COVID-19. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kondisi kurangnya aliran darah tersebut merupakan komplikasi dari influenza, yang dikaitkan sebagai mekanisme imunologi.³⁹

Pada pasien penyakit kulit seperti penyakit inflamasi dan autoimun (psoriasis, penyakit bulosa, morbus Hansen dan lain sebagainya membutuhkan terapi immunosupresan (KS sistemik, *steroid-sparing agents*, & agen biologis) dalam proses perawatannya. Namun, terapi ini diketahui meningkatkan risiko dan keparahan infeksi COVID-19. Direkomendasikan untuk menunda atau menghentikan agen immunosupresan pada psoriasis yang terinfeksi COVID 19.⁴² Lebowh *et al.* (2020) menyatakan bahwa tidak semua agen biologis untuk psoriasis meningkatkan risiko infeksi. Obat yang menurunkan daya tahan tubuh / immunosupresan klasik lebih beresiko menyebabkan *cytokine storm* dibandingkan dengan obat yang bersifat meningkatkan daya tahan tubuh / immunomodulator / agen biologik.⁴³

Manifestasi pada Gastrointestinal dan Hepatobilier

Manifestasi hepato-gastrointestinal seperti diare, mual, muntah, dan peningkatan enzim transaminase, juga sering terjadi pada pasien COVID-19 dengan atau tanpa manifestasi sistem respirasi.^{24,44} Sekitar 3% pasien datang dengan keluhan gastrointestinal tanpa keluhan respirasi dan 47% memiliki baik manifestasi sistem respirasi dan sistem gastrointestinal.⁴⁵ Mual dan muntah terjadi pada 5% pasien sedangkan diare dapat ditemukan pada 4% kasus.⁴⁶ Adanya manifestasi gastrointestinal juga berhubungan dengan peningkatan durasi perawatan dan perburukan pasien.⁴⁷ Peningkatan enzim transaminase ditemukan pada 38,8–50,7% pasien.^{48,49} Analisis 82 pasien meninggal di Wuhan China menunjukkan 78% pasien mengalami kerusakan hepar yang signifikan dengan peningkatan AST dan ALT berhubungan dengan durasi perkembangan penyakit dari diagnosis hingga kematian.⁵⁰

Virus SARS-CoV-2 diketahui memiliki keterikatan erat dengan reseptor ACE-2. Reseptor ACE-2 ini banyak terdapat pada sel epitel di hepar dan sel glandular di epitel usus dan gaster sehingga dalam proses infeksi, virus ini dapat secara langsung merusak ahepar dan

mempengaruhi kerja dari sel epitel usus.⁵¹ Kerusakan pada epitel usus ini menyebabkan malabsorpsi sehingga muncul manifestasi mual, muntah dan diare.^{52,53} Mekanisme lain yang dapat terjadi adalah respon inflamasi sistemik yang terjadi pada pasien COVID-19. COVID-19 dapat berkembang menjadi kondisi *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) dimana badai sitokin dapat secara langsung menyebabkan kerusakan pada epitel usus.^{45,54} Pada hepar, kerusakan langsung yang disebabkan oleh virus juga dapat diperparah dengan *Antibody Dependent Enhancement of Infection* (ADE) dimana interaksi antibodi spesifik virus dengan reseptor Fc (FcR) malah justru meningkatkan kemampuan virus memasuki granulosit, monosit, dan makrofag.⁵⁵

Manifestasi pada Sistem Saraf

Salah satu manifestasi extra pulmonal yang paling sering dirasakan pasien COVID-19 adalah manifestasi klinis saraf. Pasien COVID-19 menunjukkan berbagai keterlibatan saraf seperti pusing, nyeri kepala, gangguan penciuman, gangguan pengecap, penurunan kesadaran, kejang, hingga stroke.^{9,24,33,56–59} Gangguan pengecap ditemukan pada 43,93–88% pasien.^{60,61} Gangguan indra penciuman ditemukan dalam berbagai derajat pada pasien COVID-19, dengan 20,4% merasakan hyposmia dan 33,9–79,6% merasakan anosmia.^{61,62} Gangguan pengecap dan penciuman ini berhubungan satu sama lain dan lebih sering muncul pada fase awal penyakit sehingga bisa menjadi dasar kecurigaan dini keterlibatan sistem saraf.⁶¹ Stroke iskemik terjadi pada 0,9–5,7% pasien COVID-19 sedangkan stroke hemoragik lebih jarang ditemukan pada 0,5% pasien.^{33,63,64} Jenis stroke iskemik yang paling sering diderita pasien COVID-19 adalah stroke kriptogenik (65,6%) kemudian diikuti stroke emboli (34,4%).⁶³ Pasien dengan komorbiditas seperti hipertensi, diabetes, dan riwayat penyakit kardiovaskular lainnya memiliki risiko komplikasi COVID-19 cerebrovaskular lebih tinggi.^{64,65}

Keterlibatan sistem saraf pada pasien COVID-19 tidak dapat dihindarkan dari karakteristik virus tersebut yang menggunakan sistem pernafasan sebagai port d' entry. Sesuai dengan tingginya prevalensi anosmia, SARS-CoV-2 diduga dapat secara langsung menyerang bulbus olfaktorius dalam proses menginfeksi tubuh.⁶⁶ Virus ini juga telah terbukti dapat mengganggu keseimbangan sistem koagulasi sehingga meningkatkan risiko kejadian tromboemboli pada kejadian stroke iskemik dalam konteks sistem saraf.^{67,68} Gangguan saraf pada pasien COVID-19 juga dapat dimediasi oleh keadaan inflamasi sistemik yang timbul pada COVID-19. Peningkatan sitokin dapat menginduksi sel-sel mikroglia di sistem saraf pusat untuk mengeluarkan sitokin proinflamasi yang mengganggu kerja dan ketahanan sistem saraf.⁶⁹

Manifestasi pada Ginjal

COVID-19 juga dilaporkan dapat menyebabkan manifestasi klinis pada renal seperti *Acute Kidney Injury* (AKI), proteinuria, hematuria, albuminuria, gangguan keseimbangan elektrolit, dan gangguan keseimbangan asam basa.^{34,70-72} AKI terjadi pada sekitar 23-25% pasien dan komplikasi ini meningkat tajam pada pasien kritis hingga mencapai 36,6-78%.^{56,70,73,74} Pasien dengan AKI menunjukkan kerusakan organ multiple yang lebih tinggi dan meningkatkan mortalitas pasien.⁷⁵ Adanya proteinuria dan hematuria juga berhubungan dengan peningkatan *hazard ratio* kematian dalam perawatan pasien Covid-19.³⁴ Manifestasi renal diperparah dengan adanya penyakit komorbid seperti riwayat penyakit ginjal sebelumnya, pasien transplantasi ginjal, penyakit kardiovaskular, dan diabetes.^{76,77} Sekitar 14,3% pasien COVID-19 harus menerima *Renal Replacement Therapy* (RRT) karena komplikasi renal terkait COVID-19.⁷⁴

Komplikasi renal pada pasien COVID-19 dapat disebabkan oleh berbagai faktor. Kerusakan renal dapat disebabkan oleh efek langsung dari patogenesis virus SARS-CoV-2 itu sendiri.⁷⁸ Selain itu, inflamasi sistemik yang terjadi pada pasien COVID-19 dapat menyebabkan badai sitokin yang kemudian mengganggu fisiologi ginjal dan keseimbangan kerja sistem RAAS ginjal.^{79,80} Mekanisme lain yang mungkin dapat berperan pada manifestasi renal pasien COVID-19 adalah efek tidak langsung dari manajemen proteksi paru-paru. Pada pasien COVID-19, klinisi sering membatasi jumlah cairan yang diberikan pada pasien COVID-19 untuk mencegah komplikasi pernafasan, namun secara tidak langsung metode ini dapat menurunkan laju filtrasi glomerulus dan menyebabkan AKI.⁵⁶

Manifestasi pada Jantung

Terdapatnya kondisi komorbiditas penyakit kardiovaskular pada pasien COVID-19 dikaitkan dengan risiko penyakit yang lebih berat.^{2,81} Selain itu, data dari berbagai studi juga menunjukkan bahwa COVID-19 dapat menyebabkan komplikasi kardiovaskular seperti aritmia dan *acute cardiac injury*.^{24,35} Aritmia yang dikaitkan dengan COVID-19 meliputi fibrilasi atrium, *heart block*, dan aritmia ventrikel; kondisi tersebut terjadi pada 16,7% pasien yang dirawat di rumah sakit dan pada 44% pasien yang mendapatkan perawatan ruang intensif di China.²⁴ Selain itu, kelompok pasien dengan *acute cardiac injury* mengalami angka mortalitas yang lebih tinggi. Derajat peningkatan kadar troponin pada pasien menunjukkan keterkaitan dengan keparahan penyakit dan prognosis yang lebih buruk.⁸²

Patofisiologi yang terlibat pada manifestasi kardiovaskular diduga merupakan kombinasi dari berbagai aspek. SARS-Cov-2 ditemukan di jaringan *myocardium* pada beberapa otopsi; adapun, hasil pemeriksaan patologis pada pasien lain juga menunjukkan *infiltrate* sel-sel radang tanpa adanya

SARS-CoV-2 di jaringan *myocardium*.²⁹ Mekanisme pertama yang diduga terlibat adalah kerusakan langsung pada jaringan jantung oleh virus. Hal ini diperantarai oleh ACE2 yang diekspresikan dalam konsentrasi tinggi pada jaringan jantung.⁸³ Mekanisme lain yang terlibat adalah kondisi inflamasi yang menyebabkan terjadinya hiperpermeabilitas dan spasme yang kemudian menimbulkan kerusakan mikrovaskular. Selain itu, inflamasi sistemik yang terjadi pada COVID-19 juga dapat berperan dalam kerusakan jaringan *myocardium*.^{83,84}

Manifestasi Hematologi dan Imunologi

Infeksi SARS-CoV-2 merupakan infeksi sistemik yang secara signifikan mempengaruhi hematopoiesis dan respons imun pasien.^{85,86} Limfopenia terjadi pada 75% pasien yang seringkali disertai dengan eosinopenia.³⁶ Peningkatan produksi secara drastis dari sitokin proinflamasi seperti *interleukin-6* (IL-6) diduga berperan dalam mekanisme terjadinya limfopenia pada COVID-19.⁸⁷ Kondisi tersebut merupakan tanda dari terganggunya imunitas seluler yang memiliki keterkaitan dengan derajat keparahan penyakit dan prognosis pasien.^{2,86,88} Selain itu, hipereaktivitas sistem imun dan peningkatan sitokin proinflamasi dapat menimbulkan “badai sitokin” yang bersama dengan hipoksemia dapat menyebabkan terjadinya gangguan perfusi dan kegagalan organ.³⁰

Gangguan *thrombosis* juga dilaporkan terjadi pada COVID-19. *Thrombosis vena* dalam dilaporkan terjadi pada 25% pasien.³⁷ Beberapa studi juga melaporkan kejadian *thromboemboli* pada 17% pasien meskipun pasien-pasien tersebut telah mendapatkan profilaksis antikoagulan.^{89,90} Disfungsi endotel dan disregulasi sistem imun diduga terlibat dalam mekanisme timbulnya *thrombosis*.⁸⁵ Sel endotel mengekspresikan ACE2 pada permukaan sel, sehingga menyebabkan terjadinya infeksi dan inflamasi pada sel-sel tersebut. Selanjutnya, kerusakan dan aktivasi sel endotel bersama dengan kondisi inflamasi akan membentuk suatu kondisi *prothrombosis*.²⁹

Manifestasi Sistem Endokrin

Pasien dengan kondisi komorbid diabetes mellitus memiliki risiko untuk mengalami SARS-CoV-2 yang lebih parah. Sebuah studi yang dilakukan oleh *Chinese Centre for Disease Control and Prevention* melaporkan peningkatan mortalitas pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas berupa diabetes mellitus. Diantara 44.672 kasus yang terkonfirmasi positif COVID-19, angka mortalitas secara keseluruhan adalah 2,3% (1.023 pasien); pada pasien dengan komorbiditas diabetes, angka mortalitas mencapai 7,3%.⁹¹ Adapun, pasien COVID-19 yang tidak memiliki riwayat diabetes mellitus juga menunjukkan abnormalitas metabolisme glukosa, seperti hiperglikemia dan ketosis. Pada studi yang

dilakukan oleh Li *et al*, 6,8% pasien mengalami ketosis; 64% diantaranya tidak memiliki riwayat diabetes mellitus dan memiliki kadar hemoglobin A1c (HbA1c) dalam batas normal yaitu dengan rata-rata sebesar 5,6%.³⁸

Peningkatan sitokin proinflamasi dapat menyebabkan apoptosis dan gangguan fungsi sel pada pulau β pankreas.²⁹ Penelitian terdahulu juga melaporkan adanya ekspresi ACE2 pada jaringan pankreas, baik sel-sel eksokrin maupun sel-sel endokrin pada islet. Selain itu, 10,8% pasien dengan COVID-19 dilaporkan mengalami *pancreatic injury*.⁹² Temuan tersebut menyiratkan adanya kemungkinan SARS-CoV-2 untuk menginfeksi sel-sel pulau β pankreas.

SIMPULAN

COVID-19 adalah penyakit menular yang disebabkan oleh novel coronavirus, SARS-CoV-2. Virus ini sangat menular dan dapat ditularkan melalui droplet dan kontak dekat. Mekanisme spesifik virus masih belum diketahui dan belum terdapat obat antivirus spesifik yang dikembangkan. Saat ini, penting untuk mengendalikan sumber infeksi, memotong jalur penyebaran penyakit dengan mengenali gejala awal dan melakukan isolasi terhadap penderita dan pengobatan dini. Gejala awal COVID-19 yang dapat diamati untuk mengenali penderita antara lain: demam, batuk dan kelelahan, gangguan penghidu (anosmia), dan gangguan pengecap (ageusia) namun terdapat banyak gejala lain yang dicatat melibatkan sistem organ selain pernapasan, seperti kulit dan beberapa pasien positif tidak merasakan gejala apapun, sehingga dikatakan bahwa virus ini merupakan penyamar ulung yang memiliki seribu wajah (dasamuka). Hal terpenting untuk dilakukan saat ini adalah dengan mengontrol penyebaran epidemi dan mengurangi kematian sesegera mungkin. Oleh karena itu, ada kebutuhan mendesak untuk mengembangkan vaksin COVID-19 yang aman dan stabil. Direktur Jenderal WHO menyatakan bahwa diharapkan vaksin untuk SARS-CoV-2 tersedia pada tahun 2021.

REFERENSI

- Jin YH, Cai L, Cheng ZS, *et al*. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Med J Chinese People's Lib Army*. 2020;45(1):1-20. doi:10.11855/j.issn.0577-7402.2020.01.01
- Huang C, Wang Y, Li X, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Coleman JJ, Manavi K, Marson EJ, Botkai AH, Sapey E. COVID-19: to be or not to be; that is the diagnostic question. *Postgrad Med J*. 2020;96(1137):392-398. doi:10.1136/postgradmedj-2020-137979
- Ni W, Yang X, Yang D, *et al*. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):1-10. doi:10.1186/s13054-020-03120-0
- Cao C, Chen M, He L, Xie J, Chen X. Clinical features and outcomes of COVID-19 patients with gastrointestinal symptoms. *Crit Care*. 2020;24(1):1-3. doi:10.1186/s13054-020-03034-x
- Tsiygoulis G, Palaiodimou L, Katsanos AH, *et al*. Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1-14. doi:10.1177/1756286420932036
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, *et al*. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* (80-). 2020;367(6483):1260-1263. doi:10.1126/science.aax0902
- Li C, Zhao C, Bao J, Tang B, Wang Y, Gu B. Laboratory diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Clin Chim Acta*. 2020;510(June):35-46. doi:10.1016/j.cca.2020.06.045
- Chen N, Zhou M, Dong X, *et al*. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human. *J Med Virol*. 2020;92(4):433-440. doi:10.1002/jmv.25682
- Zhang C, Zheng W, Huang X, Bell EW, Zhou X, Zhang Y. Protein Structure and Sequence Reanalysis of 2019-nCoV Genome Refutes Snakes as Its Intermediate Host and the Unique Similarity between Its Spike Protein Insertions and HIV-1. *J Proteome Res*. 2020;19(4):1351-1360. doi:10.1021/acs.jproteome.0c00129
- Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, *et al*. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7
- Xu X, Chen P, Wang J, *et al*. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):457-460. doi:10.1007/s11427-020-1637-5
- Li Q, Guan X, Wu P, *et al*. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316
- Yu W Bin, Tang G Da, Zhang L, Corlett RT. Decoding the evolution and transmissions of the novel pneumonia coronavirus (SARS-CoV-2 / HCoV-19) using whole genomic data. *Zool Res*. 2020;41(3):247-257. doi:10.24272/j.issn.2095-8137.2020.022
- Chan JFW, Yuan S, Kok KH, *et al*. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-523. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9
- Wang J, Zhao S, Liu M, *et al*. ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, immunity and energy metabolism. *medRxiv*. 2020:2020.02.05.20020545. doi:10.1101/2020.02.05.20020545
- Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2 Fei. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831-1833.e3.
- Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020;92(6):589-594. doi:10.1002/jmv.25725
- Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(6):105948. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105948

21. Bai Y, Yao L, Wei T, *et al.* Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(14):1406–1407. doi:10.1001/jama.2020.2565
22. Wang D, Hu B, Hu C, *et al.* The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J of Travel Med.* 2020;27(2):1–4. doi:10.1001/jama.2020.1585
23. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, *et al.* Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5(1):18. doi:10.1038/s41572-019-0069-0
24. Wang D, Hu B, Hu C, *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
25. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. *J Korean Med Sci.* 2020;35(18):1–6. doi:10.3346/JKMS.2020.35.E174
26. Li Q, Guan X, Wu P, *et al.* Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020;382(14):1370–1371. doi:10.1056/nejmoa2001316
27. Shen KL, Yang YH. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr.* 2020;16(3):219–221. doi:10.1007/s12519-020-00344-6
28. Smits SL, De Lang A, Van Den Brand JMA, *et al.* Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. *PLoS Pathog.* 2010;6(2). doi:10.1371/journal.ppat.1000756
29. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017–1032. doi:10.1038/s41591-020-0968-3
30. Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard AR, Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. *Clin Imaging.* 2020;66(July):35–41. doi:10.1016/j.clinimag.2020.05.013
31. Matar S, Oulès B, Sohier P, *et al.* Cutaneous manifestations in SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a French experience and a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatology Venerol.* 2020;2–5. doi:10.1111/jdv.16775
32. Guan W, Ni Z, Hu YHYH, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
33. Mao L, Jin H, Wang M, *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
34. Cheng Y, Luo R, Wang K, *et al.* Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829–838. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005
35. Zhang G, Hu C, Luo L, *et al.* Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol.* 2020;127(April):104364. doi:10.1016/j.jcv.2020.104364
36. Zhang J jin, Dong X, Cao Y yuan, *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;75(7):1730–1741. doi:10.1111/all.14238
37. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1421–1424. doi:10.1111/jth.14830
38. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes, Obes Metab.* 2020;(April):1–7. doi:10.1111/dom.14057
39. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, *et al.* Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):71–77. doi:10.1111/bjd.19163
40. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):e177. doi:10.1016/j.jaad.2020.03.036
41. Hunt M, Koziatek C. A Case of COVID-19 Pneumonia in a Young Male with Full Body Rash as a Presenting Symptom. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2020;4(2):2019–2021. doi:10.5811/cpcem.2020.3.47349
42. Shanshal M. Is the Coronavirus (COVID-19) Pandemic an Indication to Temporarily Modify Dermatological Management Plans? *J Drugs Dermatology.* 2020;19(4):JO00420.
43. Lebwohl M, Rivera-Oyola R, Murrell DF. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1217–1218. doi:10.1016/j.jaad.2020.03.031
44. Guan W, Ni Z, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
45. Pan L, Mu M, Yang P, *et al.* Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):766–773. doi:10.14309/ajg.0000000000000620
46. Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now? *Arab J Gastroenterol.* 2020;21(1):3–8. doi:10.1016/j.ajg.2020.03.002
47. Wei X-S, Wang X, Niu Y-R, *et al.* Clinical Characteristics of SARS-CoV-2 Infected Pneumonia with Diarrhea. *SSRN Electron J.* 2020. doi:10.2139/ssrn.3546120
48. Fan Z, Chen L, Li J, *et al.* Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(7):1561–1566. doi:10.1016/j.cgh.2020.04.002
49. Li L, Li S, Xu M, *et al.* Risk factors related to hepatic injury in patients with corona virus disease 2019. 2020. doi:10.1101/2020.02.28.20028514
50. Feng J, Jia Y, Ph D, *et al.* Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. 2020.
51. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and Liver. *J Hepatol.* June 2020. doi:10.1016/j.jhep.2020.06.006
52. Zhang H, Kang Z, Gong H, *et al.* The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. 2020. doi:10.1101/2020.01.30.927806
53. Liang W, Feng Z, Rao S, *et al.* Diarrhoea may be underestimated: A missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut.* 2020;69(6):1141–1143. doi:10.1136/gutjnl-2020-320832
54. Cha MH, Regueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2020;26(19):2323–2332. doi:10.3748/wjg.v26.i19.2323
55. Tian D, Ye Q. Hepatic complications of COVID-19 and its treatment. *J Med Virol.* 2020. doi:10.1002/jmv.26036
56. Argenzian MG, Bruc SL, Slate CL, *et al.* Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: Retrospective case series. *BMJ.* 2020;369(March). doi:10.1136/bmj.m1996
57. Izquierdo-Dominguez A, Rojas-Lechuga M, Mullol J, Alobid I. Olfactory dysfunction in the COVID-19 outbreak. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2020;30(5). doi:10.18176/jiaci.0567
58. Costa KVT d., Carnaúba ATL, Rocha KW, Andrade KCL de, Ferreira SMS, Menezes P de L. Olfactory and taste disorders in COVID-19: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020;(January). doi:10.1016/j.bjorl.2020.05.008
59. Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, *et al.* Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J Neurol.*

- 2020;267(8):2185–2192. doi:10.1007/s00415-020-09885-2
60. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2020;163(1):3–11. doi:10.1177/0194599820926473
61. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2020;277(8):2251–2261. doi:10.1007/s00405-020-05965-1
62. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):889–890. doi:10.1093/cid/ciaa330
63. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020;(July):2002–2011. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030335
64. Li Y, Li M, Wang M, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. July 2020:svn-2020-000431. doi:10.1136/svn-2020-000431
65. Avula A, Nalleballe K, Narula N, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun*. 2020;87:115–119. doi:10.1016/j.bbi.2020.04.077
66. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;4422(20):2–3. doi:10.1016/S1474-4422(20)30221-0
67. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand*. 2020;142(1):14–22. doi:10.1111/ane.13266
68. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1559–1561. doi:10.1111/jth/14849
69. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. COVID-19 and Nervous System. *Brain Behav Immun*. 2020;(January). doi:10.1016/j.bbi.2020.03.031
70. Yu Y, Xu D, Fu S, et al. Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Crit Care*. 2020;24(1):219. doi:10.1186/s13054-020-02939-x
71. Ahmed I, Azhar A, Eltoweel N, Tan BK. First COVID-19 maternal mortality in the UK associated with thrombotic complications. *Br J Haematol*. 2020;190(1). doi:10.1111/bjh.16849
72. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Clin Biochem*. 2020;57(3):262–265. doi:10.1177/0004563220922255
73. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
74. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98:209–218. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
75. Cui X, Yu X, Wu X, et al. Acute Kidney Injury in Patients with the Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Study. *Kidney Blood Press Res*. 2020;100029(2):1–11. doi:10.1159/000509517
76. Xiong F, Tang H, Liu L, et al. Clinical Characteristics of and Medical Interventions for COVID-19 in Hemodialysis Patients in Wuhan, China. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(7):1387–1397. doi:10.1681/ASN.2020030354
77. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int*. 2020;97:1083–1086. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
78. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020;318(6):F1454–F1462. doi:10.1152/ajprenal.00160.2020
79. Diao B, Wang C, Wang R, et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. 2020;2. doi:10.1101/2020.03.04.20031120
80. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2020;0(0):1–9. doi:10.1080/07853890.2020.1790643
81. Guan W, Liang W, Zhao Y, et al. Comorbidity and Its Impact on 1590 Patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *The European Respiratory Journal [Revista En Internet]* 2020 [Acceso 11 de Mayo de 2020]; 1–56.; 2020. doi:10.1183/13993003.00547-2020 LK - http://ucelinks.cdlib.org:8888/sfx_local?sid=EMBASE&sid=EMBASE&issn=13993003&id=doi:10.1183%2F13993003.00547-2020&title=Comorbidity+and+its+impact+on+1590+patients+with+Covid-19+in+China%3A+A+Nationwide+Analysis&title=Eur.+Respir.+J.&title=The+European+respiratory+journal&volume=&issue=&spage=&epage=&aulast=Guan&aufirst=Wei-Jie&aunit=W.-J.&aufull=Guan+W.-J.&coden=&isbn=&pages=-&date=2020&aunit1=W&aunitm=J
82. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;1–8. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
83. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259–260. doi:10.1038/s41569-020-0360-5
84. Kim I-C, Kim HA, Park JS, Nam C-W. Updates of Cardiovascular Manifestations in COVID-19: Korean Experience to Broaden Worldwide Perspectives. *Korean Circ J*. 2020;50(7):543. doi:10.4070/kcj.2020.0205
85. Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clin Exp Med*. 2020;(0123456789). doi:10.1007/s10238-020-00648-x
86. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834–847. doi:10.1002/ajh.25829
87. Sonja A. Rasmussen, MD, MS JCS. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-. *Ann Oncol*. 2020;(January):19–21. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.Bizzarro
88. Zhang X, Tan Y, Ling Y, et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature*. 2020;(March). doi:10.1038/s41586-020-2355-0
89. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089–1098. doi:10.1007/s00134-020-06062-x
90. Litjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1743–1746. doi:10.1111/jth.14869
91. Z W, JM M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China. *Jama*. 2020;2019:10.1001/jama.2020.2648. doi:10.1001/jama.2020.2648
92. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(9):2128–2130.e2. doi:10.1016/j.cgh.2020.04.040



Penyakit Stroke dan Infeksi Corona Virus Disease 2019 (COVID-19): Sebuah Tinjauan Literatur

Aditya Kurnianto¹, Dodik Tugasworo¹, Retnaningsih¹, Yovita Andhitara¹,
Rahmi Ardhini¹, Fatiha Sri Utami Tamad², Locoporta Agung², Jethro Budiman²

¹Departemen Neurologi, RSUP Dr. Kariadi Semarang

²Program Studi Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.458>

Diajukan: 29 Juni 2020

Diterima: 20 Juli 2020

Afiliasi Penulis:

Program Studi Ilmu Penyakit Saraf,
Fakultas Ilmu Kedokteran,
Universitas Diponegoro
Semarang

Korespondensi Penulis:

Aditya Kurnianto
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:

adityakurnianto2020@gmail.com

Latar belakang : *Corona virus disease 2019* (COVID-19) adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh *virus severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). COVID-19 awalnya diketahui menyerang saluran pernapasan, namun sekarang ini manifestasi klinisnya beragam termasuk manifestasi kelainan saraf/neurologis. Kelainan neurologis yang perlu mendapat perhatian khusus karena morbiditas dan mortalitasnya yang dapat ditekan bila ditangani secara tepat waktu adalah kasus penyakit serebrovaskular/stroke. Tujuan dari tinjauan literatur ini adalah mengkaji secara teori berdasarkan literatur tentang hubungan infeksi COVID-19 dan stroke.

Metode : Review literatur

Pembahasan : Stroke pada COVID-19 berhubungan dengan koagulopati, antibodi antifosfolipid, dan vaskulitis. Manifestasi klinis, pemeriksaan penunjang, dan penanganan pada kasus stroke dengan COVID-19 butuh mendapat perhatian khusus. Penanganan pada stroke dengan COVID-19 difokuskan kepada keselamatan pasien dan keamanan tenaga kesehatan.

Simpulan : Vasokonstriksi serebral, peradangan saraf, stres oksidatif, dan trombogenesis dapat berkontribusi terhadap patofisiologi stroke selama infeksi COVID-19. Protokol perawatan di rumah sakit harus dimodifikasi untuk memberikan perawatan individual yang lebih baik untuk pasien stroke disertai COVID-19 dan keamanan bagi tenaga kesehatan.

Kata kunci : COVID-19, neurologi, stroke

Stroke and corona virus disease 2019 (COVID-19): A literature review

Abstract

Background : Corona virus disease 2019 (COVID-19) is a disease caused by severe acute respiratory virus coronavirus 2 (SARS-CoV-2). COVID-19 was originally attack respiratory tract, but now the clinical manifestations are varies, including neurological disorders. Neurological disorders that need special attention because of the morbidity and mortality can be reduced if treated in golden period is cerebrovascular disease/stroke. The aim of this literature review is to analyse theoretically based on literature about the relationship of COVID-19 and stroke.

Methods : Review of the literature

Discussion : Stroke in COVID-19 is associated with coagulopathy, anti phospholipid antibody, and vasculitis. Clinical manifestation, examination, and treatment of stroke with COVID-19 need special attention. Treatment of stroke with COVID-19 is focused on the patient health and safety of health workers.

Conclusion : Cerebral vasoconstriction neuroinflammation, oxidative stress, and trombogenesis contribute to the patophysiology of stroke in COVID-19. Healthcare protocol must be modified to provide better care and treatment for stroke patients with COVID-19, and the safety of health workers.

Keywords : COVID-19, neurology, stroke

PENDAHULUAN

Corona virus disease 2019 (COVID-19) adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh *virus severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2).¹⁻⁴ Kasus pertama COVID-19 terjadi pada bulan Desember 2019 di Wuhan, Provinsi Hubei, China dengan sumber penularan yang dikaitkan dengan pasar ikan dan beberapa hewan liar (burung, ular, dan kelelawar) di daerah tersebut.^{1,5,6} Virus SARS-CoV-2 juga diketahui dapat menyebar melalui kontak langsung (*droplet* dan transmisi antar manusia) dan kontak tidak langsung (*airborne*/udara dan barang yang terkontaminasi virus).² Virus SARS-CoV-2 telah menyebar luas di lebih dari 250 negara, hingga pada 12 Maret 2020 COVID-19 ditetapkan sebagai pandemi global oleh World Health Organization (WHO) dengan tingkat kematian di dunia sebanyak 5,28%.⁷⁻¹⁰ Hingga tanggal 20 Juni 2020, terdapat 8.745.570 kasus di seluruh dunia dengan jumlah kematian 461.760 kasus. Kasus positif pertama di Indonesia tercatat pada tanggal 2 Maret 2020, dan tanggal 20 Juni 2020 tercatat 45.029 kasus di Indonesia dengan 2.429 kasus kematian.⁸

Virus SARS-CoV-2 pertama kali diisolasi dari cairan lavase bronkoalveolar yang berasal dari tiga pasien COVID-19 di Rumah Sakit Jinyintan Wuhan pada 30 Desember 2019. Setelah menganalisis urutan dan pohon evolusi, virus SARS-CoV-2 diketahui merupakan anggota beta corona virus. Keluarga corona virus adalah kelas virus RNA beruntai positif yang memiliki selubung yang secara genotip dan serologis dibagi menjadi empat subfamili: alfa, beta, gamma, delta. Infeksi corona virus pada manusia disebabkan oleh keluarga alfa dan beta. Analisis filogenetik menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 memiliki 79,5% dan 51% kemiripan dengan *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV) dan *middle*

east respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV).^{2,11} Virus SARS-CoV-2 dengan ukuran genom 29,9 kb memiliki nukleokapsid yang terdiri dari RNA genomik dan protein nukleokapsid (N) terfosforilasi. Nukleokapsid berada di dalam lapisan ganda fosfolipid dan ditutupi oleh dua jenis protein *spike: spike glycoprotein* (S) yang ada di semua CoV, dan *hemagglutinin-esterase* (HE) hanya dibagi di antara beberapa CoV. Protein membran (M) dan protein amplop (E) terletak di antara protein S dalam amplop virus.^{1,3,12}

Awalnya COVID-19 merupakan penyakit yang menyerang saluran pernapasan dengan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE 2) sebagai reseptor utamanya, namun sekarang ini manifestasi klinisnya beragam termasuk manifestasi kelainan saraf/neurologis.¹³⁻¹⁹ Invasi virus ke tubuh menyebabkan peningkatan sitokin sistem kekebalan tubuh untuk melawan virus, dengan dampak peningkatan permeabilitas sawar darah otak sehingga virus bias menginvasi sistem saraf pusat.¹⁷ Kelainan neurologis yang butuh mendapat perhatian khusus karena morbiditas dan mortalitasnya yang dapat ditekan bila ditangani secara tepat waktu (pada *golden period*) adalah kasus penyakit serebrovaskular/stroke. Sebuah studi pada pasien rawat inap COVID-19 di Cina dan Eropa menyebutkan insidensi stroke pada pasien COVID-19 adalah 2,5% hingga 6%.^{13,20} Penanganan pada kasus stroke di era COVID-19 tersebut juga harus mempertimbangkan keamanan untuk petugas kesehatan.²¹⁻²⁴ Stroke iskemik akut, perdarahan intraserebral, dan trombosis sinus vena serebral telah dilaporkan pada pasien dengan COVID-19.¹⁰ Banyak laporan tentang stroke pada COVID-19 namun tinjauan pustakanya masih terbatas. Tujuan dari tinjauan literatur ini adalah mengkaji secara teori berdasarkan literatur tentang hubungan infeksi COVID-19 dan stroke.

PEMBAHASAN

1. Epidemiologi dan faktor risiko stroke pada COVID-19

Pada studi retrospektif terhadap 221 pasien COVID-19 oleh Li Y dkk (2020) didapatkan 5,9% pasien mengalami stroke akut selama dirawat di rumah sakit. Durasi dari gejala pertama infeksi sampai onset hemiplegia berkisar pada 9–10 hari. Tipe stroke paling umum adalah stroke iskemik (84,6%), diikuti dengan trombosis vena sentral (7,7%), dan stroke perdarahan (7,7%).^{17,25} Dalam penelitian yang dilakukan oleh Bereckashvili K dkk (2020) didapatkan kisaran usia pasien adalah 25–75 tahun dengan proporsi jenis kelamin relatif sama. Tujuh puluh persen pasien datang untuk rawat inap karena stroke akut. Sekitar seperlima tidak memiliki faktor risiko umum untuk stroke iskemik seperti diabetes dan hipertensi. Tidak ada yang memiliki riwayat atrial fibrilasi atau merokok. Lima puluh persen memiliki hasil yang buruk dengan empat berakhir pada kematian dan satu dalam kondisi kritis karena *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Semua pasien memiliki rasio neutrofil/limfosit yang tinggi kecuali pasien dengan pemulihan neurologis. Dalam 70% kasus, terdapat peningkatan ringan hingga berat kadar D-dimer. Tidak satu pun dari kasus oklusi pembuluh darah besar (*large vessel occlusion/LVO*) yang diketahui memiliki faktor risiko jantung, tetapi dua dari lima ditemukan memiliki kelainan jantung selama perawatan di rumah sakit. Semua pasien LVO memiliki penanda laboratorium hiperkoagulabilitas terutama peningkatan D-dimer dan/atau fibrinogen. Prevalensi pasien LVO berusia lebih muda dengan usia rata-rata 46 dan rata-rata skor *The National Institutes of Health Stroke Scale* (NIHSS) 24 dibandingkan pasien non-LVO dengan usia rata-rata 62 dan rata-rata skor NIHSS 6. Hasil keluaran pasien menjadi lebih buruk ketika terjadi kegagalan sistem multi-organ atau gangguan paru.²⁶

Dalam sebuah penelitian di rumah sakit di Wuhan, Cina; pasien yang terkena stroke akut lebih cenderung pada usia tua; datang dengan klinis COVID-19 yang parah; dan memiliki faktor risiko kardiovaskular seperti hipertensi, diabetes mellitus, maupun riwayat stroke sebelumnya.^{13,20}

2. Etiologi stroke pada COVID-19

Koagulopati

Pasien COVID-19 yang terinfeksi berisiko mengalami kejadian tromboemboli.^{27–30} Pasien dilaporkan mengalami peningkatan aktivitas koagulasi, ditandai dengan peningkatan konsentrasi D-dimer. Dalam satu penelitian, nilai D-dimer lebih besar dari 1 µg/mL dikaitkan dengan hasil fatal COVID-19. Dalam penelitian lain, pasien dengan penyakit serebrovaskular dan SARS-

CoV-2 memiliki kadar D-dimer yang lebih tinggi daripada pasien SARS-CoV-2 tanpa penyakit serebrovaskular (6,9 mg/L vs 0,5 mg/L, $p < 0,001$). Pada saat ini, tidak jelas apakah peningkatan nilai D-dimer pada COVID-19 secara langsung dikaitkan dengan stroke iskemik arteri atau vena, atau keduanya. Hanya ada 1 laporan terbaru tentang trombosis sinus vena serebral pada seorang 32 tahun dengan COVID-19 parah, yang berhasil dikelola dengan antikoagulasi terapeutik.^{27,28,30}

Antibodi antifosfolipid

Antibodi antifosfolipid dan pemanjangan nilai APTT sering ditemukan pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, di mana prevalensi antibodi antifosfolipid adalah 45% hingga 91%. Tidak ada hubungan yang jelas antara antibodi antifosfolipid dan trombosis dalam laporan kasus oleh Zhang Y dkk (2020), tetapi serangkaian kasus melaporkan temuan antibodi antifosfolipid pada 3 pasien COVID-19 yang sakit kritis dengan infark serebral bilateral di beberapa bagian pembuluh darah otak. Investigasi laboratorium menunjukkan peningkatan antibodi antifosfolipid, termasuk IgA antikardiolipin dan IgM-IgG beta-2 glikoprotein.³¹ Peningkatan antibodi antifosfolipid dikaitkan dengan induksi dari molekul virus SARS-CoV-2. Cavalli E dkk (2020) mengungkapkan kaitan trombosis dan antibodi antifosfolipid; yaitu peningkatan regulasi dari sekresi sitokin oleh sel kekebalan alami dan makrofag yang teraktivasi, formasi thrombus, dan aktivasi komplemen.³²

Vaskulitis

Etiologi lain dari stroke iskemik pada COVID-19 berupa vaskulitis dari sistem saraf pusat. Analisis histologis post-mortem dari 3 pasien COVID-19 mengungkapkan peradangan limfositik dalam sel-sel endotel tubuh, seperti paru-paru, jantung, ginjal, usus kecil, dan hati. Endotelitis dapat menyebabkan vasokonstriksi dan disfungsi endotel yang menyebabkan iskemia dan apoptosis. Infeksi virus terhadap sel endotel melalui reseptor ACE-2, bersama dengan respon inflamasi inang dapat berkontribusi pada keadaan klinis dari infeksi COVID-19.^{13,33,34} Hanafi R dkk (2020) melaporkan seorang pasien dengan stroke iskemik dan COVID-19 dengan gambaran "*patchy/punctate enhancement*" pada MRI kepala yang menunjukkan gambaran vaskulitis.³⁵

3. Patogenesis stroke pada COVID-19

Faktor virus dan penjamu pada infeksi COVID-19 berperan penting terhadap respon imun tubuh. Efek sitopatik virus dan disregulasi sistem imun dapat menyebabkan peradangan yang berat, termasuk badai sitokin inflamasi yang menyebabkan COVID-19-associated coagulopathy (CAC) atau trombosis. Hal ini menjadi perhatian khusus bagi pasien dengan penyakit

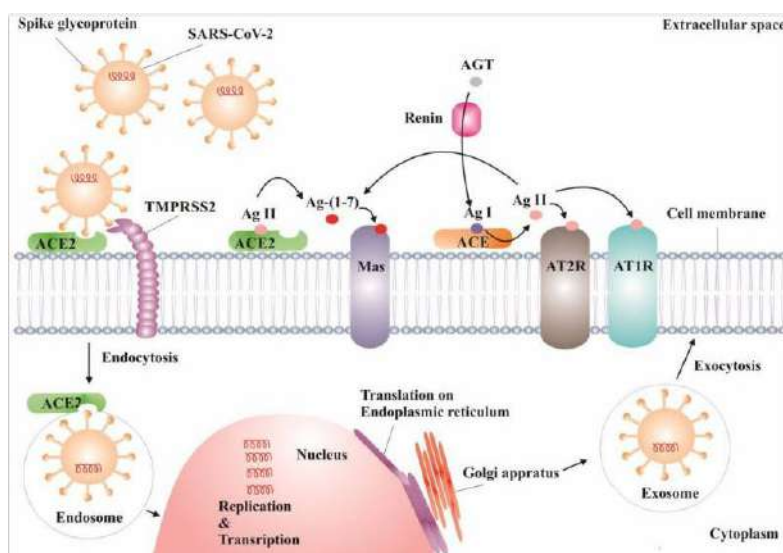
peradangan kronis yang dimediasi oleh sistem imun, seperti infeksi kronis (TBC), penyakit paru obstruksi kronis, diabetes mellitus dan penyakit terkait sindrom metabolik.^{36,37} Virus SARS-CoV-2 dapat mengikat reseptor *Toll-like* yang menyebabkan aktivasi produksi sitokin proinflamasi IL-1. Aktivasi reseptor ini memicu kaskade biokimiawi yang dimulai dengan produksi pro-IL-1 yang terbelah oleh caspase-1, diikuti oleh aktivasi *inflammasome*.¹³ Aktivasi tersebut akan mengaktifkan sitokin proinflamasi yang lain seperti IL-6, IL-2, IL-7, interferon- γ , *granulocyte-colony stimulating factor*, *monocyte chemo-attractant protein 1*, *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), dan protein inflamasi makrofag 1- α .^{13,38,39} Pada infeksi SARS-CoV-2, interferon (IFN) tipe 1 meningkatkan peradangan dan penekanan sistem kekebalan.¹³ Perbedaan signifikan dalam konsentrasi IL-6 antara pasien COVID-19 yang bertahan dan yang tidak bertahan telah diamati, di mana yang tidak bertahan memiliki kadar IL-6 yang 1,7 kali lebih tinggi.⁴⁰ Selain itu, profil sitokin mirip dengan limfositosis sekunder (sindrom hiperinflamasi) dikaitkan dengan tingkat keparahan COVID-19. Inflamasi sistemik tersebut berkaitan dengan iskemia serebral akut (peningkatan risiko stroke).¹³

Peradangan dan kerusakan pembuluh darah tersebut dapat meningkatkan permeabilitas sawar darah otak, sehingga virus dapat masuk ke dalam SSP melalui transseluler, paraseluler, dan transport akson secara *retrograde* melalui nervus sensorik dan olfaktorius (lamina kribiformis dan bulbus olfaktorius). Kemampuan virus dalam menginvasi dan bertahan di SSP disebut dengan *neurotropisme virus*.^{13,17,41} Dengan bantuan protease transmembrane serine 2 (TMPRSS2), *spike glycoprotein* virus dapat mengikat reseptor ACE2

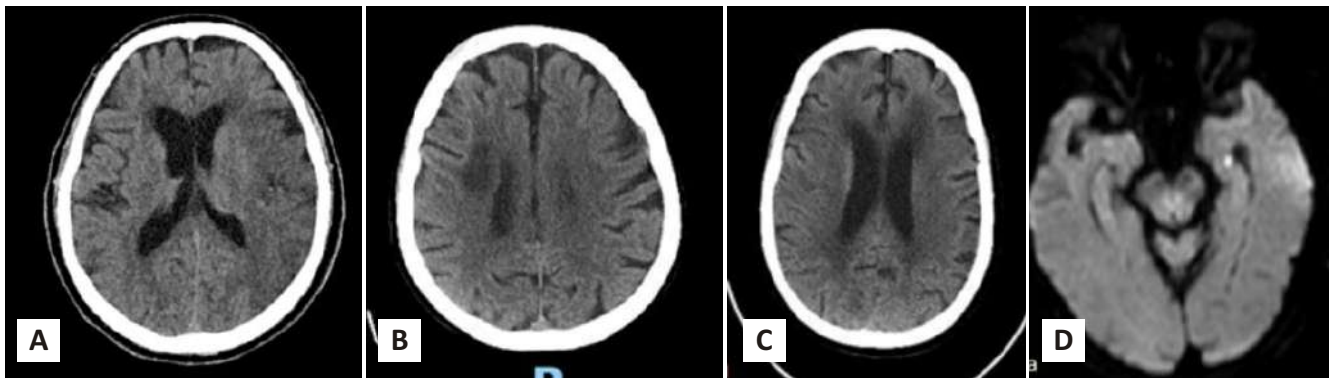
(virus memasuki sel dan berproliferasi) dan menyebabkan ACE2 *down-regulation* serta menginvasi neuron, sel glial, dan endotel pembuluh darah. Pengikatan reseptor ACE2 yang berlebihan ini menurunkan aktivitas aksis *renin-angiotensin-system* (RAS) alternatif yaitu ACE2-Angiotensin-(1-7)-Mas. Kurangnya aktivasi dari sumbu alternatif menimbulkan aktivasi berlebih dari sumbu RAS klasik (ACE-Angiotensin II-reseptor angiotensin 1). Hal tersebut dapat menyebabkan efek vasokonstriksi pada pembuluh darah serebral (ketidakseimbangan dalam vasodilatasi), peradangan saraf, peningkatan stress oksidatif, dan memicu proses fibrosis dan trombosis yang berdampak pada parenkim otak dan terjadinya stroke.^{13,42,43}

4. Manifestasi klinis stroke pada COVID-19

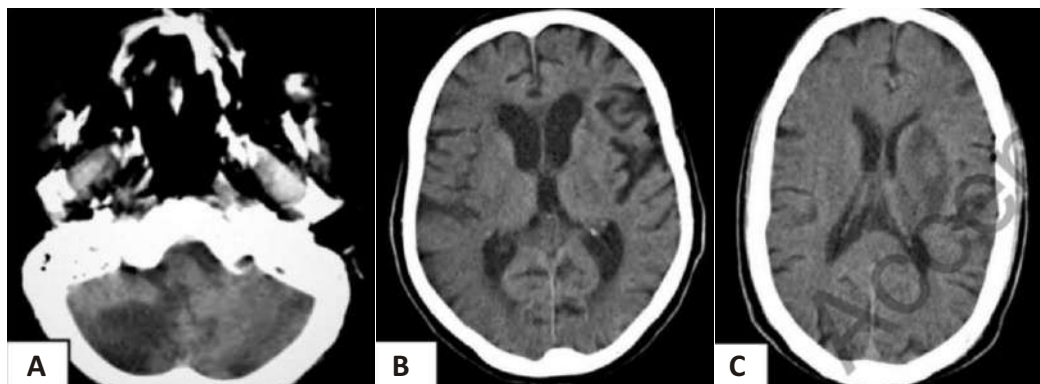
Beberapa pasien COVID-19 dapat mengalami stroke, kejang dan radang otak.^{15,17} Laporan kasus yang terpublikasi sebelumnya melaporkan pasien COVID-19 dapat terjadi infark serebral akut akibat oklusi pembuluh darah besar maupun perdarahan intraserebral masif tanpa riwayat hipertensi arteri atau penggunaan antikoagulan sebelumnya. Manifestasi klinis yang dapat diamati pada pasien dengan COVID-19 berupa gejala neurologis yang melibatkan sistem saraf pusat (pusing, gangguan kesadaran, penyakit serebrovaskular akut, dan epilepsi), sistem saraf perifer (gangguan pembauan, gangguan perasa, gangguan penglihatan dan neuralgia) dan kerusakan otot rangka.^{14,15} Perburukan klinis yang cepat dapat berasal dari gangguan neurologis seperti stroke, yang mungkin berkontribusi pada tingkat kematian yang tinggi. Penyebab klinis yang memburuk adalah hiperaktivasi faktor inflamasi hingga akhirnya



Gambar 1. Proses skematik endositosis dari virus SARS-CoV-2, proliferasi virus di dalam sel, dan efek virus terhadap RAS¹³



Gambar 2. Hasil CT Scan dan MRI kepala keempat pasien (secara berurutan) pada penelitian Akhsay A dkk.⁷ (A) Tak tampak diferensiasi substansia grisea-alba lobus parietalis dan oksipitalis sinistra, sesuai dengan infark akut. (B) Hipodensitas baru pada lobus frontalis dekstra moderat baru, sesuai infark akut. (C) stroke akut teritori MCA dekstra. (D) MRI, infark akut pada lobus temporalis medialis sinistra.⁷



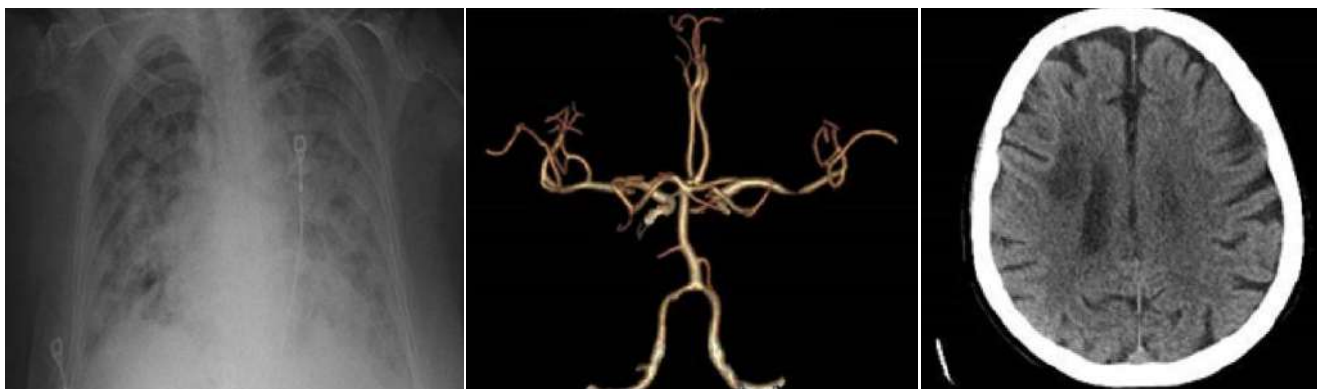
Gambar 3. Hasil CT Scan kepala ketiga pasien secara berurutan pada penelitian Sharifi-razavi A dkk.⁴⁴ (A) tampak hipodensitas pada cerebellum dekstra. (B) tampak gambaran hipodensitas pada hemisfer dekstra. (C) tampak gambaran hipodensitas pada ganglia basalis sinistra.⁴⁴

menyebabkan badai sitokin yang fatal. Selain hal tersebut, gangguan pada sistem koagulasi menyebabkan peningkatan kadar D-dimer dan kelainan trombosit serta meningkatkan risiko kelainan serebrovaskular. Selama periode pandemi COVID-19, ketika dokter melihat pasien dengan manifestasi neurologis tersebut, harus mempertimbangkan infeksi SARS-CoV-2 sebagai diagnosis banding.¹⁴

Avula A dkk (2020) melaporkan studi kasus pada 4 pasien COVID-19 dengan stroke iskemik akut. Dimana pada keempat pasien memiliki faktor risiko vaskular seperti hipertensi, DM, dan dislipidemia. Pasien 1 (pria, 73 tahun) datang dengan keluhan utama demam, gangguan pernapasan, dan gangguan status mental. Pasien 2 (wanita, 83 tahun) datang dengan keluhan demam, wajah perot, dan bicara pelo. Pasien 3 (wanita, 80 tahun) datang dengan gangguan status mental dan kelemahan anggota gerak kiri. Pasien 4 (wanita, 88 tahun) datang dengan keluhan kelemahan dan kesemutan anggota gerak kanan dengan afasia motorik sementara.⁷

Sharifi-razavi A dkk (2020) juga melakukan studi kasus terhadap 3 pasien COVID-19 dengan stroke iskemik akut. Dimana ketiga pasien juga memiliki faktor risiko kardiovaskular seperti hipertensi, DM, dan penyakit jantung iskemik. Pasien 1 (wanita, 88 tahun) datang dengan sulit bicara, ataksia, gangguan orientasi, dan demam 2 hari. Pasien 2 (wanita, 85 tahun) datang dengan keluhan kelemahan anggota gerak kiri dan gangguan kesadaran disertai gangguan memori, respons yang buruk, asthenia, dan batuk kering 3 hari sebelum masuk IGD. Pasien 3 (pria, 55 tahun) datang dengan kelemahan anggota gerak kanan disertai gangguan bicara 6 jam sebelum masuk IGD.⁴⁴

Meski pada kedua studi di atas ditemukan semua pasien memiliki faktor risiko vaskular, studi kasus baru dari New York melaporkan adanya 5 pasien COVID-19 berusia kurang dari 50 tahun dengan stroke iskemik pembuluh darah besar, dimana masing masing pasien datang dengan gejala stroke, limfopenia, dan peningkatan marker inflamasi, serta 2 diantaranya tidak



Gambar 4. Pasien wanita 83 tahun penderita COVID-19 dengan klinis stroke dari rontgen thoraks ditemukan *bilateral opacity*, dari CT angiografi tidak ditemukan oklusi pada pembuluh darah besar namun terdapat stenosis moderate pada MCA kanan, dan dari CT scan kepala polos ditemukan lesi hipodens pada regio frontal dekstra yang menandakan infark akut.⁷

memiliki gejala stroke.²⁰

5. Pemeriksaan penunjang terkait stroke pada COVID-19

Temuan laboratorium pada pasien COVID-19 adalah peningkatan respon inflamasi yaitu meningkatnya leukosit dan neutrofil, disertai menurunnya limfosit, dan peningkatan nilai *C-reactive protein* (CRP).^{2,4,15,17} Pada pasien dengan klinis yang buruk terjadi peningkatan D-dimer, yang merupakan indikasi gangguan sistem koagulasi. Sebagian pasien dengan keadaan klinis yang buruk menunjukkan keterlibatan sistem organ lain seperti gangguan fungsi hati (peningkatan laktat dehidrogenase, aspartate aminotransferase dan alanin aminotransferase), gangguan fungsi ginjal (peningkatan kreatinin dan *blood urea nitrogen*/BUN), dan kerusakan sistem muskuloskeletal (peningkatan kreatinin kinase). Pasien yang memiliki gejala pada sistem saraf pusat juga ditemukan hasil laboratorium yang serupa yaitu penurunan limfosit dan trombosit serta peningkatan BUN.^{15,17}

Temuan radiologi berupa rontgen thorax dapat terlihat bercak di pinggir paru-paru selama tahap awal, yang kemudian berkembang menjadi *bilateral ground-glass opacity*, infiltrat, dan konsolidasi paru-paru; jarang terlihat efusi pleura.^{2,27} CT scan kepala non kontras menunjukkan lesi hipodens yang merupakan penanda infark akut. Pencitraan pembuluh darah otak dapat ditemukan oklusi pembuluh darah otak maupun stenosis yang mengganggu aliran darah ke otak.^{7,44}

6. Penanganan pasien stroke pada COVID-19

Terdapat kesamaan temuan dari berbagai belahan dunia dimana kasus stroke (serta keadaan darurat akut lainnya) di UGD yang menurun signifikan. Alasan yang mungkin

dapat menyebabkan hal tersebut adalah peningkatan gaya hidup sehat dan frekuensi mencuci tangan serta praktik menjaga jarak, atau dapat disebabkan keengganan pasien untuk datang ke UGD (terutama dengan klinis stroke ringan) karena takut terkena virus SARS-CoV-2. Penting rasanya memberikan edukasi terhadap masyarakat luas, bahwa hal tersebut tidak menjadi masalah, karena UGD telah mengambil tindakan pencegahan untuk memastikan pasien dan tenaga medis terlindungi dan rumah sakit tetap menjadi tempat terbaik untuk memberikan perawatan yang tepat untuk keadaan darurat akut yang sensitif terhadap waktu seperti stroke iskemik akut. Administrasi rumah sakit juga harus memastikan keselamatan pasien melalui tindakan pencegahan yang tepat dan penggunaan alat pelindung diri (APD).⁹

Pencegahan terhadap terjadinya kasus stroke (seperti konsumsi aspirin atau antikoagulan ketika dibutuhkan, penanganan faktor risiko, gaya hidup sehat) lebih diutamakan dalam keadaan pandemi seperti ini. Potensi penggunaan *telemedicine* (*video telemedicine* maupun komunikasi via telepon) juga dapat dipertimbangkan dalam penanganan kasus stroke terutama yang tidak membutuhkan tindakan intervensi dan pada kasus stroke ringan.²³

Pandemi COVID-19 mengharuskan langkah-langkah tambahan untuk penanganan pasien stroke, bersama dengan langkah-langkah yang bertujuan untuk meminimalkan penyebaran infeksi. Beberapa tantangan yang dihadapi dengan pasien stroke akut termasuk ketidakmampuan mereka untuk berkomunikasi secara efektif karena masalah bicara, perubahan status mental, dan riwayat yang tidak adekuat (karena keterbatasan pengujung dengan kebijakan rumah sakit).^{7,20}

Manajemen stroke iskemik akut standar harus dikejar, termasuk terapi reperfusi dengan alteplase intravena dan trombektomi mekanik bila tidak ada

kontraindikasi. Agen pemeriksaan dan antiplatelet yang tepat untuk pencegahan stroke sekunder harus dipertimbangkan jika tidak ada kontraindikasi. Walaupun profilaksis tromboemboli vena akan direkomendasikan untuk semua pasien COVID-19 yang tidak dirawat di rumah sakit, termasuk pasien dengan stroke iskemik, antikoagulasi terapeutik untuk pencegahan stroke masih belum pasti. Praktek saat ini mendorong keputusan individual berdasarkan pencitraan, waktu, konteks klinis, dan diskusi risiko-manfaat. Strategi manajemen untuk antikoagulasi pada pasien stroke COVID-19 dapat berubah dengan data yang muncul. Pemantauan ketat terhadap temuan laboratorium karakteristik koagulopati terkait COVID, seperti D-dimer dan fibrominogen yang meningkat, waktu prothrombin yang diperpendek dan penambahan waktu tromboplastin parsial, dan rasio normalisasi internasional yang rendah harus dipertimbangkan dalam dugaan kasus COVID-19.²⁰ Pemberian antikoagulan dengan *low molecular weight heparin* pada kasus stroke iskemik dapat diberikan untuk mengurangi kejadian tromboemboli pasien dikarenakan status protrombosis yang tinggi pada kasus stroke dengan COVID-19.⁴⁵

Khosravani dkk. (2020) mengusulkan konsep *Protected Code Stroke* (PCS) selama pandemi ini yang menyediakan kerangka kerja untuk elemen-elemen kunci seperti pedoman skrining, penggunaan APD, dan manajemen sumber daya krisis. Berdasarkan penelitian sebelumnya, rekomendasi untuk PCS termasuk paramedis harus mengembangkan kebijakan skrining infeksi pada semua pasien dengan presentasi seperti stroke, sebelum membawa mereka ke rumah sakit. Pemindahan dari luar harus diminimalkan, dan bahkan yang membutuhkan pemindahan harus memiliki penyaringan infeksi sebelum pemindahan. Sebuah *hot-spot* neurologi khusus bersama dengan unit CT seluler untuk pasien COVID-19 dengan gejala seperti stroke sangat bermanfaat. Pasien yang secara klinis stabil setelah trombolisis dapat dipantau pada unit perawatan non intensif.^{7,22,46}

SIMPULAN

COVID-19 merupakan ancaman kesehatan global. Beberapa pasien dengan COVID-19 menunjukkan gejala neurologis, termasuk stroke. Proses internalisasi virus SARS-CoV-2 terjadi ketika S glikoprotein dari virus berikatan dengan ACE2 pada membran seluler. ACE2 diekspresikan dalam beberapa jaringan dan organ, termasuk sistem pernapasan, saluran pencernaan, dan otak. SARS-CoV-2 menginduksi *down-regulation* ACE2, dan mengaktifkan sumbu RAS klasik secara berlebihan serta menonaktifkan pensinyalan RAS alternatif di otak. Ketidakseimbangan akibat vasodilatasi, peradangan saraf, stres oksidatif, dan trombogenesis dapat

berkontribusi terhadap patofisiologi stroke selama infeksi COVID-19. Hal ini tidak seperti pemahaman kita sebelumnya bahwa COVID-19 mirip dengan “flu biasa”, kita sekarang dapat mengetahui bahwa virus SARS-CoV-2 dapat menyerang beberapa organ dan menyebabkan kerusakan yang signifikan dan permanen. Protokol perawatan di rumah sakit harus dimodifikasi untuk memberikan perawatan individual yang lebih baik untuk pasien stroke disertai COVID-19 serta keamanan bagi tenaga kesehatan. Tinjauan literatur ini diharapkan dapat menjadi bahan bacaan ilmiah bagi para klinisi terkait stroke dan COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

- Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):1-8.
- Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta*. 2020;508:254-66.
- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res*. 2020;24:91-8.
- Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020;215:1-7.
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:1-4.
- Fu B, Chen Y. The 2019 novel coronavirus disease with secondary ischemic stroke: two cases report. 2019;1-12.
- Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun*. 2020;87:115-9.
- WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation report. WHO. 2020.
- Zhao J, Rudd A, Liu R. Challenges and Potential Solutions of Stroke Care During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak. *Stroke*. 2020;51(5):1356-7.
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020;10(2):102-8.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Eng J Med*. 2020;382(8):727-33.
- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Hu Y, et al. Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China. *bioRxiv*. 2020;651-8.
- Divani AA, Andalib S, Napoli M Di, Lattanzi S, Hussain MS, Biller J, et al. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(8):1-12.
- Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26(5):499-501.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-90.
- Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;194:1-7.
- Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, Al Jody A, Nunsio PN.

- Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020;11:1–11.
18. Wang HY, Li XL, Yan ZR, Sun XP, Han J, Zhang BW. Potential neurological symptoms of COVID-19. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1–2.
19. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand.* 2020;142(1):14–22.
20. Hassett C, Gedansky A, Mays M, Uchino K. Acute ischemic stroke and COVID-19. *Cleve Clin J Med.* 2020;19–21.
21. Dafer RM, Osteraas ND, Biller J. Acute Stroke Care in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(7):1–4.
22. Khosravani H, Rajendram P, Notario L, Chapman MG, Menon BK. Protected Code Stroke: Hyperacute Stroke Management during the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Stroke.* 2020;1891–5.
23. Markus HS, Brainin M. COVID-19 and stroke – A global World Stroke Organization perspective. *Int J Stroke.* 2020;15(4):361–4.
24. Qureshi AI, Abd-Allah F, Alsenani F, Aytac E, Borhani-Haghighi A, Ciccone A, *et al.* Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *Int J Stroke.* 2020;0(0):1–15.
25. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, *et al.* Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Lancet.* 2020.
26. Berekashvili K, Dmytriw AA, Vulkanov V, Agarwal S, Khaneja A, Turkel-Parella D, *et al.* Etiologic Subtypes of Ischemic Stroke in SARS-CoV-2 Virus patients. *medRxiv.* 2020.
27. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Eng J Med.* 2020;(18):1–13.
28. Klok FA, Kruip MJHA, Meer NJMVD, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–7.
29. Sanyasi RDLR, Pramudita EA. Ischemic stroke in coronavirus disease 19 (COVID-19) positive patient: a case report. *J Med Sci.* 2020;52(3):30–6.
30. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–62.
31. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, *et al.* Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Eng J Med.* 2020;38:13.
32. Cavalli E, Bramanti A, Ciurleo R, Tchorbanov A, Giordano A, Fagone P, *et al.* Entangling COVID-19 associated thrombosis into a secondary antiphospholipid antibody syndrome: Diagnostic and therapeutic perspectives (Review). *Int J Mol Med.* 2020;1–10.
33. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417–8.
34. Almashat SA. Vasculitis in COVID-19: A Literature Review. *J Vasc.* 2020;6(1):1–5.
35. Hanafi R, Roger PA, Perin B, Kuchcinski G, Deleval N, Dallery F, *et al.* COVID-19 Neurologic Complication with CNS Vasculitis-Like Pattern. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;1–4.
36. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol.* 2020;20(5):271–2.
37. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H, *et al.* Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones.* 2020;7(1):45–67.
38. Kelley N, Jeltama D, Duan Y, He Y. The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(13):1–24.
39. Shimizu H, Sakimoto T, Yamagami S. Pro-inflammatory role of NLRP3 inflammasome in experimental sterile corneal inflammation. *Sci Rep.* 2019;9(1):1–11.
40. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
41. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:1–15.
42. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–80.
43. Arroja MMC, Reid E, McCabe C. Therapeutic potential of the renin angiotensin system in ischaemic stroke. *Exp Transl Stroke Med.* 2016;8(8):1–14.
44. Sharifi-razavi A, Karimi N, Zarvani A, Baghbanian SM. Ischemic stroke associated with novel coronavirus 2019: a report of three cases. *Int J Neurosci.* 2020;1–5.
45. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, Cohen H, Farmer SF, Goh Y Y, *et al.* Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020;1–3.
46. Moshayedi P, Ryan TE, Mejia LLP, Nour M, Liebeskind DS. Triage of Acute Ischemic Stroke in Confirmed COVID-19: Large Vessel Occlusion Associated With Coronavirus Infection. *Front Neurol.* 2020;11:10–2.



Review Article

Current Potential Antiviral Agents for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Therapy

Prayogi Kramy

Medical Faculty of Palangka Raya University, Central Kalimantan, Indonesia

Abstract

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.460>

Diajukan: 06 Juli 2020

Diterima: 15 Juli 2020

Afiliasi Penulis:

Fakultas Kedokteran,
Universitas Palangkaraya,
Kalimantan Tengah

Korespondensi Penulis:

Prayogi Kramy
Palangka, Jekan Raya, Palangka Raya,
Kalimantan Tengah 74874,
Indonesia

E-mail:

prayogikramy2114@gmail.com

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was first discovered in Wuhan, Hubei Province, China. SARS-CoV-2 infects the respiratory tract, which causes coronavirus disease 2019 (COVID-19). Various studies have been conducted to find effective therapies. However, there is still no specific treatment or therapy for COVID-19. This literature review, summarizes some recent research on several potential antiviral agents, both drugs that are commonly used in the medical world such as ivermectin, to medicine from herbal plants and some drugs that are in the process of clinical trials such as remdesivir, lopinavir/ritonavir, Interferon β , ribavirin, convalescent plasma, and monoclonal antibodies for COVID-19 therapy.

Keywords : SARS-CoV-2, COVID-19, Antiviral Agents, Potential therapy

INTRODUCTION

In December 2019, the novel Betacoronavirus or 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) was first discovered in Wuhan, Hubei Province, China.¹ Currently, 2019-nCoV has been officially named by the International Committee on Taxonomy Virus (ICTV) as a severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).¹ SARS-CoV-2 infects the respiratory tract which causes coronavirus disease 2019 (COVID-19).¹ Based on the results of the SARS-CoV-2 genome analysis, this virus is suspected to be a recombinant coronavirus originating from bats and unidentified coronaviruses.² As of July 6, 2020, from 188 countries, there were 11.409.805 positive confirmed cases of COVID-19 with mortality rates of 533.684 cases or case fatality rate (CFR) of 4.6%.³

Various studies have been conducted to find effective therapies and found several drugs that have the potential to overcome SARS-CoV-2 infections such as interferon alpha (IFN- α), lopinavir / ritonavir (LPV / r), ribavirin (RBV), chloroquine phosphate (CLQ / CQ), remdesivir and umifenovir (arbidol).² However, there is still no specific treatment or therapy for COVID-19. This literature review summarizes some of the recent research on several potential antiviral agents for COVID-19 therapy.

SOME POTENTIAL ANTIVIRAL AGENTS

Ivermectin

Ivermectin is a broad-spectrum anti-parasitic drug that has been widely used in medicine.⁴ From the results of in vitro study, Ivermectin is known to inhibit the replication of several viruses, including human immunodeficiency virus (HIV-1), dengue virus (DENV), and Venezuelan equine encephalitis virus (VEEV).⁵

Caly L *et al.*⁵ showed that Ivermectin could also inhibit the replication of the SARS-CoV-2 virus in Vero / hSLAM cells by 93% in 24 hours, and 99.8% in 48 hours. The Food and Drug Administration (FDA) has approved the use of Ivermectin to treat parasitic diseases because it has proven to be safe for humans.⁶ However, Ivermectin has not been clinically tested, especially for COVID-19 disease. Thus, further research is needed.

Human recombinant soluble ACE2 (hrsACE2)

Human recombinant soluble ACE2 (hrsACE2) is a drug that is currently in the process of clinical trials for COVID-19 therapy. From the results of in vitro study, hrsACE2 inhibit SARS-CoV-2 infection on cells significantly.⁷

To enter the host cells, the glycoprotein in the SARS-CoV-2 envelope spike must bind to the cellular receptor, such as angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2).⁸ Within the cell, SARS-CoV-2 will synthesize

proteins that are needed to form new virions, which will appear on the cell surface.⁸ By inhibiting the interaction between ACE2 and the SARS-CoV-2 envelope spike, hrsACE2 may prevent the virus's entry into the cell to prevent its replication.⁷

Zinc (Zn)

Zinc is an essential micronutrient for humans and physiologically needed in the body's immune system to fend off viral infections.⁹ From the results of in vitro study, Zn can inhibit the replication of several viruses, such as rhinovirus, coxsackievirus B3, hepatitis C, hepatitis E, to SARS-CoV.⁹⁻¹²

Zn has an antiviral effect on SARS-CoV through an RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibitory pathway, which prevents viral replication.¹³ There has been no research regarding the antiviral effect of Zn, specifically on SARS-CoV-2, both in vitro or in vivo. Nevertheless, Zn is believed to be beneficial for COVID-19 patients. Currently, there is an ongoing clinical trial to find out the benefits or potential of Zn as a candidate for COVID-19 therapy.¹⁴

Echinacea

Echinacea is an herbal medicine that is known to reduce symptoms due to respiratory tract infections. Echinacea is also known to have an immunomodulatory effect; hence it is quite popular to be used as a health supplement that may increase immunity against infectious diseases.¹⁵

Hudson J *et al.*¹⁷ concluded that in vitro, *Echinacea purpurea* extract was sensitive to herpes simplex virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, and all avian influenza virus strains. Echinacea purpurea extract was proven to be able to inactivate SARS-CoV and MERS-CoV in infected cell cultures.¹⁸ Therefore, it is anticipated that *Echinacea purpurea* extract is effective against all strains of Coronavirus and can be effective prophylaxis for SARS-CoV-2.¹⁷ The study has not undergone a peer-review process. However, the results can serve as an indication for further research.

3 chymotrypsin-like proteases (3CLpro) inhibitors

3CLpro is an enzyme that plays a vital role in coronavirus replication, including MERS-CoV and SARS-CoV.² Cinanserin, is known to contain serotonin receptor antagonists or 3CLpro inhibitors which can inhibit 3CLpro, hence preventing the replication of SARS-CoV.² Some in vitro studies also showed that flavonoids in herbal plants could inhibit hepatitis C virus, MERS-CoV, and SARS-CoV replication through the inhibitory effect of 3CLpro.^{18,19} Some of these flavonoids include, herbacetin, quercetin, and helichrysetin, rhoifolin and pectolinorin.²⁰

Remdesivir

Remdesivir is a broad-spectrum antiviral drug that is used to treat RNA viruses. This drug is able to inhibit RNA-dependent RNA polymerase (RdRP) in RNA viruses, including MERS / SARS-CoV.²¹ In vitro study showed that this drug can effectively inhibit SARS-CoV-2.²¹ Some clinical trial results that have been published, show remdesivir is a promising drug as a therapeutic choice for COVID-19 patients.²² Although the clinical trial process have not been completed, U.S. The Food and Drug Administration (FDA) has allowed remdesivir to be used to treat COVID-19 patients.²³

Lopinavir/ritonavir (LPV/r)

LPV/r was originally a combination drug to treat human immunodeficiency virus (HIV) infections, but now it is also use as one of the treatment options for SARS-CoV-2 infection.²⁴ Cao *et al* conducted an undisclosed clinical trial on 199 subjects to assess the effectiveness of LPV / r compared to standard services in COVID-19 patients.²⁵ As a result, there was no significant difference in the time for clinical improvement and in the 28-day mortality assessment, a lower number was found in the LPV / r group.²⁵ Treatment with LPV / r also did not reduce RNA viral load or duration of viral load detection compared with standard supportive care. In addition, SARS-CoV-2 RNA was still detected in 40.7% of patients in the lopinavir / ritonavir group at the end of the trial on day 28.²⁵ The results of this study require further study in order to determine whether treatment with LPV / r given at Certain disease stages can reduce some complications in COVID-19 patients.

Combination of Lopinavir / ritonavir (LPV / r), Interferon β -1b (IFN β -1b), and Ribavirin (RBV)

Hung *et al* conducted an undisclosed clinical trial in 127 subjects, with 86 of them randomly were treated with a combination of LPV / r, IFN β -1b, and RBV, while 41 subjects were included in the control group.²⁶ As a result, the combination group had a significantly shorter average clinical improvement time from the first day of treatment, to the nasopharyngeal swab being negative (7 days) compared to the control group (12 days).²⁶ LPV / r combination therapy, IFN β -1b, and RBV are proven to be safe and superior when compared to the combination of LPV / r alone in reducing viral load, alleviating symptoms, to shortening the duration of treatment of patients with mild symptoms of COVID-19.²⁶

Convalescent Plasma

Convalescent plasma transfusion is a common modalities to treat infectious diseases. The effectiveness of

convalescent plasma as a potential therapy was first discovered through clinical trials during the Spanish flu pandemic in 1918–1920.^{27,28} Convalescent plasma from patients who have recovered from COVID-19 patients is known to have a therapeutic effect because it has antibodies to SARS-CoV-2.²⁸ From several studies in critical COVID-19 patients, all patients experienced clinical improvement.²⁸ Although the current study of convalescent plasma administration in COVID-19 patients is still limited, the FDA approves this therapy especially in critical COVID-19 patients.²⁹ Plasma donors were given by patients who had confirmed positive SARS-CoV-2, had been declared cured (negative on SARS-CoV-2 detection) and were symptom free for 14 days. Patients and donors must also had a match blood cross-match.²⁸

Monoclonal antibodies

Monoclonal antibodies are a potential therapy for dealing with SARS-CoV-2 infection.³⁰ Some monoclonal antibodies such as CR3022, CR3014, 47D11, B38 and H4 identified by ELISA, have the potential to neutralize SARS-CoV-2 by inhibiting the interaction of protein S1 protein subunits against ACE2 receptors and inhibit virus replication.^{30,31} Further research is needed to better understand the role of monoclonal antibodies as one of the potential therapies for COVID-19.

CONCLUSION

Until this point, COVID-19 cases around the world continue to increase. Without specific management found for COVID-19, preventive and protective measures have become the best option. The existence of potential drugs that could become COVID-19 therapy raises the probability of finding specific therapies.

REFERENCES

1. Lupia T, Scabini S, Mornese Pinna S, Di Perri G, De Rosa F, Corcione S. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;21:22–27. doi:10.1016/j.jgar.2020.02.021
2. Gasmi A, Noor S, Tippairote T, Dadar M, Menzel A, Bjørklund G. Individual risk management strategy and potential therapeutic options for the COVID-19 pandemic. *Clinical Immunology*. 2020:108409. doi:10.1016/j.clim.2020.108409
3. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University [Internet]. Gisanddata.maps.arcgis.com. 2020 [cited July 6, 2020]. Available from: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
4. González Canga A, Sahagún Prieto AM, Díez Liébana MJ, Fernández Martínez N, Sierra Vega M, García Vieitez JJ. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans--a mini-review. *AAPS J*. 2008;10(1):42–46. doi:10.1208/s12248-007-9000-9

5. Caly L, Druce J, Catton M, Jans D, Wagstaff K. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;104787. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104787
6. Buonfrate D, Salas-Coronas J, Muñoz. Multiple-dose versus single-dose Ivermectin for Strongyloides stercoralis infection (Strong Treat 1 to 4): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled superiority trial. *The Lancet Infectious Diseases.* 2019;19(11):1181–1190. doi:10.1016/s1473-3099(19)30289-0
7. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkruys A, Wimmer R, Stahl M. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell Press.* 2020. doi:DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.004
8. Rothan H, Byrareddy S. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:102433. doi:10.1016/j.jaut.2020.102433
9. Read S, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Advances in Nutrition.* 2019;10(4):696–710. doi:10.1093/advances/nmz013
10. Suara R, Crowe J. Effect of Zinc Salts on Respiratory Syncytial Virus Replication. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(3):783–790. doi:10.1128/aac.48.3.783–790.2004
11. Kar M, Khan N, Panwar A. Zinc Chelation Specifically Inhibits Early Stages of Dengue Virus Replication by Activation of NF- κ B and Induction of Antiviral Response in Epithelial Cells. *Front Immunol.* 2019;10. doi:10.3389/fimmu.2019.02347
12. Kaushik N, Anang S, Ganti K, Surjit M. Zinc: A Potential Antiviral Against Hepatitis E Virus Infection?. *DNA Cell Biol.* 2018;37(7):593–599. doi:10.1089/dna.2018.4175
13. teVelthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoSPathog.* 2010;6(11):e1001176. Published 2010 November 4. doi:10.1371/journal.ppat.1001176
14. World-first trial to test benefit of intravenous zinc in COVID-19 fight. *The University of Melbourne.* <https://about.unimelb.edu.au/newsroom/news/2020/april/world-first-trial-to-test-benefit-of-intravenous-zinc-in-covid-19-fight>. Published 2020. Accessed April 12, 2020.
15. David S, Cunningham R. Echinacea for the prevention and treatment of upper respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2019;44:18–26. doi:10.1016/j.ctim.2019.03.011
16. Hudson J, Vimalanathan S. Echinacea—A Source of Potent Antivirals for Respiratory Virus Infections. *Pharmaceuticals (Basel).* 2011;4(7):1019–1031. Published 2011 July 13. doi:10.3390/ph4071019
17. Jonsdottir H, Signer J, Albrich W. In vitro antiviral activity of Echinaforce®, an Echinacea purpurea preparation, against common cold coronavirus 229E and highly pathogenic MERS-CoV and SARS-CoV. 2020. doi:10.21203/rs.2.24724/v2
18. Jo S, Kim S, Shin D, Kim M. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2019;35(1):145–151. doi:10.1080/14756366.2019.1690480
19. Jo S, Kim H, Kim S, Shin D, Kim M. Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV 3C like protease inhibitors. *Chem Biol Drug Des.* 2019;94(6):2023–2030. doi:10.1111/cbdd.13604
20. Ryu Y, Jeong H, Kim J et al. Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV 3CLpro inhibition. *Bioorg Med Chem.* 2010;18(22):7940–7947. doi:10.1016/j.bmc.2010.09.035
21. Liang C, Tian L, Liu Y et al. A promising antiviral candidate drug for the COVID-19 pandemic: A mini-review of remdesivir. *Eur J Med Chem.* 2020;201:112527. doi:10.1016/j.ejmech.2020.112527
22. Beigel J, Tomashek K, Dodd L et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report. *New England Journal of Medicine.* 2020. doi:10.1056/nejmoa2007764
23. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment>. Published 2020. Accessed July 14, 2020.
24. McKee D, Sternberg A, Stange U, Laufer S, Naujokat C. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacol Res.* 2020;157:104859. doi:10.1016/j.phrs.2020.104859
25. Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(19):1787–1799. doi:10.1056/nejmoa2001282
26. Hung I, Lung K, Tso E et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet.* 2020;395(10238):1695–1704. doi:10.1016/s0140-6736(20)31042-4
27. Marano G, Vaglio S, Pupella S, et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool?. *Blood Transfus.* 2016;14(2):152–157. doi:10.2450/2015.0131-15
28. Brown B, McCullough J. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19. *Transfusion and Apheresis Science.* 2020;59(3):102790. doi:10.1016/j.transci.2020.102790
29. Tanne JH. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ.* 2020;368:m1256. Published 2020 Mar 26. doi:10.1136/bmj.m1256
30. Jahanshahlu L, Rezaei N. Monoclonal antibody as a potential anti-COVID-19. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2020;129:110337. doi:10.1016/j.biopha.2020.110337
31. Wang C, Li W, Drabek D et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun.* 2020;11(1). doi:10.1038/s41467-020-16256-y



Kondisi Psikologis Perawat yang Memberikan Asuhan Keperawatan pada Pasien COVID-19: Tinjauan Narasi

Teguh Santoso¹, Dwi Agustiana Sari¹, Junait², Anna Jumatul Laely²

¹Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Guna Bangsa Yogyakarta

²Komite Keperawatan RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.461>

Diajukan: 8 Juli 2020
Diterima: 27 Juli 2020

Afiliasi Penulis:
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan
Guna Bangsa
Yogyakarta

Korespondensi Penulis:
TeguhSantosa
Jl. Ringroad Utara, Condong Catur,
Depok, Sleman, Yogyakarta, 55283,
Indonesia

E-mail:
tg.santoso21@gmail.com

Latar belakang : *Corona virus disease-19* (COVID-19) menjadi wabah dunia yang menimbulkan beban psikologis bagi masyarakat dan tenaga kesehatan yang memberikan perawatan pada pasien dengan COVID-19. Perawat merupakan salah satu tenaga kesehatan yang menjadi garda terdepan pemberian asuhan keperawatan pada pasien. Penelitian ini bertujuan mendeskripsikan kondisi psikologis perawat yang memberikan asuhan keperawatan pada pasiendengan COVID-19.

Metode : Penelitian ini merupakan *narrative review*. Sebelas artikel dipilih dari *Google Scholar*, PubMed, EBSCO, dan ProQuest yang telah di-*peer-reviewed* dan dipublikasikan, *full-text*, serta dalam bahasa Inggris mulai dari tanggal 1 Januari 2020 sampai 31 Mei 2020. Istilah pencarian yang digunakan dalampencarian artikel yakni COVID-19, *nursing care*, *nurse*, dan *psychological effect*.

Hasil : Sebelas artikel yang telah ditinjau menyebutkan bahwa kondisi psikologis perawat yang memberikan asuhan keperawatan pada pasien COVID-19 meliputi kecemasan, rasa takut, depresi, kelelahan, sulit tidur atau insomnia, gangguan mental lain, somatisasi, mudah marah, obsesif-konvulsif, penurunannafsumakan, merasa tidak nyaman, tidak berdaya, menangis, dan bahkan terlintas untuk bunuh diri.

Simpulan : Memberikan perawatan kepada pasien dengan COVID-19 dapat menimbulkan gangguan psikologi pada perawat.

Kata kunci : Asuhan keperawatan, COVID-19, efek psikologi, perawat

Psychological condition of nurses who provided nursing care in patient with COVID-19: A narrative review

Abstract

Background : Coronavirus disease-19 (COVID-19) became epidemic and caused psychological disorder for the community and health workers who provided care for patients with COVID-19. Nurses are one of the frontline workers who provide nursing care to the patients. The objectives of this study was to describe psychological condition of nurses who provided nursing care for patients with COVID-19.

Methods : This article was a narrative review. Eleven articles were selected from Google Scholar, PubMed, EBSCO, and ProQuest which have been peer-reviewed and published, full text in English, started from 1st January 2020 to 31th May 2020. The search terms were COVID-19, nursing care, nurse, and psychological effects.

Results : The eleven reviewed articles showed that psychological condition of nurses who provided nursing care in patients with COVID-19 included anxiety, fear, depression, fatigue, insomnia, other mental disorders, somatization, irritable, obsessive-compulsive, loss of appetite, uncomfortable feeling, helplessness, crying, and even suicidal thought.

Conclusion : Providing care in patients with COVID-19 may cause psychological disturbances for nurses.

Keywords : Nursing care, COVID-19, psychological effect, nurse

PENDAHULUAN

Coronavirus disease - 19 (COVID-19) pertama kali ditemukan di Wuhan, Provinsi Hubei, China pada akhir tahun 2019.¹ Penyakit ini mudah menular sehingga menjadi perhatian masyarakat internasional. Pada Maret 2020 badan kesehatan dunia (WHO) menyatakan status pandemi terhadap COVID-19.² Coronavirus disease-19 dapat menyebabkan gangguan pernapasan, pencernaan, muskuloskeletal, dan neurologi.^{3,4} Akan tetapi, pada beberapa pasien tidak menimbulkan gejala atau asimtomatik sehingga meningkatkan risiko penularan pada kelompok rentan seperti bayi dan lanjut usia.^{5,6} Saat ini belum ditemukan obat maupun vaksin yang spesifik untuk penyakit COVID-19.⁷

Data WHO pada 8 Juni 2020 menyebutkan total pasien secara global yang didiagnosa positif COVID-19 berjumlah 6.931.000 orang dan 400.857 orang diantaranya meninggal dunia.⁸ Pada waktu yang bersamaan 32.033 pasien positif COVID-19 dan 1.883 orang meninggal dunia dilaporkan di Indonesia.⁹ Upaya yang dapat dilakukan untuk menurunkan angka kematian dan kesakitan terkait COVID-19 yakni upaya preventif dan kuratif. Upaya preventif bertujuan menjaga orang yang masih sehat agar tidak terinfeksi, sedangkan upaya kuratif yaitu perawatan yang diberikan pada orang positif COVID-19.¹⁰

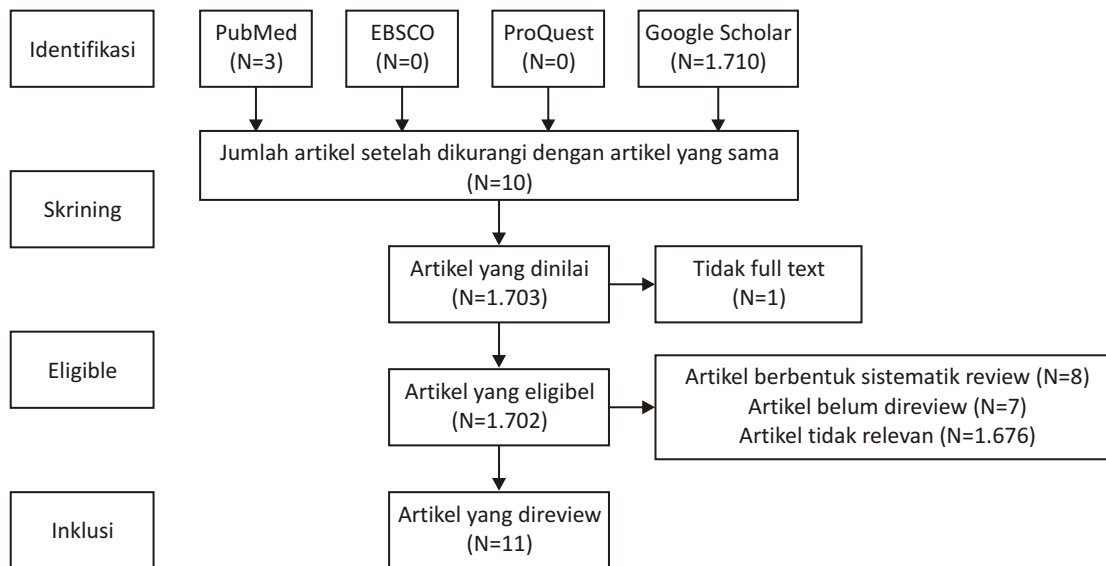
Upaya preventif yang dapat dilakukan adalah dengan cara melakukan perilaku hidup bersih dan sehat, meminimalkan aktivitas di luar rumah, dan menggunakan alat pelindung diri. Selain itu, upaya kuratif juga harus disiapkan, seperti sarana dan prasarana yang memadai serta tenaga kesehatan yang handal dalam memberikan perawatan pada pasien positif COVID-19.¹⁰ Namun demikian, petugas kesehatan memiliki risiko yang tinggi untuk terinfeksi. Hal tersebut dapat terjadi apabila kurang adanya dukungan dari

seluruh pihak, kurangnya waktu untuk beristirahat dan keterampilan yang minim sehingga akan meningkatkan kelelahan, stres kerja, dan kecemasan yang pada akhirnya berdampak pada menurunnya kualitas pelayanan yang diberikan.¹¹

Perawat merupakan salah satu tenaga kesehatan paling depan (*frontline*) dalam melakukan perlawanan terhadap COVID-19. Beberapa rumah sakit melakukan pengurangan jumlah kunjungan pasien, tetapi tidak pada ruang gawat darurat dan ruang isolasi. Perawat yang bekerja di ruang tersebut memiliki risiko yang lebih besar untuk berinteraksi dengan pasien atau penderita yang dicurigai positif COVID-19. Hal tersebut dapat berpengaruh terhadap kesehatan mental mereka. Penelitian sebelumnya yang dilakukan sebelum pandemi menyebutkan bahwa permasalahan yang sering muncul selama bekerja yakni kekerasan dalam bentuk kalimat atau bahasa serta dan perilaku yang sering dilakukan oleh dokter dan atasan atau teman sejawat. Selain itu, perawat juga khawatir terkait kondisi pasien yang dirawatnya.¹² Penelitian ini bertujuan untuk melaporkan dampak psikologi pada perawat yang memberikan perawatan pasien COVID-19.^{13,14}

METODE

Penelitian ini merupakan *narrative review*. Artikel yang dilakukan review dipilih dari Google Scholar, PubMed, EBSCO, dan ProQuest. Kombinasi istilah yang digunakan dalam pencarian artikel yakni COVID-19, nursing care, nurse, dan psychological effect. Kriteria inklusi artikel yang digunakan dalam penelitian ini yakni artikel telah dilakukan *peer-reviewed* dan dipublikasikan, *full-text*, serta dalam bahasa Inggris mulai dari tanggal 1 Januari 2020 – 31 Mei 2020. Kriteria eksklusi artikel ini yaitu artikel hanya dalam bentuk abstrak, responden penelitian bukan perawat, dan artikel sudah terpublikasi



Gambar 1. Diagram alir hasil penelusuran artikel ilmiah

tetapi belum dilakukan *review*. Apabila terdapat artikel yang sama maka salah satu artikel akan dibuang.

Sebelum dilakukan penilaian, artikel yang telah terkumpul dilakukan identifikasi, skrining, eligibilitas, dan akhirnya didapatkan artikel yang sesuai untuk penilaian akhir sejumlah 11 artikel, terdiri dari 3 desain kualitatif dan 8 kuantitatif. Proses tersebut dapat dilihat pada diagram alir pada gambar 1 dan tabel ekstraksi data pada tabel 1.

Persetujuan etik penelitian tidak diperlukan karena ini merupakan review artikel yang terdapat pada data base jurnal.

HASIL

Seluruh artikel yang diidentifikasi didapatkan melalui penelusuran literatur dari data base jurnal. Sebelas artikel yang dinilai dapat dilihat pada tabel 1 dan seluruh artikel menggunakan Bahasa Inggris. Pada artikel ini terdiri dari 6 desain penelitian *cross-sectional study*, 2 desain kualitatif dengan pendekatan fenomenologi, 2 penelitian survey, dan 1 deskriptif analitik. Lokasi penelitian pada artikel yang dilakukan *review* adalah di China. Total keseluruhan responden yakni berjumlah 7.405 yang terdiri dari 2.381 perawat, 1.470 dokter, 1.512 staf rumah sakit, dan 2.042 perawat dan dokter yang tidak dijelaskan secara rinci.

Hasil tinjauan artikel tersebut mendapatkan kondisi perawat yang memberikan asuhan keperawatan mengalami gangguan psikologis. Gangguan psikologis yang muncul seperti kecemasan, rasa takut, depresi, kelelahan, sulit untuk tidur atau insomnia, gangguan mental lain, somatisasi, mudah marah, obsesif-konvulsif, penurunan nafsu makan, merasa tidak nyaman, tidak

berdaya, menangis, dan bahkan terlintas untuk bunuh diri.

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk melihat gambaran psikologis perawat yang memberikan asuhan keperawatan pada pasien COVID-19. Memberikan asuhan keperawatan pada pasien COVID-19 dapat berdampak negatif pada psikologis perawat. Dampak negatif psikologis yang dialami oleh perawat yakni kecemasan dan depresi. Kecemasan adalah status emosional negatif yang dipersepsikan secara individual dan merupakan salah satu gangguan psikologis yang sering dialami oleh perawat. Hasil penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa penyebab kecemasan pada perawat yakni usia, status pernikahan, tingkat pendidikan, dan beban kerja.^{13,26} Perawat yang masih muda dan belum menikah cenderung lebih mudah untuk mengalami kecemasan dan depresi dibandingkan dengan perawat yang lebih senior. Hal tersebut dapat terjadi karena perawat yang lebih senior memiliki lebih banyak pengalaman dalam melakukan perawatan kepada pasien dan memiliki dukungan dari anggota keluarga.^{26,27} Perawat dengan latar belakang pendidikan tinggi biasanya akan memiliki ekspektasi yang tinggi terhadap profesinya, tetapi akan lebih mudah merasa kecewa apabila hasil yang dicapainya tidak sesuai.²⁸ Hal itu merupakan gejala dari kecemasan dan depresi. Pada masa pandemi seperti saat ini, jumlah pasien akan meningkat sehingga beban kerja akan meningkat, dan perawat akan merasa mudah lelah.²⁹

Psikologi negatif lain yang dialami oleh perawat yakni rasa takut, insomnia dan gangguan mental lain.

TABEL 1

Ekstraksi data artikel yang direview

No	Penulis / judul / doi	Ukuran sampel	Jenis penelitian	Hasil penelitian
1	Mo, Y, Deng, L, Zhang, L, <i>et al.</i> Work stress among Chinese nurses to support Wuhan in fighting against COVID-19 epidemic. <i>J NursManag.</i> 2020; 00: 1–8. ¹⁵ https://doi.org/10.1111/jonm.13014	180 perawat (18 laki-laki dan 162 perempuan) dengan rata-rata usia responden 32,71 ± 6,52 tahun.	<i>Cross-sectional survey</i>	Secara keseluruhan perawat yang memberikan asuhan keperawatan pada pasien dengan COVID-19 merasa tertekan dan penyebab utamanya yakni rasa cemas
2	Sun N, Wei L, Shi S, <i>et al.</i> A qualitative study on the psychological experience of caregivers of COVID-19 patients. <i>Am J Infect Control.</i> 2020;48(6):592–598. ¹⁶ doi:10.1016/j.ajic.2020.03.018	20 perawat (3 laki-laki dan 17 perempuan) dengan rata-rata usia responden 30,6 ± 6,12 tahun	Kualitatif dengan pendekatan fenomenologi	Pada awalnya perawat merasakan kelelahan, rasa tidak nyaman, tidak berdaya, rasa takut, dan kecemasan
3	Yuan Wu, Jun Wang, Chenggang Luo, Sheng Hu, Xi Lin, Aimee E. Anderson, Eduardo Bruera, Xiaoxin Yang, Shaozhong Wei, Yu Qian. A Comparison of Burnout Frequency Among Oncology Physicians and Nurses Working on the Frontline and Usual Wards During the COVID-19 Epidemic in Wuhan, China, <i>Journal of Pain and Symptom Management</i> , Volume 60, Issue 1, 2020. ¹⁷ https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.04.008	220 responden (104 dokter dan 116 perawat) yang bekerja di <i>frontline</i> dan bangsal biasa	Penelitian survey	Perawat maupun dokter yang bekerja di flontline memiliki frekuensi <i>burnout</i> yang lebih rendah dan lebih tidak memilikikekhawatiran yang berlebihan terhadap penularan infeksi
4	Zhang Y, Wei L, Li H, Pan Y, Wang J, Li Q, Wu Q, Wei H. The Psychological Change Process of Frontline Nurses Caring for Patients with COVID-19 during Its Outbreak. <i>Issues Ment Health Nurs.</i> 2020 Jun;41(6) 525–530. ¹⁸ doi:10.1080/01612840.2020.1752865 . PMID: 32497451	23 perawat (18 perempuan dan 5 laki-laki) dengan rerata usia 31,5 tahun	Deskriptif kualitatif	Perubahan psikologi terdiri dari 3 tahapan yakni tahap awal (<i>being ambivalent</i>) pada tahap ini perawat akan merasakan perasaan yang tidak karuan seperti perasaan takut akan terinfeksi. Pada tahap pertengahan (<i>emotional exhausted</i>), perawat akan lebih merasa mudah cemas, depresi, somatisasi, mudah marah, konvulsif, dan merasa takut. Pada tahap akhir (<i>energy renewal</i>), yakni perawat sudah merasa mendapatkan dukungan dari sosial, dukungan dari sesama perawat, dan masyarakat maupun pemerintah

No	Penulis / judul / doi	Ukuran sampel	Jenis penelitian	Hasil penelitian
5	Shen, X., Zou, X., Zhong, X., Yan, J., & Li, L. (2020). Psychological stress of ICU nurses in the time of COVID-19. <i>Critical care (London, England)</i> , 24(1), 200. ¹⁹ https://doi.org/10.1186/s13054-020-02926-2	102 perawat	Penelitian survey	Perawat merasa memiliki beban kerja yang besar, kelelahan, frustrasi, kesulitan tidur, nafsu makan berkurang, sering menangis, dan sesekali berfikir untuk bunuh diri
6	Lu W, Wang H, Lin Y, Li L. Psychological status of medical workforce during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. <i>Psychiatry Res.</i> 2020;288:112936. ²⁰ doi:10.1016/j.psychres.2020.112936	2042 responden (perawat dan dokter) dan 257 staff administratif	Cross-sectional survey	Pada kedua kelompok terlihat memiliki rasa takut, cemas, dan depresi yang berat
7	Zhang, X., Jiang, Z., Yuan, X., Wang, Y., Huang, D., Hu, R., Zhou, J., & Chen, F. (2020). Nurses reports of actual work hours and preferred work hours per shift among frontline nurses during coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemic: A cross-sectional survey. <i>International journal of nursing studies</i> , 103635. Advance online publication. ²¹ https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2020.103635	109 perawat (88 perempuan dan 21 laki-laki)	Cross-sectional survey	Perawat merasa lebih nyaman bekerja selama 4 jam per shift. Apabila melebihi maka dapat mengganggu psikologis seperti merasa sulit bernapas, merasa ingin marah, nyeri kepala, dan kelelahan
8	Zhang, W. R., Wang, K., Yin, L., Zhao, W. F., Xue, Q., Peng, M., Min, B. Q., Tian, Q., Leng, H. X., Du, J. L., Chang, H., Yang, Y., Li, W., Shangguan, F. F., Yan, T. Y., Dong, H. Q., Han, Y., Wang, Y. P., Cosci, F., & Wang, H. X. (2020). Mental Health and Psychosocial Problems of Medical Health Workers during the COVID-19 Epidemic in China. <i>Psychotherapy and psychosomatics</i> . ²²	927 responden (247 perawat dan 680 dokter) dan 1255 non medical staff	Cross-sectional survey	Staf medis lebih mudah mengalami insomnia, depresi, cemas, somatisasi, dan gejala obsesif-konvulsif
9	Kang, Lijun & Ma, Simeng & Chen, Min & Yang, Jun & Wang, Ying & Li, Ruiting & Yao, Lihua & Bai, Hanping & Cai, Zhongxiang & Yang, Bingxiang & Hu, Shaohua & Zhang, Kerang & Wang, Gaohua & Ma, Ci & Liu, Zhongchun. (2020). Impact on Mental Health and Perceptions of Psychological Care among Medical and Nursing Staff in Wuhan during the 2019 Novel Coronavirus Disease Outbreak: a Cross-sectional Study. <i>Brain, Behavior, and Immunity</i> . 87. ²³ 10.1016/j.bbi.2020.03.028	994 responden (183 dokter dan 811 perawat)	Cross-sectional survey	Perawat dan dokter mengalami gangguan mental yang bervariasi yakni mulai yang ringan, sedang, hingga berat

No	Penulis / judul / doi	Ukuran sampel	Jenis penelitian	Hasil penelitian
10	Lai J, Ma S, Wang Y, <i>et al.</i> Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. <i>JAMA Netw Open</i> . 2020;3(3):e203976. ²⁴ doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.3976	1257 responden (493 dokter dan 764 perawat)	<i>Cross-sectional survey</i>	634 responden mengalami depresi, 560 mengalami kecemasan, 427 kesulitan tidur, dan 899 responden mengalami <i>distress</i> lainnya. Perawat yang bekerja di <i>frontline</i> menunjukkan gejala depresi, kecemasan, insomnia, dan kesulitan tidur lebih berat dibandingkan pada perawat yang bekerja di bangsal perawatan
11	Qian Liu, Dan Luo, Joan E Haase, Qiaohong Guo, Xiao Qin Wang, Shuo Liu, Lin Xia, Zhongchun Liu, Jiong Yang, Bing Xiang Yang. The experiences of health-care providers during the COVID-19 crisis in China: a qualitative study, <i>The Lancet Global Health</i> , Volume 8, Issue 6, 2020. ²⁵ https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30204-7	13 responden (9 perawat dan 4 dokter)	Kualitatif dengan pendekatan fenomenologi	Tenaga kesehatan mengalami kelelahan kerja, ketakutan akan risiko terinfeksi, merasa kehilangan kemampuan dalam memberikan perawatan kepada pasien, dan membutuhkan dukungan yang besar untuk meminimalkan stres yang dialami

COVID-19 merupakan penyakit menular dan penyebarannya bisa melalui udara dan adanya kasus sejawat perawat yang meninggal akibat terinfeksi COVID-19, sehingga menimbulkan rasa takut akan infeksi penyakit terhadap perawat yang melakukan perawatan pada pasien COVID-19.^{13,30} Gangguan tidur atau insomnia dan gangguan mental lain dialami oleh perawat timbul akibat seringnya berhubungan secara langsung dengan pasien COVID-19 dan bekerja sesuai dengan jam kerja biasanya setiap *shift* (4–12 jam). Keadaan tersebut lebih sering dialami oleh perawat baru karena perawat baru belum memiliki banyak pengalaman dalam merawat pasien infeksius.²⁴ Hasil penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa perawat lebih cenderung memilih bekerja 4 jam per *shift* setiap hari dimasa pandemi COVID-19. Hal itu disebabkan oleh bekerja 4–12 jam selama masa pandemi meningkatkan risiko tertular dan kelelahan, bekerja dengan menggunakan alat pelindung diri mengakibatkan sakit kepala, sesak napas, kesusahan buang air, serta kacamata goggle mudah untuk berembun.²¹

Selain itu, akibat merawat pasien COVID-19, dilaporkan perawat mengalami somatisasi, mudah marah, penurunan napsu makan, merasa tidak nyaman, tidak berdaya, menangis, hingga terlintas untuk bunuh diri. Kondisi tersebut lebih sering dialami oleh perawat yang masih muda (usia 25–34 tahun) dengan pengalaman yang masih sedikit terkait perawatan pada pasien dengan penyakit kritis seperti COVID-19.¹⁹ Hal

tersebut terjadi karena pada perawat muda merasa harga dirinya rendah, menyendiri, dan merasa tidak memiliki kemampuan dalam melakukan perawatan pasien kritis.²⁷ Apabila permasalahan psikologis yang dialami oleh perawat tidak teratasi maka menurunkan imunitas tubuh dan meningkatkan risiko tertular COVID-19 serta mengganggu kualitas pelayanan keperawatan. Maka dari itu dalam menjalankan tugasnya, perawat perlu mendapatkan dukungan.

Dukungan sosial dari keluarga, masyarakat, dan pemerintah kepada perawat maupun tenaga medis lainnya sangat diperlukan untuk meminimalkan dampak negatif (kecemasan, depresi, rasa takut, insomnia, kelelahan, penurunan napsu makan) dari gangguan psikologi yang dialami.¹⁰ Bentuk dukungan keluarga dan masyarakat dapat berupa tidak timbulnya stigma negatif di masyarakat pada perawat yang memberikan perawatan pada pasien COVID-19. Pemerintah sebagai pengambil kebijakan dan regulasi dapat memberikan dukungan berupa penyediaan alat pelindung diri serta menjamin ketersediaan sarana dan prasarana yang memadai bagi perawat dan tenaga medis lain, sehingga dalam melaksanakan tugasnya mereka akan merasa terlindungi dan nyaman.^{10,11}

SIMPULAN

Hanya 11 artikel penelitian yang *eligible* untuk dilakukan *review* dan kesemuanya dilakukan di China, berbahasa

Inggris, dan data base jurnal yang terbatas. Hal tersebut menjadikan keterbatasan dalam *review* ini, sehingga perlu adanya penelitian lebih lanjut terkait kondisi psikologis perawat. Penelitian lanjutan juga berguna untuk meningkatkan *evidence base* terkait dampak psikologi akibat COVID-19 terutama penelitian di Rumah Sakit Indonesia, sehingga dapat disesuaikan dengan budaya kerja perawat Indonesia. Selain itu, dampak psikologis yang dialami oleh perawat perlu dijadikan pertimbangan kebijakan manajemen rumah sakit dalam memberikan dukungan psikologis dan pelatihan dalam menghadapi epidemi secara terencana.

DAFTAR PUSTAKA

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
- World Health Organization. Mental Health and Psychosocial Considerations During COVID-19 Outbreak. *World Heal Organ*. 2020;(January):1-6.
- Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han, Yang Qiu, Jingli Wang, Ying Liu, Yuan Wei, Jia'an Xia, Ting Yu, Xinxin Zhang LZ. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. 2020;(January):19-21.
- Chang T, Wu J, Chang L. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *J Formos Med Assoc*. 2020;(January).
- Clark A, Jit M, Warren-gash C, Guthrie B, Wang HHX, Mercer SW, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Heal*. 2020;(20):1-15.
- Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2020;(xxxx):1-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.001>
- Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, Chan CP, Jin DY. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci* [Internet]. 2020;10(1):15. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13578-020-00404-4>
- Culp WC. Coronavirus Disease 2019. *A A Pract*. 2020;14(6):e01218.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Situasi Terkini Perkembangan (COVID-19). 05 Mei [Internet]. 2020; Available from: https://covid19.kemkes.go.id/download/Situasi_Terkini_050520.pdf
- Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19 -An overview. *J Chin Med Assoc*. 2020;217-20.
- Huang L, Lin G, Tang L, Zhou LY and Z. Special attention to nurses' protection during the COVID-19 epidemic. *Med Sci Sport Exerc* [Internet]. 2017;49(5S):354. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7101882/pdf/13054_2020_Article_2841.pdf
- Niiyama E, Okamura H, Kohama A, Taniguchi T, Sounohara M, Nagao M. A survey of nurses who experienced trauma in the workplace: Influence of coping strategies on traumatic stress. *Stress Heal*. 2009;25(1):3-9.
- Hu D, Kong Y, Li W, Han Q, Zhang X, Zhu LX, et al. Frontline Nurses' Burnout, Anxiety, Depression, and Fear Statuses and Their Associated Factors During the COVID-19 Outbreak in Wuhan, China: A Big-Scale Cross-Sectional Study. *SSRN Electron J*. 2020;000.
- WHO. On the front line of COVID-19: inspiring stories of health care workers 1 / 13. :1-13.
- Mo Y, Deng L, Zhang L, Lang Q, Liao C, Wang N, et al. Work stress among Chinese nurses to support Wuhan in fighting against COVID-19 epidemic. *J Nurs Manag*. 2020;(March):1-8.
- Sun N, Wei L, Shi S, Jiao D, Song R, Ma L, et al. A qualitative study on the psychological experience of caregivers of COVID-19 patients. *Am J Infect Control* [Internet]. 2020;48(6):592-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.03.018>
- Wu Y, Wang J, Luo C, Hu S, Lin X, Anderson AE, et al. A Comparison of Burnout Frequency Among Oncology Physicians and Nurses Working on the Frontline and Usual Wards During the COVID-19 Epidemic in Wuhan, China. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.04.008>
- Zhang Y, Wei L, Li H, Pan Y, Wang J, Li Q, et al. The Psychological Change Process of Frontline Nurses Caring for Patients with COVID-19 during Its Outbreak. *Issues Ment Health Nurs* [Internet]. 2020;0(0):1-6. Available from: <https://doi.org/10.1080/01612840.2020.1752865>
- Shen X, Zou X, Zhong X, Yan J, Li L. Psychological stress of ICU nurses in the time of COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):2-4.
- Lu W, Wang H, Lin Y, Li L. Psychological status of medical workforce during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *Psychiatry Res*. 2020;288(April):1-5.
- Zhang X, Jiang Z, Yuan X, Wang Y, Huang D, Hu R, et al. Nurses reports of actual work hours and preferred work hours per shift among frontline nurses during coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemic: A cross-sectional survey. *Int J Nurs Stud*. 2020;2019(xxxx).
- Zhang WR, Wang K, Yin L, Zhao WF, Xue Q, Peng M, et al. Mental Health and Psychosocial Problems of Medical Health Workers during the COVID-19 Epidemic in China. *Psychother Psychosom*. 2020;100053(45).
- Kang L, Ma S, Chen M, Yang J, Wang Y, Li R, et al. Impact on mental health and perceptions of psychological care among medical and nursing staff in Wuhan during the 2019 novel coronavirus disease outbreak: A cross-sectional study. *Brain Behav Immun*. 2020;(March):1-7.
- Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N, et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 Mar 23;3(3):e203976-e203976. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976>
- Liu Q, Luo D, Haase JE, Guo Q, Wang XQ, Liu S, et al. The experiences of health-care providers during the COVID-19 crisis in China: a qualitative study. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2020;8(6):e790-8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30204-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30204-7)
- Tsaras K, Papathanasiou I V., Vus V, Panagiotopoulou A, Katsou MA, Kelesi M, et al. Predicting Factors of Depression and Anxiety in Mental Health Nurses: A Quantitative Cross-Sectional Study. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)*. 2018;72(1):62-7.
- Cheung T, Yip PSF. Depression, anxiety and symptoms of stress among Hong Kong nurses: A cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2015 Sep 7 [cited 2020 Jul 16];12(9):11072-100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26371020/>
- Alilu L, Zamanzadeh V, Valizadeh L, Habibzadeh H, Gillespie M. A grounded theory study of the intention of nurses to leave the profession. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. 2017 [cited 2020 Jul 16];25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28591301/>

29. Su TP, Lien TC, Yang CY, Su YL, Wang JH, Tsai SL, *et al.* Prevalence of psychiatric morbidity and psychological adaptation of the nurses in a structured SARS caring unit during outbreak: A prospective and periodic assessment study in Taiwan. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2007 [cited 2020 Jul 16]; 41(12): 119–30. Available from : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16460760/>
30. WHO. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. 2020;(March):1–10.



Literatur Review : Dampak Gangguan Kesehatan Mental pada Petugas Kesehatan Selama Pandemi *Coronavirus Disease 2019*

Bela Novita Amaris Susanto

Jurusan Keperawatan, Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Yatsi Tangerang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.462>

Diajukan: 16 Juli 2020
Diterima: 06 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:
Jurusan Keperawatan,
Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Yatsi Tangerang

Korespondensi Penulis:
Bela Novita Amaris Susanto
Jl. Aria Santika No.40A, Margasari,
Karawaci, Kota Tangerang,
Banten, 15114, Indonesia

E-mail:
bnamaris@gmail.com

Latar belakang : Pandemi *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) merupakan masalah kesehatan yang menyerang masyarakat secara global. Virus 19-nCoV telah menyebabkan kematian lebih dari 500.000 dan lebih dari 120.000.000 kasus positif. Wabah COVID-19 dikaitkan dengan dampak gangguan kesehatan mental terutama pada petugas kesehatan yang bertugas sebagai garda depan. *Review* ini bertujuan untuk membahas sosio-demografi, gangguan kesehatan mental, hubungan kesehatan mental dengan COVID-19, serta mekanisme coping dan kebutuhan perawatan kesehatan mental pada petugas kesehatan selama pandemi COVID-19.

Metode : Pencarian artikel dilakukan database berikut PubMed, Science Direct, Medline, Google Scholar dan Crossref selama bulan April–Juni 2020. Sebanyak 65 artikel dipilih pada penyaringan awal dan 15 artikel dibahas sebagai ulasan akhir.

Hasil : Variabel sosio-demografi antara lain usia, jenis kelamin, jenis profesi, jenjang karier dan tempat bekerja. Gangguan kesehatan mental seperti kecemasan, depresi, stres, *post-traumatic stress disorder* (PTSD), insomnia, somatisasi, gejala obesif-kompulsif, efikasi diri, sensitivitas interpersonal, *phobic anxiety* dan lekas marah disebabkan karena kurang dukungan sosial, kurang informasi tentang COVID-19, pelatihan penggunaan dan kurangnya alat pelindung diri (APD), langkah mengendalikan infeksi, bekerja di ruang isolasi, khawatir akan terinfeksi dan menularkan ke keluarga, perasaan frustasi ketidakpuasan pada pekerjaan, perasaan kesepian terisolasi, kontak langsung dengan pasien positif COVID-19, pasien menyembunyikan riwayat medis dan peningkatan rasio kerja.

Simpulan : Penting untuk memperhatikan kesehatan mental petugas kesehatan selama pandemi COVID-19, diperlukan sumber daya, perencanaan dan tindakan yang serius untuk mengatasi masalah ini.

Kata kunci : COVID-19, pandemi, petugas kesehatan, gangguan kesehatan mental

Literature review: Adverse effect of mental health disorders on healthcare workers during the Coronavirus disease 2019 pandemic

Abstract

Background : The coronavirus disease (COVID-19) pandemic is a health problem that attacks people globally. The disease caused by 19-nCoV has caused more than 500,000 deaths and more than 120,000,000 positive cases. The COVID-19 outbreak was related to the adverse effect of mental health disorders, especially on healthcare workers who serve as the frontline. This review aims to discuss socio-demographics, mental health disorders, the relationship of mental health with COVID-19, as well as coping mechanisms and the need for mental health care for healthcare workers during the COVID-19 pandemic.

Methods : The article search was conducted with the following PubMed, Science Direct, Medline, Google Scholar, and Crossref from April to June 2020. A total of 65 articles were selected at initial screening and 15 articles were discussed as a final review.

Results : Socio-demographic variables include age, sex, type of profession, career path, and place of work. Mental health disorders such as anxiety, depression, stress, post-traumatic stress disorder (PTSD), insomnia, somatization, obesity-compulsive symptoms, self-efficacy, interpersonal sensitivity, phobic anxiety, and irritability are caused by lack of social support, lack of information about COVID-19, training on the use and lack of PPE, measures to control infection, work in isolation, worry about being infected and spread to the family, feelings of frustration at work dissatisfaction, feelings of loneliness isolated, direct contact with positive patients with COVID-19, patients conceal medical history and increase work ratio.

Conclusion : It is important to pay attention to the mental health of healthcare workers during the COVID-19 pandemic, resources, planning, and serious actions that are needed to overcome this problem.

Keywords : COVID-19, pandemic, healthcare workers, mental health disorders

PENDAHULUAN

Penyakit yang disebabkan oleh novel coronavirus SARS-CoV-2 telah menjadi darurat masalah kesehatan masyarakat secara global, serta telah ditetapkan World Health Organization (WHO) sebagai pandemi pada Maret 2020.¹ Infeksi coronavirus 2019 atau yang sering disebut dengan COVID-19 merupakan penyakit yang terkait dengan gejala pernafasan dengan kematian yang diakibatkan karena sindrom gangguan pernafasan akut.² Tercatat sampai bulan Juli 2020 secara global terdapat 216 wilayah terdampak kasus COVID-19 dengan lebih dari 12.000.000 kasus terkonfirmasi positif serta lebih dari 500.000 kematian yang terkonfirmasi.³ Jumlah kasus tersebut menandakan sistem kesehatan secara global dapat mengalami kewalahan menghadapi penyakit COVID-19, dalam menangani COVID-19 para petugas kesehatan sebagai garda depan yang harus dilindungi sebagai sumber daya paling berharga setiap negara.⁴

Sistem kesehatan harus memperhatikan saran dari WHO dalam menjaga kesehatan mental para petugas kesehatan di garis depan.⁵ Wabah COVID-19 menular dan menyebar secara cepat dapat berdampak pada tekanan psikologis dan gejala penyakit mental.⁶ Semakin meningkat jumlah kasus yang terkonfirmasi, maka semakin tinggi permintaan perawatan kesehatan. Kondisi tersebut menempatkan petugas kesehatan dalam ancaman gangguan psikologis karena berbagai hal antara lain : menghadapi risiko morbiditas dan mortalitas pekerjaan yang belum pernah terjadi sebelumnya, kurangnya dan/atau APD yang memadai, pajanan pasien yang terinfeksi, kelebihan beban kerja,

pengendalian infeksi yang buruk, merawat pasien terinfeksi dan kekhawatiran resiko menularkan infeksi ke keluarga maupun diri sendiri.^{7,8}

Penyebab gangguan psikologis tersebut akan berdampak pada kesehatan mental petugas kesehatan, dimana antara negara satu dengan lainnya yang terdampak COVID-19 akan menunjukkan gangguan kesehatan mental yang berbeda pada petugas kesehatan. Selama ini, penanganan gangguan kesehatan mental lebih fokus pada masyarakat dari pada petugas kesehatan. Efek psikologis di Wuhan, tempat dimana virus corona baru ini muncul yaitu stres, kecemasan, depresi, susah tidur, penolakan, kemarahan dan ketakutan.⁹ Tekanan psikologis secara langsung menghambat kemampuan petugas kesehatan dalam memberikan perawatan, dengan mempertahankan kesehatan mental dari petugas kesehatan dapat berguna untuk mengendalikan infeksi secara maksimal.¹⁰ Hasil review dari 6 artikel,¹¹ dimana penelitian berfokus pada penilaian beberapa dampak kesehatan mental. Ada semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa COVID-19 dapat menjadi faktor risiko independen untuk stres pada petugas kesehatan melalui analisis variabel sosio-demografi dan variabel psikologis.

Efek tidak langsung yang terjadi petugas kesehatan terkait kesehatan mental sangat penting untuk diperhatikan dengan cara meningkatkan perawatan, perencanaan perawatan kesehatan mental dan pencegahan langkah-langkah selama potensi pandemi berikutnya. Penilaian, dukungan, dan perawatan kesehatan mental adalah bagian penting dari respons terhadap wabah COVID-19.¹² Petugas kesehatan

menghadapi beberapa bahaya pekerjaan psikososial yang intrinsik dengan pekerjaan mereka, termasuk beban kerja yang berat dan pekerjaan *shift*. Petugas kesehatan ditemukan memiliki prevalensi gangguan mental minor yang lebih tinggi daripada pekerja umum, dan mereka lebih cenderung memiliki jam kerja yang lebih lama, tuntutan pekerjaan psikologis yang lebih tinggi, kontrol pekerjaan yang lebih tinggi, lebih banyak tuntutan di tempat kerja, dan prevalensi kerja *shift* yang lebih tinggi.¹³

Berdasarkan uraian tersebut, penulis ingin melakukan telaah artikel lebih lanjut mengenai dampak gangguan kesehatan mental pada petugas kesehatan selama pandemi COVID-19. Tujuan dari literatur *review* ini untuk meringkas, marangkum dan mengidentifikasi gangguan kesehatan mental yang terjadi pada petugas kesehatan selama pandemi COVID-19, dengan pembahasan tentang sosio-demografi, gangguan kesehatan mental, hubungan kesehatan mental dengan COVID-19, serta mekanisme coping dan kebutuhan perawatan kesehatan mental selama pandemi COVID-19. Analisa ini akan menjadi salah satu pertimbangan untuk pengembangan strategi penanganan pada petugas kesehatan dengan gangguan kesehatan mental.

Desain penelitian ini adalah literatur *review* atau tinjauan pustaka. Jenis penulisan yang digunakan adalah tradisional *review* yang berfokus pada topik atau variabel tentang dampak Kesehatan mental pada petugas kesehatan. Pencarian database dilakukan melalui PubMed, Science Direct, Medline, Google Scholar dan Crossref selama Bulan April-Juni 2020. Dengan menggunakan istilah pencarian "COVID-19", "coronavirus", "2019-nCoV", "impact COVID-19", "mental health", "mental health disorders", "psychological disorders", "healthcare workers", "pandemic COVID-19". Proses pengumpulan jurnal dilakukan penyaringan dari 65 artikel menjadi 15 artikel berdasarkan kriteria yang ditentukan oleh penulis. Adapun kriteria inklusi yang dipilih yaitu tahun terakhir artikel (2019-2020) dan penelitian original yang membahas tentang gangguan kesehatan mental petugas kesehatan selama pandemi COVID-19.

Dari artikel yang telah di-*review*, menunjukkan bahwa 10 dari 14 artikel mengambil sampel data di Negara Cina, sehingga hasilnya mungkin tidak bisa disamakan dengan negara-negara lain di seluruh dunia yang terdampak COVID-19. Rentang ukuran sampel yang digunakan bervariasi antara 59-4.369 yang terdiri dari sebagian besar perawat dan medis. Terdapat 5 artikel memiliki jumlah sampel <500, dimana jumlah sampel yang lebih besar akan lebih jelas mengidentifikasi dampak gangguan kesehatan mental yang dialami oleh petugas kesehatan selama pandemi COVID-19. Sedangkan, semua artikel menggunakan populasi Rumah Sakit, jumlah populasi terbanyak yang digunakan adalah 34 Rumah Sakit. Penggunaan

instrumen yang sudah baku pada seluruh artikel menjadikan identifikasi dampak gangguan kesehatan mental pada responden lebih mudah dan akurat, jumlah penggunaan instrumen bervariasi antara 2-8 instrumen penelitian. Instrumen yang paling sering digunakan adalah IES-R, ISI, GAD-7, PHQ-9 dan SAS. Diantara 15 artikel yang direview, terdapat 6 artikel yang menggunakan metode penelitian kuantitatif, 4 artikel menggunakan survei dengan pendekatan *cross-sectional*, 3 artikel menggunakan metode studi observasional *cross-sectional* dan 2 artikel memiliki desain studi dengan pendekatan *cross-sectional*.

Sosio-Demografi

Pada faktor usia, didapatkan data dari 15 artikel yang telah di-*review*, rata-rata usia petugas kesehatan antara 25-40 dan partisipan dominan perempuan (65-80%). Hubungan antara usia dengan gejala psikologis, dimana petugas kesehatan baru yang berusia <30 tahun menunjukkan prevalensi abnormalitas psikologis lebih tinggi dari petugas kesehatan berpengalaman yang berusia >30 tahun.¹⁴ Petugas kesehatan dengan usia lebih muda dan berjenis kelamin perempuan berkaitan dengan PTSD, depresi berat, kecemasan dan stres yang dirasakan tinggi,¹⁵ Petugas kesehatan yang lebih muda (usia ≤30) memiliki skor depresi yang lebih tinggi dari pada petugas yang lebih tua tetapi perbedaan ini tidak signifikan secara statistik.¹⁶ Hal ini sama seperti yang dikemukakan pada penelitian, dimana petugas kesehatan dengan usia 30-49 memiliki tingkat stres lebih dibanding usia <30 dan >49 tahun.¹⁷ Sedangkan, petugas medis dengan usia antara 41-50 tahun merasakan stres lebih besar saat menyaksikan pasien mereka meninggal akibat COVID-19 karena khawatir akan keamanan diri mereka sendiri.¹⁸

Pada jenis kelamin dan faktor jenjang karir, perempuan yang memiliki gelar profesional menengah memiliki gejala parah seperti depresi, kecemasan dan kesulitan.¹⁹ Petugas kesehatan perempuan yang bekerja lebih dari 10 tahun dan memiliki dua atau lebih anak-anak rentan terhadap stres, depresi dan kecemasan. Sedangkan, perempuan yang bekerja di ruang isolasi lebih rentan mengalami gangguan psikologis.¹⁷ Skor kecemasan dan stres laki-laki lebih rendah daripada perempuan, skor kecemasan dokter lebih rendah daripada perawat, dan skor kecemasan petugas kesehatan menengah lebih tinggi daripada petugas kesehatan junior dan senior.²⁰ Sedangkan, faktor jenis pekerjaan dimana petugas medis lebih rentan mengalami insomnia, cemas, depresi dan gejala obsesif daripada petugas non-medis.²¹ Berlawanan dengan hasil penelitian, bahwa petugas non-medis memiliki risiko tinggi mendapatkan tekanan psikologis selama wabah COVID-19.²² Hasil dari faktor tempat kerja, petugas kesehatan yang bekerja di Rumah Sakit tingkat sekunder

TABEL 1

Artikel terkait Gangguan Kesehatan Mental pada Tenaga Kesehatan

No.	Penulis	Negara	Populasi	Metode Penelitian	Instrumen	Hasil
1.	Cai, W. <i>et al.</i> , 2020	Cina	1.521 petugas medis yang menangani COVID-19 di provinsi Jiangsu, 147 staf berpengalaman, 1.347 staf baru.	Studi <i>cross-sectional</i> 147 staf berpengalaman, 1.347 staf baru.	1. SCL-90R 2. CD-RISC 3. SSRS	Petugas kesehatan tanpa pengalaman kegawatdaruratan akan menunjukkan kesehatan mental yang buruk, ketahanan dan dukungan sosial yang buruk, serta cenderung menderita kelainan psikologis seperti sensitivitas interpersonal dan kecemasan photik.
2.	Chew, NWS. <i>et al.</i> , 2020	Singapura dan India	906 petugas kesehatan yang berasal dari 5 Rumah Sakit di Singapura dan India yang terlibat dalam perawatan pasien COVID-19	Kuantitatif	1. DASS-21 2. IES-R	5,3% mengalami depresi sedang-sangat parah, 8,7% kecemasan sedang-sangat parah, 2,2% stres sedang-sangat parah, dan 3,8% untuk tingkat tekanan psikologis sedang-berat.
3.	Lu, W. <i>et al.</i> , 2020	Cina	2.299 dengan 2.042 staf medis dan 257 staf administrasi dari Rumah Sakit Povinsi Fujian yang menangani SARS-CoV-2	Survei <i>cross-sectional</i>	1. NRS 2. HAM-A 3. HAM-D	22,6% staf medis menunjukkan kecemasan ringan hingga sedang, 2,9% menunjukkan kecemasan berat. Hasil menunjukkan petugas kesehatan garda depan yang bekerja di departemen pernapasan, IGD, ICU dan penyakit menular dua kali lebih mungkin menderita kecemasan dan depresi dari pada staf non-klinis
4.	Tan BYQ <i>et al.</i> , 2020	Singapura	470 petugas kesehatan di Singapura	Kuantitatif	1. DASS-21 2. IES-R	Hasil menunjukkan 14,5% mengalami kecemasan, 8,9% depresi. 6,6% stres dan 7,7% masalah klinis PTSD
5.	Kang, L. <i>et al.</i> , 2020	Cina	99 staf medis dan keperawatan yang bekerja di Wuhan	Kuantitatif	1. PHQ-9 2. GAD-7 3. ISI 4. IES-R 5. SEM 6. RMSEA 7. CFI 8. TLI	36,3% telah mengakses materi psikologis melalui buku, 50,4% mengakses dari media online dan 17,5% telah melakukan konseling dan psikoterapi 36,9% memiliki gangguan kesehatan mental, 34,4% memiliki gangguan ringan, 22,4% memiliki gangguan sedang dan 6,2% memiliki gangguan berat yang terjadi saat pandemik COVID-19
6.	Lai, J. <i>et al.</i> , 2020	Cina	1.257 petugas kesehatan yang menangani pasien COVID-19 dari 34 Rumah Sakit di Cina	Survei <i>cross-sectional</i>	1. PHQ-9 2. GAD-7 3. ISI 4. IES-R	Petugas kesehatan mengalami gejala depresi, kegelisahan, susah tidur, dan kesusahan, terutama terjadi perempuan

No.	Penulis	Negara	Populasi	Metode Penelitian	Instrumen	Hasil
7.	Cai, W. <i>et al.</i> , 2020	Cina	2.182 partisipan terdiri dari petugas medis dan non-medis dari Cina	Studi <i>cross-sectional</i>	1. ISI 2. SCL-90R 3. PHQ-4 4. PHQ-2	Petugas medis memiliki prevalensi insomnia lebih tinggi (38,4%), kecemasan (13%), depresi (12,2%), somatisasi (1,6%) dan gejala nobsesif-kompulsif (5,3%)
8.	Rossi, R. <i>et al.</i> , 2020	Italia	1.379 petugas medis di Itali	Studi <i>observasional cross-sectional</i>	1. PTSD 2. GPS 3. PHQ-9 4. GAD-7 5. ISI 6. PSS	Gejala PTSD 49,38%. Depresi berat 24.73%, kegelisahan 19,80%, susah tidur 8,27% dan merasakan stres yang tinggi sebesar 21,90%. Sebagian besar petugas kesehatan yang terlibat dengan pandemi COVID-19 mengalami masalah kesehatan mental, khususnya perempuan muda dan petugas medis di garda depan.
9.	Cai H. <i>et al.</i> , 2020	Cina	534 partisipan terdiri dari dokter, perawat dan staf Rumah Sakit di Provinsi Hunan	Studi <i>observasional cross-sectional</i>	Kuesioner 67 pertanyaan dari Lee, S.M <i>et al.</i> , 2018	Staf medis mengalami stres emosional selama wabah COVID-19. Faktor utama yang terkait dengan stres termasuk risiko infeksi yang dirasakan terhadap diri mereka sendiri dan keluarga mereka, kematian pasien, ketersediaan panduan pengendalian infeksi yang jelas, ketersediaan peralatan pelindung yang efektif, pengakuan pekerjaan mereka oleh otoritas rumah sakit, dan penurunan dalam kasus yang dilaporkan.
10.	Huang, JZ. <i>et al.</i> , 2020	Cina	230 staf medis yang berpartisipasi dalam pengobatan COVID-19	Kuantitatif	1. SAS 2. PTSD-SS	23,04% staf medis mengalami kecemasan. Insiden kecemasan pada staf medis perempuan lebih tinggi daripada pada pria. Insiden kecemasan dan gangguan stres tinggi di antara staf medis.
11.	Xiao, H. <i>et al.</i> , 2020	Cina	180 staf medis (dokter dan perawat yang bekerja pada bagian <i>respiratory</i> , klinik demam dan ICU)	Study <i>observasional cross-sectional</i>	1. SAS 2. GSES 3. SASR 4. PSQI 5. SSRS	Tingkat dukungan sosial untuk staf medis secara signifikan terkait dengan efikasi diri dan kualitas tidur dan secara negatif terkait dengan tingkat kecemasan dan stres. Tingkat kecemasan secara signifikan terkait dengan tingkat stres, yang berdampak negatif terhadap efikasi diri dan kualitas tidur. Kecemasan, stres, dan <i>self-efficacy</i> adalah variabel perantara yang terkait dengan dukungan sosial dan kualitas tidur.
12.	Liang, Y. <i>et al.</i> , 2020	Cina	23 dokter dan 36 perawat dari departemen COVID- 19	Kuantitatif	1. SDS 2. SAS	Beberapa petugas kesehatan mengalami gejala depresi klinis signifikan.

No.	Penulis	Negara	Populasi	Metode Penelitian	Instrumen	Hasil
13.	Li, G. <i>et al.</i> , 2020	Cina	4.369 petugas medis perempuan di Rumah Sakit Tongji, Wuhan	Suvei <i>cross-sectional</i>	1. PHQ-9 2. GAD-7 3. IES-R	Petugas medis perempuan memiliki penyakit kronis dan gangguan mental yang tidak menular lebih cenderung mengalami stres, depresi dan kecemasan. Petugas medis yang bertugas di ruang isolasi memiliki tekanan psikologis lebih tinggi.
14.	Temseh, MH. <i>et al.</i> , 2020	Arab Saudi	811 petugas kesehatan di the King Khalid University Hospital (KKUH), Riyadh, Saudi Arabia	Kuantitatif	GAD-7	Tingkat kecemasan dan stres pada petugas kesehatan yang merawat pasien yang terinfeksi karena risiko penularan infeksi ke keluarga mereka atau sendiri.
15.	Temseh, MH. <i>et al.</i> , 2020	New York	657 petugas kesehatan di pusat medis besar di New York City	Survei <i>cross-sectional</i>	1. PC-PTSD 2. PHQ-2 3. GAD-2	Petugas kesehatan positif mengalami gejala psikologis yaitu 57% mengalami stres akut, 48% mengalami depresi dan 33% mengalami gejala kecemasan.

SCL-90R= Symptom Checklist-90-Revised
 CD-RISC = Connor-Davidson Resilience Scale
 SSRS = Server Reporting Services
 DASS-21 = The Depression, Anxiety and Stress Scale
 IES-R = Impact of Event Scale Revised
 NRS= Numeric Rating Scale
 HAM-A = Hamilton Anxiety Rating Scale
 HAM-D= Hamilton Depression Rating Scale
 PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9

GAD-7 = General Anxiety Disorder-7
 ISI = Insomnia Severity Index
 PHQ-4 = Patient Health Questionnaire-4)
 PHQ-2 = Patient Health Questionnaire-2
 GPS = Global Psychotrauma Screen
 SEM = Structural Equation Model
 RMSEA = Root Mean Square Error Of Approximation
 CFI = Comparative Fit Index

TLI = Tucker-Lewis index
 PSS = Perceived Stress Scale
 SAS =Zung's self-rating anxiety scale
 PTSD-SS = PTSD-short scale
 GSES = The General Self Efficacy Scale
 SASR = The Stanford Acute Stress Reaction
 PSQI= Pittsburgh Sleep Quality Index
 SSRS = The Social Support Rate Scale

(Tipe C dan D) terkait dengan gejala depresi yang lebih parah daripada yang bekerja di Rumah Sakit tingkat tersier (Tipe A dan B) (19). Petugas kesehatan sebagai garda depan yang bekerja di departemen pernapasan, IGD, ICU dan penyakit menular dua kali lebih mungkin menderita kecemasan dan depresi daripada staf non-klinis.²³

Gangguan kesehatan mental

Sebagian besar petugas kesehatan mengalami kecemasan, depresi, dan gejala insomnia, serta lebih dari 70% melaporkan tekanan psikologis.¹⁹ Petugas kesehatan mengalami kecemasan, depresi, stres dan masalah klinis PTSD, hal tersebut karena kurangnya aksesibilitas dukungan psikologis secara formal, kurang informasi medis mengenai wabah, kurang intensif pelatihan tentang penggunaan alat pelindung diri dan langkah-langkah mengendalikan infeksi.²² Sama seperti hasil penelitian yang menunjukkan bahwa sebagian besar petugas kesehatan yang terlibat dengan pandemi COVID-19 mengalami masalah kesehatan mental, seperti gejala PTSD, depresi berat, kegelisahan, susah tidur, dan

stres yang dirasakan tinggi, masalah tersebut muncul karena adanya teman sejawat yang meninggal, dirawat di rumah sakit atau dikarantina.¹⁵

Petugas kesehatan selama pandemi COVID-19 memiliki tingkat prevalensi insomnia berat, kecemasan, depresi, somatisasi, dan gejala obsesif-kompulsif, petugas kesehatan dengan depresi yang tinggal serumah bersama keluarga dan memiliki penyakit bawaan.²¹ Petugas medis yang mengalami kecemasan, stres dan efikasi diri berpengaruh pada kualitas tidur.²⁴ Petugas kesehatan tanpa memiliki pengalaman kegawatdaruratan masalah kesehatan di masyarakat menunjukkan gangguan kesehatan mental, ketahanan dan dukungan sosial, gangguan psikologis seperti sensitivitas interpersonal dan kecemasan psikotik.¹⁴

Hubungan kesehatan mental dengan COVID-19

Faktor yang mempengaruhi petugas kesehatan mengalami tekanan psikologis yaitu bekerja di ruang isolasi, kekhawatiran akan terinfeksi, kekurangan APD, pandemi yang tidak bisa dikendalikan, frustrasi karena hasil yang tidak memuaskan pada pekerjaan dan

perasaan kesepian karena terisolasi. Resiko petugas kesehatan terinfeksi disebabkan karena kontak langsung dengan pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 dan pasien yang menyembunyikan riwayat medis.²³ Selain itu, petugas kesehatan merasa takut akan menularkan wabah COVID-19 kepada keluarga dan ketidakmampuan dalam menangani pasien COVID-19 dalam kondisi kritis menjadi penyebab frustrasi pada hasil pekerjaan yang tidak memuaskan. Dibandingkan dengan bekerja di posisi lini kedua, petugas kesehatan yang bekerja di garis depan yang langsung merawat pasien dengan COVID-19 tampaknya menjadi faktor risiko independen untuk semua gejala kejiwaan setelah penyesuaian dari depresi, kecemasan, insomnia dan kesulitan.¹⁹

Petugas kesehatan mengalami gangguan psikologis karena kurangnya APD dan kelelahan karena peningkatan rasio kerja. Untuk mengatasi hal tersebut, diperlukan ketersediaan panduan pengendalian infeksi yang ketat, peralatan khusus untuk menangani pasien COVID-19, pengakuan atas usaha mereka oleh manajemen rumah sakit dan pemerintah, dan pengurangan kasus COVID-19 yang dilaporkan. Perawat juga merasa lebih gugup dan cemas ketika bekerja di bangsal bila dibandingkan dengan unit lainnya.¹⁸ Sedangkan, petugas kesehatan merasa lebih cemas menularkan COVID-19 ke anggota keluarga dari pada mendapatkan infeksi itu sendiri.⁸ Selama pandemi COVID-19, petugas kesehatan melaporkan mengalami gejala fisik yang paling sering terjadi yaitu sakit kepala, sakit tenggorokan, kecemasan, lesu dan insomnia. Petugas kesehatan yang menunjukkan gejala fisik cenderung mengalami depresi, kecemasan, stres dan PTSD.²⁵

Mekanisme koping dan Kebutuhan Perawatan Kesehatan Mental

Mencegah cacat terkait kesehatan mental jangka panjang pemantauan dan intervensi khusus pada petugas kesehatan di seluruh pandemi COVID-19 secara berurutan.¹⁵ Penanganan yang dilakukan untuk mencegah terjadinya gangguan kesehatan mental antara lain menyediakan tempat istirahat untuk mengisolasi diri, memberikan makanan terjamin dan persediaan kehidupan sehari-hari, merekam aktifitas selama bekerja untuk dibagikan ke keluarga, pelatihan penanganan kecemasan pada pasien COVID-19, manajemen Rumah Sakit untuk pengadaan APD dan mendatangkan konselor psikologis.²² Selain itu, intervensi multi disiplin untuk menangani gejala fisik maupun psikologis, pelatihan kegawat daruratan COVID-19, pelatihan ketrampilan psikologis bagi petugas kesehatan, mengoptimalkan kepatuhan petugas layanan kesehatan, intervensi khusus untuk kesejahteraan kesehatan mental petugas kesehatan dan pengingat untuk tidak

mengabaikan kesehatan mental pada petugas kesehatan.^{8,14,16,19,20,25} Selama wabah COVID-19, petugas kesehatan agar tidak terjadi gangguan psikologis menggunakan cara dengan beraktivitas fisik atau olahraga serta melakukan konseling mandiri secara online kepsikolog.²⁶ Selain itu, pemerintah harus menyediakan persediaan kebutuhan dasar, keamanan dan subsidi kerja untuk petugas kesehatan sebagai garis depan dan keluarga mereka. Menyesuaikan gangguan tidur petugas kesehatan, membangun dan mendorong komunikasi antara petugas kesehatan dan keluarga mereka sangat membantu untuk mengurangi tekanan psikologis yang mereka alami.²⁰

PEMBAHASAN

Meningkatnya angka morbiditas pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 telah menyebabkan masalah psikologis yang luar biasa di berbagai populasi. Petugas kesehatan berada di bawah tekanan psikologis yang tidak dapat diatasi.²⁷ Pada artikel¹⁴ pelatihan tingkat tinggi dan pengalaman profesional, ketahanan dan dukungan sosial diperlukan untuk petugas kesehatan yang pertama kali ikut serta dalam penanganan masalah kesehatan masyarakat, jika tidak memiliki hal tersebut dapat menimbulkan kesehatan mental, ketahanan dan dukungan sosial, dan cenderung menderita kelainan psikologis pada sensitivitas antar pribadi dan kecemasan fotografis. Kekurangan pada artikel ini adalah tentang status kelelahan dan kualitas tidur petugas layanan kesehatan. Irama kerja dan kehidupan yang biasa terganggu, yang mungkin menyebabkan mereka susah tidur dan kelelahan. Di sisi lain, desain *cross-sectional* gagal menjelaskan secara menyeluruh apakah lemahnya ketahanan dan kurangnya dukungan sosial pada staf baru menyebabkan kelainan psikologis yang jauh lebih besar. Kelebihan adalah jumlah sampel yang banyak yaitu 1521, sehingga dapat menggambarkan keadaan nyata atau gangguan kesehatan mental yang terjadi pada petugas kesehatan.

Artikel ini²³, yang menggunakan jumlah sampel banyak yaitu 2299, yang terdiri dari petugas medis dan petugas administrasi. Hasil dari artikel ini dapat memberikan dukungan dan referensi bagi negara lain untuk menerapkan intervensi psikologis bagi staf medis sesegera mungkin. Hasil penelitian menunjukkan keparahan ketakutan, kecemasan dan depresi berbeda secara signifikan antara petugas medis dan petugas administrasi serta 1,4 kali lebih mungkin merasa takut, dua kali lebih mungkin menderita kecemasan dan depresi pada petugas medis. Kekurangan pada artikel ini adalah bahwa semua pekerja medis berasal dari satu rumah sakit umum, jadi kehati-hatian harus dipraktikkan dalam menggeneralisasi hasil untuk semua petugas medis di Cina, metode penelitian membatasi analisis penyebab gangguan psikologis. Pada artikel²⁰ di

antara petugas kesehatan medis, memiliki penyakit bawaan merupakan faktor independen untuk insomnia, kecemasan, depresi, somatisasi, dan gejala obsesif-kompulsif. Sedangkan, diantara petugas kesehatan nonmedis, memiliki penyakit bawaan merupakan faktor risiko insomnia, depresi, dan gejala kompulsif obsesif-sive. Sebagai kesimpulan, prevalensi gejala psikologis yang lebih tinggi ditemukan di antara petugas kesehatan medis selama COVID-19 serta faktor risiko untuk mereka.

Hasil penelitian dari²³ berbanding terbalik dengan pemaparan hasil²², bahwa petugas kesehatan nonmedis memiliki lebih tinggi prevalensi kecemasan dikarenakan aksesibilitas yang berkurang ke dukungan psikologis formal, informasi kurang tentang wabah, pelatihan yang kurang intensif tentang peralatan perlindungan pribadi dan langkah-langkah pengendalian infeksi. Kekurangan artikel ini adalah data diperoleh dari kuesioner yang dilaporkan tidak diverifikasi dengan rekaman medis, tidak menilai status sosioekonomi yang mungkin membantu dalam mengevaluasi asosiasi hasil dan menyesuaikan intervensi khusus dan penelitian ini dilakukan pada awal wabah dan hanya di Singapura, yang dapat membatasi generalisasi temuan. Sedangkan, hasil penelitian¹⁶, menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam skor antara staf di COVID-19 yang terkait dengan departemen lain. Kekurangan penelitian ini responden hanya terdiri dari dokter dan perawat serta hanya mengkaji tingkat stres dan depresi. Pengukuran pada penelitian²⁵, gangguan kesehatan mental pada petugas kesehatan ditemukan prosentase paling tinggi (8,7%) mengalami kecemasan. Responden yang mengalami gangguan kesehatan mental cenderung memiliki usia lebih tua, memiliki komorbiditas yang sudah ada sebelumnya dan skrining positif untuk depresi, kecemasan, stres, dan PTSD pada bulan sebelumnya. Kekurangan pada artikel ini antara lain metode penelitian *cross-sectional* tidak dapat menyimpulkan bahwa tekanan psikologis telah menghasilkan manifestasi dari gejala fisik ini sementara hasil menemukan hubungan yang kuat antara kehadiran gejala fisik dan prevalensi tekanan psikologis tidak mencatat status sosial ekonomi dan tingkat pendidikan, yang bisa mempengaruhi hasil dan kuesioner harus dikelola sendiri dan informasi yang diberikan tentang gejala tidak diverifikasi oleh responden. Kelebihan penelitian ini menggunakan populasi 5 rumah sakit yang berasal dari 2 negara, sehingga dapat lebih bervariasi dalam pengambilan sampel.

Beberapa gangguan psikologis yang muncul pada petugas kesehatan tidak lain karena adanya *stressor*. *Stressor* yang didapat selama masa pandemi COVID-19 pada 18 petugas kesehatan melalui wawancara yaitu risiko paparan yang lebih tinggi, kesiapan kurang terkait wabah, kurang pengetahuan tentang cara mengatasi penyakit menular, konflik peran antara keluarga dan

pekerjaan, keterlambatan kehidupan pribadi dan perencanaan karier.²⁸ Temuan artikel ini¹⁹, menunjukkan lebih banyak tekanan (71%) di antara petugas kesehatan di Wuhan, asal dan pusat epidemi di Cina. Selain itu, bekerja sebagai petugas layanan kesehatan garis depan dengan keterlibatan langsung pasien dengan COVID-19 adalah faktor risiko independen untuk semua gejala. Karena pekerja garis depan di Wuhan memiliki risiko sangat tinggi untuk gejala depresi, kecemasan, insomnia, dan kesusahan, kesehatan mental mereka mungkin memerlukan perhatian khusus. Kekurangan artikel ini antara lain situasi yang semakin sulit sehingga gejala kesehatan mental petugas kesehatan bisa menjadi lebih parah diperlukan implikasi psikologis jangka panjang dari populasi ini perlu diselidiki lebih lanjut, tidak dapat membedakan gejala kesehatan mental yang sudah ada sebelumnya dengan gejala baru dan bias respon mungkin masih ada jika responden dalam keadaan terlalu stres. Sedangkan, hasil penelitian menunjukkan bahwa petugas medis di China yang merawat pasien dengan infeksi COVID-19 memiliki tingkat kecemasan, stres, dan kemanjuran diri yang bergantung pada kualitas tidur dan dukungan sosial.

Petugas kesehatan dengan usia lebih muda memiliki risiko terkena gangguan psikologis selama pandemi COVID-19. Lebih dari setengah pekerja yang berusia muda berpotensi memiliki lebih banyak masalah psikologi seperti kecemasan, depresi, konsep diri negatif dan somatisasi.²⁹ Hal tersebut serupa dengan hasil penelitian¹⁵, menunjukkan bahwa usia yang lebih muda dan jenis kelamin perempuan dikaitkan dengan semua hasil yang diselidiki, kecuali untuk insomnia. Menjadi garis depan secara khusus dikaitkan dengan gejala PTSD. Dokter umum lebih cenderung mendukung gejala PTSD, perawat dan asisten perawatan kesehatan lebih cenderung mendukung insomnia yang parah. Memiliki kolega yang meninggal, dirawat di rumah sakit atau di karantina dikaitkan dengan gejala PTSD, depresi, insomnia dan stres yang dirasakan. Terkena penularan dikaitkan dengan depresi. Kekurangan artikel ini yaitu penyebaran kuesioner online di seluruh jejaring sosial, menggunakan teknik bola salju bersama dengan iklan jejaring sosial bersponsor sehingga bisa menimbulkan bias. Sedangkan, kelebihanannya adalah artikel ini merupakan laporan pertama tentang hasil kesehatan mental dan faktor risiko terkait di antara petugas kesehatan yang terkait dengan pandemi COVID-19 di Italia dan pengambilan sampel dilakukan pada puncak penularan.

Pengakuan dari petugas medis dari manajemen rumah sakit dan pemerintah, penyediaan pedoman pengendalian infeksi, peralatan dan fasilitas khusus untuk manajemen infeksi COVID-19 harus diakui sebagai faktor yang dapat mendorong untuk bekerja selama pandemi dan memberikan manfaat secara psikologis. Kekurangan penelitian ini tidak menganalisis

perbedaan antara pekerja di departemen yang berbeda, tidak diselidiki faktor risiko yang terkait dengan dampak psikologis infeksi COVID-19, metode penelitian studi cross-sectional tidak mempelajari efek dari perubahan yang berkelanjutan pada status psikologis petugas medis dan data dari penelitian ini didasarkan pada tanggapan subyektif menggunakan kuesioner.¹⁸ Hasil penelitian⁸, menunjukkan tingkat kecemasan dari COVID-19 secara signifikan lebih tinggi daripada yang dari MERS-CoV atau influenza musiman : 41,1% lebih khawatir tentang COVID-19, 41,4% juga khawatir tentang MERS-CoV dan COVID-19, dan 17,5% lebih ditekankan oleh wabah rumah sakit MERS-CoV sebelumnya. Kekhawatiran yang paling sering adalah menularkan infeksi kepada keluarga dan teman-teman dibandingkan dengan diri mereka sendiri. Kekurangan penelitian ini tidak dapat mengetahui hubungan sebab akibat antara variabel penelitian. Sedangkan hasil penelitian dari²⁶, menunjukkan 57% mengalami stres akut, 48% depresi, dan 33% gejala kecemasan. pengembangan dan implementasi intervensi untuk mengurangi dampak dari tekanan psikologis berkelanjutan pada kesejahteraan mental dan fisik jangka panjang pada petugas kesehatan. Rencana tindakan kesehatan mental komprehensif WHO 2013–2020 yang diadopsi oleh Majelis Kesehatan Dunia ke-66 dengan 4 tujuan utama dari rencana aksi yaitu untuk 1) Memperkuat kepemimpinan dan tata kelola yang efektif untuk kesehatan mental; 2) Menyediakan layanan kesehatan mental dan sosial yang komprehensif, terpadu dan responsif dalam pengaturan berbasis komunitas; 3) Menerapkan strategi untuk promosi dan pencegahan dalam kesehatan mental; 4) Memperkuat sistem informasi, bukti dan penelitian untuk kesehatan mental. Selama keadaan darurat seperti masa pandemi COVID-19 ini, kesehatan mental membutuhkan penanganan khusus untuk mencegah timbulnya gangguan kesehatan mental. Penyebabnya antara lain: 1) Peningkatan tingkat masalah kesehatan mental; 2) Infrastruktur kesehatan mental yang melemah; 3) Kesulitan mengoordinasi lembaga dan petugas ahli dalam memberikan kesehatan mental dan dukungan psikososial.³⁰

Rekomendasi pengurangan stres dan tekanan psikologis pada petugas kesehatan pada pandemi COVID 19 dilakukan dengan normalisasi emosi dan stres yang kuat, pemenuhan kebutuhan dasar, adanya dukungan sosial, perlu diperhatikan komunikasi yang jelas dan distribusi tugas, jam kerja yang fleksibel dan pemanfaatan psikososial dan bantuan psikologis tanpa adanya stigmatisasi.³¹ Artikel yang bertujuan untuk mengetahui status kesehatan mental staf medis dan keperawatan dan kemanjuran atau ketiadaan dari kebutuhan psikologis yang menghubungkan secara kritis untuk menerima perawatan psikologi, menunjukkan hasil 36,3% telah mengakses materi psikologis (seperti buku tentang kesehatan mental), 50,4% telah mengakses

sumber daya psikologis yang tersedia melalui media (seperti pesan dorong *online* tentang metode penanganan mandiri kesehatan mental), dan 17,5% telah berpartisipasi dalam konseling atau psikoterapi. Kekurangan pada penelitian ini adalah dibandingkan dengan instrumen wawancara, pelaporan menggunakan kuesioner memiliki keterbatasan tertentu, tidak melacak kemanjuran layanan psikologis, tidak dilakukan pengamatan dinamis, tidak menentukan korelasi dan penyebab dan ukuran sampel yang lebih besar diperlukan untuk memverifikasi hasil. Kelebihannya adalah meskipun petugas kesehatan hanya mengakses layanan kesehatan mental yang terbatas, tetap dapat melihat layanan ini sebagai sumber daya penting untuk mengurangi gangguan kesehatan mental akut dan meningkatkan persepsi kesehatan fisik mereka.⁹

SIMPULAN

Variabel sosio-demografi antara lain usia, jenis kelamin, jenis profesi, jenjang karier dan tempat bekerja. Gangguan kesehatan mental seperti kecemasan, depresi, stres, *post-traumatic stress disorder* (PTSD), insomnia, somatisasi, gejala obsesif-kompulsif, efikasi diri, sensitivitas interpersonal, phobic anxiety dan lekas marah disebabkan karena kurang dukungan sosial, kurang informasi tentang COVID-19, pelatihan penggunaan dan kurangnya alat pelindung diri (APD), langkah mengendalikan infeksi, bekerja di ruang isolasi, khawatir akan terinfeksi dan menularkan ke keluarga, perasaan frustrasi ketidakpuasan pada pekerjaan, perasaan kesepian terisolasi, kontak langsung dengan pasien positif COVID-19, pasien menyembunyikan riwayat medis dan peningkatan rasio kerja. Saran untuk penelitian selanjutnya, dapat melibatkan tenaga ahli dengan spesialisasi psikologi atau keperawatan jiwa dalam menganalisis artikel dan penyusunan jurnal, serta perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai faktor-faktor yang mempengaruhi gangguan kesehatan mental, strategi dan layanan kesehatan mental yang dapat diterapkan untuk petugas kesehatan.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Mental Health and Psychosocial Considerations During COVID-19 Outbreak. World Heal Organ. 2020;(January):16. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331490>
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Cao J. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 395 (2020), pp. 497-506, Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
3. Culp WC. Coronavirus Disease 2019. *A A Pract*. 2020;14(6):e01218.
4. Armitage R, Nellums LB. Protecting health workers' mental health during COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 30]. *Public Health*. 2020;185:18. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2020.05.044>
5. World Health Organization. Statement on the Second Meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee Regarding the Outbreak of Novel Coronavirus

- (2019-nCoV). Published 2020 January 30. Available from: [https://www.who.int/news-room/detail/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/23-01-2020-statement-on-the-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
6. Bao Y, Sun Y, Meng S, Shi J, Lu L. 2019-nCoV epidemic: address mental health care to empower society. *Lancet*. 2020;395(10224):e37-e38. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30309-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30309-3)
 7. Mhango M, Dzobo M, Chitungo I, Dzinamarira T. COVID-19 Risk Factors Among Health Workers: A Rapid Review. Safety and Health at Work. 2020 Jan 1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2020.06.001>
 8. Temsah MH, Al-Sohime F, Alamro N, Al-Eyadhy A, Al-Hasan K, Jamal A, et al. The psychological impact of COVID-19 pandemic on health care workers in a MERS-CoV endemic country. *J Infect Public Health* [Internet]. 2020;13(6):877-82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.05.021>
 9. Kang J, Li Y, Hu S, Chen M, Yang C, Yang BX, et al. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *Lancet Psychiatry*, 7 (2020), p. 14, Available from: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30047-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30047-X)
 10. Chen Q, Liang M, Li Y, et al. Mental health care for medical staff in China during the COVID-19 outbreak [published correction appears in *Lancet Psychiatry*. 2020 May;7(5): e27]. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(4): e15-e16. Available from: [http://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30078-X](http://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30078-X)
 11. Spoorthy MS. Mental health problems faced by healthcare workers due to the COVID-19 pandemic: A review. *Asian J Psychiatr*. 2020;51(April):2018-21. Available from: <http://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102119>
 12. Xiang YT, Yang Y, Li W, Zhang L, Zhang Q, Cheung T, et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2020;7(3):228-9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30046-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30046-8)
 13. Cheng WJ, Cheng Y. Minor mental disorders in Taiwanese healthcare workers and the associations with psychosocial work conditions. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2017;116(4):300-5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2016.05.004>
 14. Cai W, Lian B, Song X, Hou T, Deng G, Li H. A cross-sectional study on mental health among health care workers during the outbreak of Corona Virus Disease 2019. *Asian J Psychiatr* [Internet]. 2020;51(March):102111. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102111>
 15. Rossi R, Succi V, Pacitti F, Di Lorenzo G, Di Marco A, Siracusano A, et al. Mental health outcomes among front and second line health workers associated with the COVID-19 pandemic in Italy. *medRxiv* [Internet]. 2020;2020.04.16.20067801. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/22/2020.04.16.20067801.abstract>
 16. Liang, Y. Chen, M. Zheng, X. & Liu, J. Screening for Chinese medical staff mental health by SDS and SAS during the outbreak of COVID-19. *Journal of psychosomatic research*, (2020) 133, 110102. Advance online publication. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110102>
 17. Li G, Miao J, Wang H, Xu S, Sun W, Fan Y, et al. Psychological impact on women health workers involved in COVID-19 outbreak in Wuhan: a cross-sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2020;1-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32366684>
 18. Cai H, Tu B, Ma J, et al. Psychological Impact and Coping Strategies of Frontline Medical Staff in Hunan Between January and March 2020 During the Outbreak of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei, China. *Med Sci Monit*. 2020;26:e924171. Published 2020 Apr 15. Available from: <https://doi.org/10.12659/MSM.924171>
 19. Lai J, Ma S, Wang Y, et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e203976. Published 2020 Mar 2. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976>
 20. Huang, JZ. Han, MF. Luo, TD. Ren, AK. & Zhou, XP. Zhonghua lao dong wei sheng zhi ye bing za zhi = Zhonghualao dong weisheng zhi ye bing za zhi = Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases, (2020) 38(3), 192-195. Available from: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121094-20200219-00063>
 21. Zhang WR, Wang K, Yin L, et al. Mental Health and Psychosocial Problems of Medical Health Workers during the COVID-19 Epidemic in China. *Psychother Psychosom*. 2020;89(4):242-250. Available from: <https://doi.org/10.1159/000507639>
 22. Tan BYQ, Chew NWS, Lee GKH, et al. Psychological Impact of the COVID-19 Pandemic on Health Care Workers in Singapore [published online ahead of print, 2020 Apr 6]. *Ann Intern Med*. 2020; M20-1083. Available from: <https://doi.org/10.7326/M20-1083>
 23. Lu W, Wang H, Lin Y, Li L. Psychological status of medical workforce during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *Psychiatry Res*. 2020; 288:112936. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112936>
 24. Xiao H, Zhang Y, Kong D, Li S, Yang N. The Effects of Social Support on Sleep Quality of Medical Staff Treating Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in January and February 2020 in China. *Med Sci Monit*. 2020; 26: e923549. Published 2020 Mar 5. Available from: <https://doi.org/10.12659/MSM.923549>
 25. Chew NWS, Lee GKH, Tan BYQ, Jing M, Goh Y, Ngiam NJH, et al. A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020;(April):0-1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.049>
 26. Shechter A, Diaz F, Moise N, et al. Psychological distress, coping behaviors, and preferences for support among New York healthcare workers during the COVID-19 pandemic [published online ahead of print, 2020 Jun 16]. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;66:1-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.06.007>
 27. Li W, Yang Y, Liu ZH, et al. Progression of Mental Health Services during the COVID-19 Outbreak in China. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1732-1738. Published 2020 Mar 15. Available from: <https://doi.org/10.7150/ijbs.45120>
 28. Wu D, Jiang C, He C, Li C, Yang L, Yue Y. Stressors of nurses in psychiatric hospitals during the COVID-19 outbreak. *Psychiatry Res* [Internet]. 2020;288(3):112956. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112956>
 29. Ornek OK, Esin MN. Psychological Health Problems Among Adolescent Workers and Associated Factors in Istanbul, Turkey. *Saf Health Work* [Internet]. 2018;9(1):101-8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2017.06.004>
 30. World Health Organization. Mental Health Action Plan 2013 – 2020. Geneva: World Health Organization. 2013
 31. Petzold MB, Plag J, Ströhle A. Umgang mit psychischer Belastung bei Gesundheitsfachkräften im Rahmen der Covid-19-Pandemie [Dealing with psychological distress by healthcare professionals during the COVID-19 pandemic]. *Nervenarzt*. 2020;91(5):417-421. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00115-020-00905-0>



Review Article

Review Sistematis Temuan Oftalmologi pada Pasien dengan COVID-19: Apa yang Harus Kita Ketahui?

Amalia Dwi Ariska¹, Trining Poernomo²

¹Klinik Medika Utama Semarang

²Bagian Ilmu Kesehatan Mata Rumah Sakit Bhakti Wira Tamtama Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.463>

Diajukan: 17 Juli 2020

Diterima: 29 Juli 2020

Afiliasi Penulis:

Klinik Medika Utama
Semarang

Korespondensi Penulis:

Amalia Dwi Ariska
Jl. Jangli Raya No.218 C, Jatingaleh,
Candisari, Semarang, Jawa Tengah 50254
Indonesia

E-mail:

amaliadariska@gmail.com

Latar belakang : SARS COV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) merupakan virus penyebab COVID-19 (*Corona Virus Disease-2019*) yang pertama kali muncul di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina pada akhir Desember 2019. Sejak kemunculannya, SARS COV-2 menunjukkan penambahan jumlah pasien dan kematian yang pesat hingga lintas negarasehingga pada tanggal 11 Maret 2020, WHO (*World Health Organization*) mengumumkan bahwa COVID-19 dinyatakan sebagai global pandemi. Manifestasi COVID-19 dilaporkan sangat bervariasi, mulai dari gangguan sistem pernafasan, pencernaan, bahkan okular. Namun karena kelangkaan kasus dan situasi pandemi sehingga literatur mengenai manifestasinya pada mata sangat terbatas. Artikel ini akan menelaah manifestasi klinis SARS-COV-2 pada mata, hubungannya dengan manifestasi sistemik, peran pemeriksaan PCR swab konjungtiva, dan terapi yang diberikan melalui review kualitatif sesuai dengan rekomendasi PRISMA.

Diskusi : Terdapat 12 dokumen yang ditelaah dalam review ini. Selain gejala pernafasan, COVID-19 juga dilaporkan dapat menyebabkan konjungtivitis dengan ciri umum seperti mata merah, kemosis konjungtiva, mata berair maupun manifestasi okular lain yang lebih jarang. Manifestasi okular dapat sebagai gejala tunggal, prodromal, maupun bersamaan dengan manifestasi sistemik, dan bisa menyebabkan gejala sisa berupa floaters. Terapinya pun bervariasi berdasarkan gejala. Pada kasus COVID-19 dengan konjungtivitis hasil pemeriksaan PCR swab konjungtiva bisa positif maupun negatif.

Simpulan : Dapat disimpulkan bahwa manifestasi okular pada pasien COVID-19 mungkin saja terjadi, dan hubungannya dengan manifestasi sistemik sangat bervariasi. Untuk terapi perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, dan banyak faktor yang menyebabkan hasil PCR swab konjungtiva tidak sesuai dengan klinis pasien. Sehingga diharapkan agar setiap tenaga kesehatan untuk selalu waspada dan mengambil tindakan pencegahan yang memadai terlepas dari ada atau tidaknya manifestasi okular.

Kata kunci : SARS CoV-2; COVID-19; manifestasi okular; konjungtivitis; PCR; swab konjungtiva

A systematic review of ophthalmological findings in patients with COVID-19: What should we know?

Abstract

Background : SARS COV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) is a virus that causes COVID-19 (Corona Virus Disease-2019) which first appeared in Wuhan City, Hubei Province, China at the end of December 2019. Since its emergence, SARS COV-2 showed a rapid enhancement in the number of patients and death cases across countries, because of that, on March 11th, 2020, WHO (World Health Organization) announced that COVID-19 was declared as a global pandemic. The manifestations of COVID-19 were reported to be very varied, ranging from disorders of the respiratory, digestive, and even ocular system. However, due to the scarcity of cases and pandemic situations, the literature of its manifestations in the eyes is very limited. This article will review the clinical manifestations of SARS-COV-2 in the eye, their relationship to systemic manifestations, the PCR examination of conjunctival swab's roles, and therapy provided through qualitative reviews according to PRISMA recommendations.

Discussion : There were 12 documents reviewed in this study. In addition to respiratory symptoms, COVID-19 was also reported to cause conjunctivitis with common features such as red eye, conjunctival chemosis, watery discharge or other ocular manifestations that were less common. Ocular manifestations could be a single symptom, prodromal, or concurrent with systemic manifestations, and could cause sequelae in the form of floaters. Its treatment also varied based on symptoms. In the case of COVID-19 with conjunctivitis the results of conjunctival swab PCR examination could be positive or negative.

Conclusion : It can be concluded that ocular manifestations in COVID-19 patients may occur, and their relationship with systemic manifestations is varies. For therapy, further research is needed, and many factors cause the conjunctival swab PCR results to be incompatible with the patient's clinical course. We hope that every health worker must be aware and take precautions regardless of the presence or absence of ocular manifestations.

Keywords : SARS CoV-2; COVID-19; ocular manifestations; conjunctivitis; PCR; conjunctival swab

PENDAHULUAN

SARS COV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2*) merupakan virus penyebab COVID-19 (*Corona Virus Disease-2019*) yang pertama kali muncul di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina pada akhir bulan Desember tahun 2019.^{1,2} Pada awal kemunculannya, SARS COV-2 telah dikaitkan dengan bidang oftalmologi. Pada tanggal 30 Desember 2019 seorang dokter spesialis mata di Cina bernama dr. Li Wenliang, memperingatkan rekan-rekannya tentang wabah seperti SARS di Wuhan yang kemungkinan memiliki hubungan dengan pasar lokal.³ Sejak kemunculannya, SARS COV-2 menunjukkan peningkatan jumlah pasien yang pesat dan

jumlah kematian pada pasien yang nyata hingga lintas negara sehingga pada tanggal 30 Januari 2020 WHO (*World Health Organization*) mengkonfirmasi bahwa wabah tersebut sebagai darurat kesehatan masyarakat internasional. Kemudian pada tanggal 11 Maret 2020, WHO (*World Health Organization*) mengumumkan COVID-19 sebagai global pandemi.^{4,5} Sampai dengan tanggal 12 Juli 2020, telah dilaporkan sebanyak 230.370 kasus baru dalam 24 jam, 12.552.765 total kasus terkonfirmasi positif, dan 561.617 pasien yang meninggal.⁶ Gambar 1 merupakan kronologi awal munculnya COVID-19 sampai ditetapkan status pandemi.



Gambar 1. Kronologi awal munculnya COVID-19 sampai ditetapkan status pandemi oleh WHO.⁷

Virus Corona yang termasuk dalam famili β -CoV ini diketahui dapat menyebabkan manifestasi sistemik berupa gangguan pernafasan berat pada manusia dan mamalia. Virus ini sebelumnya sudah pernah menyebabkan pandemi sebanyak 2 kali, antara lain adalah *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) pada tahun 2003 dan *Middle Eastern Respiratory Syndrome* (MERS) pada tahun 2012.⁸⁻¹⁰ SARS-CoV-2 merupakan salah satu dari tujuh jenis coronavirus yang dan merupakan virus RNA rantai tunggal terbesar dengan diameter kurang lebih 60–140 nm dan terdiri dari sekitar 30.000 nukleosida.^{11,12} Rute utama transmisinya adalah melalui droplet dan kontak langsung; penularan dari pasien yang asimtomatik juga telah dilaporkan dapat terjadi.¹³ Terdapat laporan bahwa SARS-CoV-2 dapat bertahan hingga 72 jam di permukaan *stainless steel* dan plastik, kurang dari 24 jam di atas permukaan karton, dan kurang dari 4 jam di atas tembaga.¹

Sebelumnya dari tujuh jenis *Human Corona Virus* (HCoV), HCoV-NL63 yang diidentifikasi pada tahun 2004 merupakan satu-satunya virus corona yang telah dikonfirmasi dapat menyebabkan infeksi pada mata, khususnya konjungtivitis, meskipun mekanismenya belum banyak dijelaskan.¹⁴ Sedangkan gejala mata dari SARS-CoV dan MERS-CoV belum pernah dilaporkan.³ Disisi lain pada COVID-19 ternyata ditemukan beberapa laporan kasus dengan manifestasi okular dan transmisinya pada konjungtiva yang ditandai dengan pemeriksaan *Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) swab konjungtiva yang positif.¹⁵⁻¹⁷ Terapi yang diberikan pada konjungtivitis terkait COVID-19 pun bervariasi. Tujuan *review* ini adalah untuk mengidentifikasi informasi mengenai manifestasi COVID-19 pada mata, dan terapi yang diberikan, hubungannya dengan manifestasi sistemik, dan peran pemeriksaan PCR swab konjungtiva sehingga dapat disimpulkan rekomendasi praktik yang terbaik untuk saat ini.

METODE

Pencarian literatur yang terkait pada *review* sistematis ini dilakukan selama bulan Juli 2020 dari berbagai database antara lain PUBMED, *Google Scholar*, *Springer Link*, *Elsevier*, *medRxiv*, *bioRxiv*, dan *Wiley Online Library*. Dengan menggunakan kata kunci yang sesuai seperti *conjunctivitis*, *ocular*, *ophthalmic*, *COVID-19*, *SARS-CoV-2*, *2019-nCoV*, *Coronavirus*, *Coronavirus-19*, *Coronavirus19*, *pathophysiology*, *mechanisms*, *tear*, *swab conjunctiva*, *PCR*, dan *conjunctiva*. Literatur akan ditelaah dalam hal manifestasi klinis SARS-COV-2 pada mata, terapi yang diberikan, hubungannya dengan manifestasi sistemik, dan peran pemeriksaan PCR swab konjungtiva melalui *review* kualitatif dari beberapa dokumen sesuai dengan rekomendasi PRISMA. Literatur yang dipilih adalah literatur yang seluruhnya diterbitkan dalam Bahasa

Inggris yang melaporkan manifestasi okular pada pasien COVID-19. Jenis desain literatur yang digunakan antara lain berupa *case report*, *case series*, studi *cohort*, dan studi *cross sectional*. Artikel *review* atau meta-analisis, artikel tidak lengkap (*non-full text*), artikel yang tidak mencantumkan manifestasi pasien, dan artikel yang menggunakan bahasa selain Bahasa Inggris tidak diikutsertakan. Persetujuan etika tidak diperlukan dalam *review* ini. Laporan ini dilakukan sesuai dengan persyaratan pada *Preferred Information Elements for Systematic Testing and Meta-Analyses* (PRISMA).¹⁸

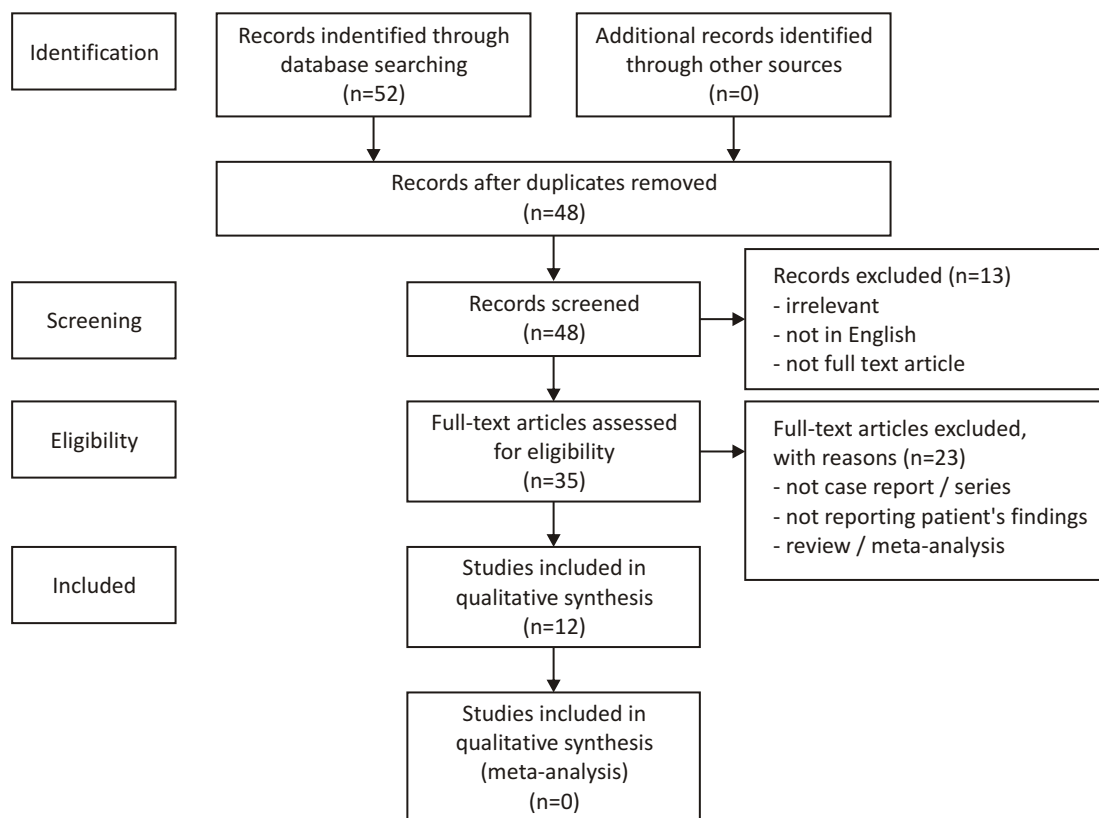
HASIL

Dari hasil pencarian sistematis menggunakan metode pencarian yang diterapkan, ditemukan total 52 artikel yang diambil dari database elektronik. Setelah disaring berdasarkan duplikasi judul dan isi dari abstrak, 4 artikel kemudian dieksklusi dan menyisakan 48 artikel. Kemudian 13 artikel dikeluarkan karena tidak relevan, bukan merupakan artikel *full-text*, dan bahasanya tidak dalam Bahasa Inggris. Teks lengkap kemudian dinilai lebih lanjut. Alhasil, 23 artikel lainnya dieliminasi karena termasuk artikel *review* atau meta-analisis, dan bukan merupakan *case report*, *case series*, studi *cohort*, maupun *cross sectional*. Pada artikel yang dieksklusi juga tidak melaporkan temuan gejala yang relevan pada pasien. Akhirnya, didapat sebanyak 12 artikel mengenai manifestasi okular pada pasien dengan COVID-19 yang terdiri dari 4 *case report*, 4 *case series*, 1 studi *cohort*, dan 3 studi *cross sectional* (diagram 1).

Hampir seluruh artikel melaporkan manifestasi okular pada pasien dengan COVID-19, baik secara khusus maupun umum, hubungan manifestasi okular dengan sistemik, hasil dari pemeriksaan penunjang swab nasofaring dan swab konjungtiva, serta terapi okular yang diberikan. Semua data yang diekstraksi diringkas dalam Tabel 1.

Gambaran manifestasi klinis okular pada pasien COVID-19 yang didapatkan pada artikel-artikel yang diulas ditampilkan pada gambar-gambar berikut.

Dalam *review* ini dilaporkan bahwa terdapat beberapa pasien dengan COVID-19 yang juga menunjukkan manifestasi klinis pada mata. Manifestasi tersebut sebagian besar berupa konjungtivitis dengan gambaran antara lain konjungtiva hiperemis, sekret jernih, sensasi benda asing, fotofobia, mata berair atau epifora dan dapat disertai dengan kemosis konjungtiva.^{15,19-28} Dari penampakan konjungtivitisnya dapat disimpulkan lebih mengarah ke konjungtivitis viral, bahkan beberapa kasus menunjukkan adanya folikel konjungtiva yang khas.^{20,21} Namun ternyata ada beberapa gejala lain yang selama ini tidak banyak diulas yaitu munculnya manifestasi konjungtivitis hemoragik seperti petekia, perdarahan tarsal, dan kemosis. Pada pasien yang sama juga terdapat pseudomembran yang



Gambar 2. Alur diagram PRISMA dalam *Systematic Review*.¹⁸

merupakan ciri infeksi adenovirus berat dan sekret lengket di sekitar bulu mata, disertai adanya keratitis pungtata superfisial.²⁰ Mata kering atau *dry eye* yang hiperemis juga ditemukan di beberapa kasus disertai mata berair dan rasa gatal, bahkan ada yang mengeluhkan gejala *floaters* setelah masa perawatan.^{25,27} Keratokonjungtivitis herpetik dengan fotofobia, edema palpebra, sekret mukoid, injeksi konjungtiva, folikel, pseudodendritik kecil di kornea temporal inferior, dan infiltrat subepitel kecil (0,2 mm) dengan kerusakan epitel di atasnya pada limbus temporal superior juga pernah dilaporkan oleh Cheema, *et al.* Gejala tersebut berlanjut menjadi keratokonjungtivitis epidemika disertai dengan limfadenopati ipsilateral, infiltrat yang melebar, kerusakan epitel difus dan penurunan visus yang bermakna hingga 20/40 yang bila dikoreksi dengan pinhole menjadi 20/30.²¹ Pada pasien COVID-19, manifestasi okular ini tidak selalu ada.^{15,23–29}

Dalam laporan kasus Scalinci, *et al.* dan Xia, *et al.*, mengungkapkan bahwa manifestasi okular berupa kemosis konjungtiva, hiperemis, sekret, epifora, dan fotofobia pada pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 melalui PCR swab nasofaring dapat terjadi tanpa disertai manifestasi sistemik lain seperti demam dan gangguan pernafasan akut. Dengan kata lain manifestasi okular tersebut merupakan keluhan tunggal pada pasien COVID-19.^{15,19} Gejala konjungtivitis pada mata juga bisa

terjadi di awal atau sebagai gejala prodromal sebelum pasien mengalami gejala sistemik.^{22,25–27} Keluhan mata yang terjadi juga dapat bersamaan dengan gejala sistemik yang ringan seperti demam, batuk dan flu pada beberapa kasus.^{21,25,27} Di sisi lain, pada laporan kasus Navel, *et al.* dan Wu, *et al.*, menyatakan bahwa manifestasi COVID-19 pada mata baru terjadi setelah pasien mengalami sindrom pernafasan akut derajat sedang sampai berat yang dirawat di ICU dengan bantuan ventilator.^{20,24} Bahkan terdapat salah satu pasien yang mengeluhkan adanya *floaters* setelah selesai masa perawatan.²⁶ Manifestasi sistemik yang dilaporkan pada *review* ini antara lain demam, batuk, nyeri tenggorokan, pembesaran tonsil, hemoptisis, sputum, rhinorea, kongesti nasal, sakit kepala, *fatigue*, mual, muntah, nyeri perut, diare, myalgia, artralgia, rash, pembesaran Kelenjar Getah Bening (KGB), dan perburukan seperti pneumonia, sindrom pernafasan akut, sesak, gagal napas, syok, gagal ginjal, disfungsi organ *multiple*, rhabdomyolisis, maupun *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC).^{20–29}

Hasil pemeriksaan RT-PCR swab konjungtiva dan hubungannya dengan manifestasi okular pada pasien dengan COVID-19 sangatlah bervariasi. Pada sebagian pasien COVID-19 yang terkonfirmasi swab nasofaring dan mengeluhkan gejala okular saat dilakukan pemeriksaan PCR swab konjungtiva menunjukkan hasil

TABEL 1

Manifestasi klinis pada mata yang dilaporkan pada pasien dengan positif COVID-19

Penulis	Jenis Studi	Judul	Lokasi	Populasi/Pasien	Manifestasi Okular (Persentase)	Terapi Okular	Hubungan dengan Manifestasi Sistemik	RT-PCR Swab Nasofaring	RT-PCR Swab Konjungtiva (Persentase)
Scalinci SZ, <i>et al.</i> ¹⁹	Case Report	Conjunctivitis Can be The Only Presenting Sign and Symptom of COVID-19	Italia	5 pasien dengan positif COVID-19	Kemosis konjungtiva, hiperemis, sekret, epifora, dan fotofobia bilateral.	Tetes mata moxifloxacin 4x/hari selama > 5 hari.	Keluhan tunggal. Tanpa manifestasi sistemik lain dan tanpa demam.	Dilakukan setelah pemberian pengobatan beberapa hari tidak membaik dan semua hasilnya positif (+).	Tidak dilakukan.
Navel V, <i>et al.</i> ²⁰	Case Report	Haemorrhagic Conjunctivitis with Pseudo-membranous Related to SARS-CoV-2	Prancis	Seorang pria 63 tahun dengan positif COVID-19	Hari ke 17: Konjungtiva hiperemis dan sekret jernih bilateral (pasien dalam perawatan di ICU). Hari ke 19: folikel, petekia, perdarahan tarsal, kemosis, pseudomembran, sekret lengket di sekitar bulu mata, dan keratitis puntata superfisial (pasien dalam perawatan di ICU).	Menjaga kebersihan kelopak mata, irigasi dengan garam fisiologis dan air mata buatan. Tetes mata azitromisin 2x/hari selama 3 hari, deksametason dosis rendah dan debridemen pseudomembran setiap hari.	Hari ke 1: batuk, flu mialgia, mual dan sakit kepala. Hari ke 4: dyspneu. Hari ke 7: dipindah ke ICU dengan diagnosis sindrom pernafasaan akut dan pneumonia.	Dilakukan pada hari ke 7 dengan hasil positif (+).	Dilakukan pada hari ke 17 dan 20 namun hasilnya negatif 0%.
Cheema M, <i>et al.</i> ²¹	Case Report	Kerato-conjunctivitis as The Initial Medical Presentation of The Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)	Kanada	Seorang wanita 29 tahun dengan positif COVID-19	Hari ke 1: konjungtivitis ringan unilateral. Hari ke 3: fotofobia, edema palpebra, sekret	Diterapi sebagai kerato - konjungtivitis herpes dengan valacyclovir 500 mg PO TID dan moxifloxacin	Pada hari ke 1 pasien juga mengeluh rhinorea, batuk, dan kongesti nasal. Pasien menyangkal adanya demam	Dilakukan pada hari ke 8 dengan hasil positif (+).	Dilakukan pada hari ke 6 namun hasilnya negatif (-). 0%.

Penulis	Jenis Studi	Judul	Lokasi	Populasi/Pasien	Manifestasi Okular (Persentase)	Terapi Okular	Hubungan dengan Manifestasi Sistemik	RT-PCR Swab Nasofaring	RT-PCR Swab Konjungtiva (Persentase)
					mukoid, injeksi konjungtiva, folikel, pseudodendritik kecil di kornea temporal inferior, dan infiltrat subepitel kecil (0,2 mm) dengan kerusakan epitel di atasnya pada limbus temporal superior. Tajam penglihatan 20/20.	1 tetes QID.	namun disisi lain pasien meminum obat batuk dengan kandungan antipiretik, sehingga riwayat demam belum dapat disingkirkan.		
					Hari ke 5: injeksi konjungtiva berat, nyeri, limfadenopati preaurikula ipsilateral, lebih banyak infiltrat subepitel dengan kerusakan epitel diatasnya. Tajam penglihatan 20/20.	Terapi sebelumnya dilanjutkan dan didiagnosis sebagai kerato-konjungtivitis epidemika.			
					Hari ke 6: penurunan ketajaman visus 20/40 dengan pinhole menjadi 20/30, limfadenopati preaurikula ipsilateral dan cervical,	Valasiklovir dilanjutkan.			

Penulis	Jenis Studi	Judul	Lokasi	Populasi/Pasien	Manifestasi Okular (Persentase)	Terapi Okular	Hubungan dengan Manifestasi Sistemik	RT-PCR Swab Nasofaring	RT-PCR Swab Konjungtiva (Persentase)
					konjungtivitis folikuler, injeksi konjungtiva, infiltrat subepitel difus pada seluruh kornea dengan kerusakan epitel di atasnya.				
Daruich A, <i>et al.</i> ²²	Case Report	Ocular Manifestation as First Sign of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interest of Telemedicine During The Pandemic Context	Argentina	Seorang pria 27 tahun dengan positif COVID-19	Sensasi benda asing, edema palpebra, dan hiperemis konjungtiva unilateral	Topikal antibiotik dan kortikosteroid.	3 jam setelah keluhan mata, pasien mengalami nyeri kepala hebat dan demam 39° Celcius. 12 jam kemudian mengeluh batuk dan dispnea berat yang mengganggu kemampuan bicara.	Dilakukan dan menunjukkan hasil positif (+).	Tidak dilakukan.
Guan WJ, <i>et al.</i> ²³	Case Series	Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China	Cina	1099 pasien dengan positif COVID-19 yang tersebar di 522 Rumah Sakit pada 30 Provinsi	9 pasien menunjukkan gejala kemosis konjungtiva 9/1099 (0,8%).	Tidak dilaporkan.	Terdapat manifestasi lain seperti demam kongesti nasal, nyeri kepala, batuk, nyeri tenggorokan, pembesaran tonsil, hemoptisis, sputum, fatigue, sesak, mual muntah, diare, myalgia, artralgia, rash, pembesaran KGB, dan perburukan seperti pneumonia, sindrom	Dilakukan dan semua menunjukkan hasil positif (+).	Tidak dilaporkan.

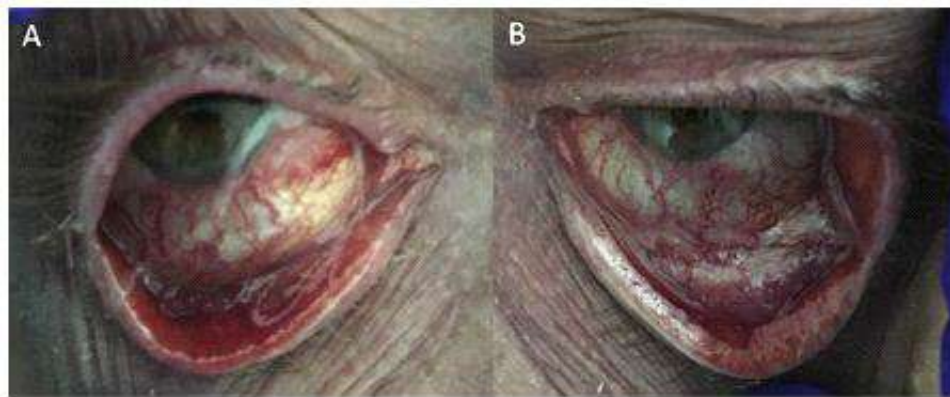
Penulis	Jenis Studi	Judul	Lokasi	Populasi/Pasien	Manifestasi Okular (Persentase)	Terapi Okular	Hubungan dengan Manifestasi Sistemik	RT-PCR Swab Nasofaring	RT-PCR Swab Konjungtiva (Persentase)
							pernafasan akut, gagal ginjal, rhabdomyolisis, maupun DIC. Namun hubungannya dengan manifestasi okular tidak dijelaskan.		
Wu P, et al. ²⁴	Case Series	Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China	Cina	38 pasien dengan positif COVID-19	12 pasien menunjukkan gejala okular seperti hiperemi konjungtiva, kemosis, epifora, dan sekret. 12/38 (31%).	Tidak dilaporkan.	Berdasarkan pedoman PC-NCP: manifestasi okular ditemukan pada 4 kasus pasien dengan derajat sedang (demam dan / atau gangguan pernapasan), 2 kasus dengan derajat berat (terdapat gejala dan konfirmasi gambaran CT-Scan), dan 6 kasus kritis (dispnea berat dengan RR $\geq$ 30x/menit, SpO ₂ $\leq$ 93%, dan PaO ₂ /FiO ₂ $\leq$ 300, gagal napas / syok / disfungsi organ multipel. Pada pasien ini, 1 pasien mengalami epifora sebagai gejala pertama COVID-19.	Dilakukan dan semua menunjukkan hasil positif (+).	2 dari 12 pasien menunjukkan hasil positif (+). 2/12 (16,7%).

Penulis	Jenis Studi	Judul	Lokasi	Populasi/Pasien	Manifestasi Okular (Persentase)	Terapi Okular	Hubungan dengan Manifestasi Sistemik	RT-PCR Swab Nasofaring	RT-PCR Swab Konjungtiva (Persentase)
Xia J, <i>et al.</i> ¹⁵	Case Series	Evaluation of Coronavirus in Tears and Conjunctival Secretions of Patients with SARS-Cov-2 Infection	Cina	30 pasien dengan positif COVID-19	1 pasien menunjukkan gejala konjungtivitis virus dengan kongesti konjungtiva dan sekret cair. 1/30 (3,3%).	Tidak dilaporkan.	Pasien tidak mengeluhkan demam maupun gangguan pernafasan berat.	Dilakukan 2x dengan jeda pemeriksaan 2 hari dan keduanya menunjukkan hasil positif (+).	Dilakukan 2x dengan jeda pemeriksaan 2 hari dan keduanya menunjukkan hasil positif (+). 100%.
Hong N, <i>et al.</i> ²⁵	Cohort	Evaluation of Ocular Symptoms and Tropism of SARS-Cov-2 in Patients Confirmed with COVID-19	Cina	56 pasien dengan positif COVID-19	15 pasien menunjukkan gejala pada mata seperti nyeri, sekret, <i>dry eye</i> , gatal, sensasi benda asing, floaters, dan hiperemis. 15/56 (27%).	Tidak dilaporkan.	6 pasien diantaranya menunjukkan manifestasi okular sebagai gejala prodromal, 8 pasien bersamaan dengan manifestasi sistemik, dan 1 pasien mengeluh adanya floaters setelah selesai masa perawatan.	Dilakukan dan semua menunjukkan hasil positif (+).	1 dari 15 pasien menunjukkan hasil positif (+). 1/15 (6,7%).
Zhang X, <i>et al.</i> ²⁶	Cross Sectional	The Infection Evidence of SARS-COV-2 in Ocular Surface: A Single-Center Cross-Sectional Study	Cina	72 pasien dengan positif COVID-19	2 pasien menunjukkan gejala konjungtivitis seperti konjungtiva hiperemis, kongesti konjungtiva, dan sekret cair. 2/72 (2,8%).	Tetes mata gancyclovir.	Kedua pasien menunjukkan manifestasi okular sebelum adanya manifestasi sistemik seperti demam, batuk dan pneumonia.	Dilakukan dan semua menunjukkan hasil positif (+).	1 dari 2 pasien menunjukkan hasil positif (+). 1/2 (50%).
Chen L, <i>et al.</i> ²⁷	Cross Sectional	Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of 534 Cases of COVID-19 in China:	Cina	534 pasien	25 pasien mengalami kongesti konjungtiva, sekret, oftalmalgia, sensasi benda asing, fotofobia,	Tetes mata ofloxacin, tobramycin, gancyclovir, dan air mata buatan.	Kongesti konjungtiva dilaporkan sebagai manifestasi awal pada beberapa kasus, dan bersamaan	Dilakukan dan 342 pasien menunjukkan hasil positif (+), 29 pasien probable.	Tidak dilaporkan.

Penulis	Jenis Studi	Judul	Lokasi	Populasi/Pasien	Manifestasi Okular (Persentase)	Terapi Okular	Hubungan dengan Manifestasi Sistemik	RT-PCR Swab Nasofaring	RT-PCR Swab Konjungtiva (Persentase)
		A Cross-Sectional Study			pandangan kabur, <i>dry eye</i> , berair, dan gatal. 25/534 (4,7%).		dengan manifestasi sistemik pada kasus yang lain. Manifestasi sistemik antara lain, demam, batuk, nyeri tenggorokan, nafsu makan turun, sekret dan kongesti nasal, dyspneu, myalgia, atralgia, nyeri perut, dan diare.		
Güemes-villahoz, <i>et al.</i> ²⁸	<i>Cross Sectional</i>	Detecting SARS-CoV-2 RNA in Conjunctival Secretions: Is It A Valuable Diagnostic Method of COVID-19?	Spanyol	36 pasien dengan positif COVID-19	18 pasien menunjukkan gejala konjungtivitis. Dari 18 orang tersebut dilaporkan 3 pasien mengalami gejala penyerta perdarahan subkonjungtiva, 2 pasien memiliki pterygium, 1 pasien memiliki mata merah terkait dengan obat tetes mata anti-glaukoma, 1 pasien memiliki hordeolum dan 1 pasien memiliki pinguekulitis yang sudah terjadi sebelum	Tidak dilaporkan.	Manifestasi sistemik yang dijelaskan hanya pneumonia akut. Pada pasien dengan swab konjungtiva positif dan mengalami konjungtivitis tidak didapatkan keluhan pneumonia.	Dilakukan dan semua menunjukkan hasil positif (+).	Dilakukan kepada 18 pasien dengan manifestasi konjungtivitis didapatkan 1 positif swab konjungtiva (5,6%), dan pada 18 pasien non konjungtivitis juga didapatkan 1 positif swab konjungtiva (5,6%).

Penulis	Jenis Studi	Judul	Lokasi	Populasi/Pasien	Manifestasi Okular (Persentase)	Terapi Okular	Hubungan dengan Manifestasi Sistemik	RT-PCR Swab Nasofaring	RT-PCR Swab Konjungtiva (Persentase)
					pasien didiagnosis COVID-19. 18/36 (50%).				
Kumar K, <i>et al.</i> ²⁹	Case Series	Presence of Viral RNA of SARS-Cov-2 in Conjunctival Swab Specimens of COVID-19 Patients	India	45 pasien dengan positif COVID-19	Tidak satupun diantaranya menunjukkan manifestasi okular. 0%.	Tidak dilaporkan.	Manifestasi sistemik yang dijelaskan antara lain demam, batuk, nyeri telan, dan sesak. 14 pasien diantaranya asimtomatik.	Dilakukan dan menunjukkan hasil positif (+).	Dilakukan dan 1 pasien asimtomatik menunjukkan hasil positif (+).

RT-PCR – Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction ; PCNCP – Prevention and Control of The Novel Coronavirus Pneumonia; ICU – Intensive Care Unit; SARS-Cov-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; COVID-19 – Coronavirus Disease 2019; KGB – Kelenjar Getah Bening ; RNA – Ribo Nucleic Acid.



Gambar 3. Konjungtivitis hemoragik dengan pseudomembran terkait dengan SARS-Cov-2 (pemeriksaan okular di tempat tidur karena pasien terpasang ventilator). Mata kanan (A) dan mata kiri (B). (Navel V, *et al.*²⁰)

negatif.^{20,21,24–26,28} Beberapa pasien dengan gejala konjungtivitis saat diswab konjungtiva juga ada yang menunjukkan hasil positif.^{15,24–26,28} Yang cukup mengejutkan bahwa ada pasien COVID-19 yang tidak mengeluhkan gejala okular menunjukkan hasil positif ketika dilakukan pemeriksaan swab konjungtiva.²⁸ Bahkan satu pasien COVID-19 asimtomatik yang tidak memperlihatkan baik manifestasi sistemik maupun okular ketika diswab konjungtiva hasilnya positif.²⁹

Terapi konjungtivitis beberapa kasus terkonfirmasi COVID-19 ada yang dilaporkan dan ada yang tidak. Laporan kasus Scalinci, *et al.* pada konjungtivitis akibat COVID-19 diberikan tetes mata

moxifloxacin 4x/hari selama lebih dari 5 hari.¹⁹ Pada kasus yang dilaporkan Navel, *et al.*, saat pasien menunjukkan gejala konjungtivitis ringan perawatannya adalah dengan menjaga kebersihan kelopak mata, irigasi dengan garam fisiologis dan air mata buatan. Setelah beberapa hari ternyata gejala mengalami perburukan berupa konjungtivitis hemoragik dengan pseudomembran, sehingga dokter memberi tetes mata azitromisin 2x/hari selama 3 hari, deksametason dosis rendah dan debridemen pseudomembran setiap hari.²⁰ Terapi valacyclovir 500 mg PO TID dan moxifloxacin 1 tetes QID telah dilaporkan diberikan pada pasien keratokonjungtivitis herpetik terkait COVID-19 yang



Gambar 4. Foto eksternal mata kanan setelah ditetes fluoresin dan diambil di bawah cahaya biru kobalt yang menunjukkan perubahan epitel (diperiksa oleh dokter keluarga pada hari ke 2 sebelum pasien ke klinik mata pada hari ke 3). (Cheema M, *et al.*²¹)



Gambar 5. Foto mata kanan diambil oleh pasien sebelum kunjungan kedua ke klinik mata (hari ke 5) yang menunjukkan adanya injeksi konjungtiva dan sekret cair. (Cheema M, *et al.*²²)

khas dengan infiltrat berbentuk pseudodendritik maupun saat terjadinya infiltrat yang lebih luas dengan limfadenopati preaurikula pada keratokonjungtivitis epidemika.²¹ Kombinasi topikal antibiotik dan kortikosteroid pada pasien konjungtivitis COVID-19 juga pernah dilaporkan.²² Tetes mata ofloxacin, tobramicin, gancyclovir, dan air mata buatan tercatat sebagai terapi konjungtivitis tunggal maupun konjungtivitis yang disertai dengan *dry eye*.^{26,27}

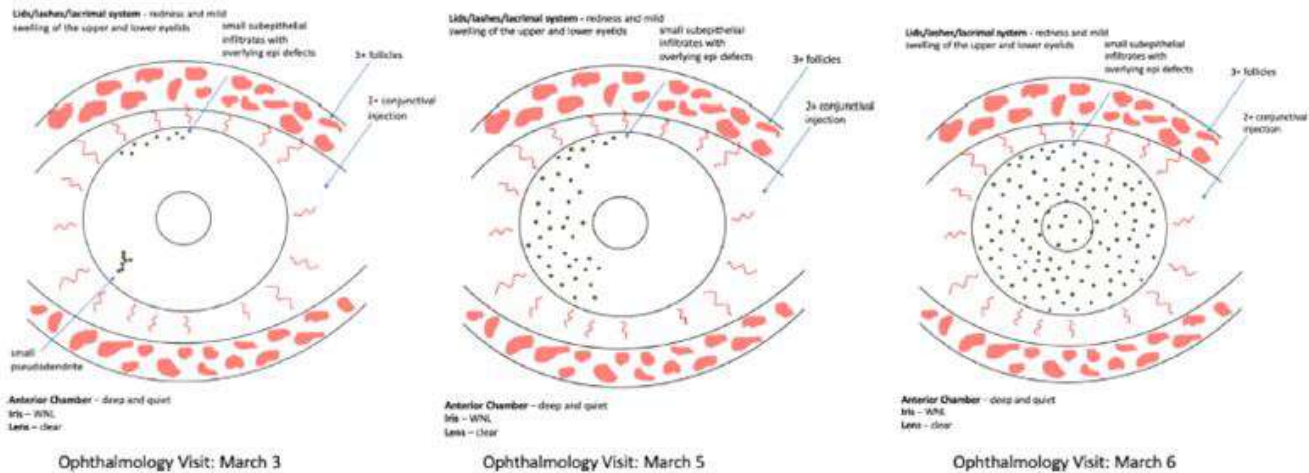
DISKUSI

Kami menemukan bahwa jumlah penelitian mengenai manifestasi okular pada pasien COVID-19 hingga saat ini terbatas, kelangkaan kasus COVID-19 dengan keterlibatan mata menimbulkan tantangan tersendiri dalam melaksanakan penelitian. Seiring dengan pandemi yang semakin berkembang, dibutuhkan data lebih lanjut untuk mendukung pemahaman tentang

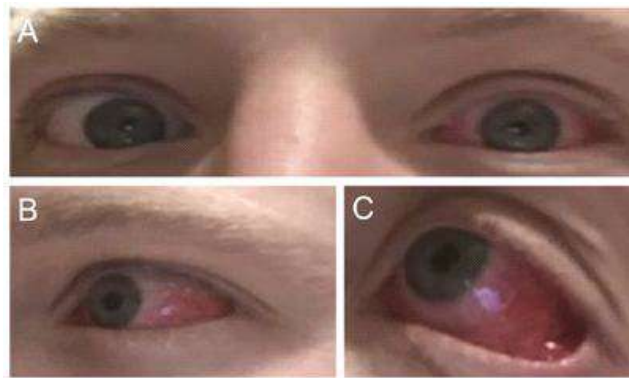
COVID-19, manifestasinya pada mata, pemeriksaan dan terapi yang dibutuhkan.

Manifestasi klinis mata pada pasien dengan COVID-19

Berbagai manifestasi mata non-spesifik telah dilaporkan pada pasien dengan COVID-19. Untuk saat ini, karakteristik persentase belum dapat ditentukan dengan jelas. Persentase ini bervariasi, dari 0,8% hingga 50% kasus. Manifestasi okular yang paling umum adalah hiperemis konjungtiva dan adanya sekret. Manifestasi lain yang dilaporkan pada *review* ini antara lain seperti konjungtivitis virus dengan folikel yang khas, *dry eye*, konjungtivitis hemoragik dengan pseudomembran, keratokonjungtivitis herpetik, keratokonjungtivitis epidemika, penurunan visus, bahkan *floaters* setelah masa perawatan. Kemungkinan transmisinya terutama didasarkan pada beberapa hipotesis mekanisme transmisi SARS-CoV2 pada konjungtiva. Pertama, virus



Gambar 6. Representasi Skematis pada Pemeriksaan *Slit Lamp*; Terdapat Peningkatan Lesi Kornea Seiring Berjalannya Waktu. (Cheema M, *et al.*²¹)



Gambar 7. Foto konjungtivitis mata kiri sebagai manifestasi pertama pada COVID-19. **A.** Edema kelopak mata kiri. **B.** Hiperemia konjungtiva temporal moderat pada mata kiri. **C.** Hiperemia konjungtiva bulbar inferior pada mata kiri. (Daruich A, *et al.*²²)

SARS-CoV2 akan berikatan dengan reseptor ACE2, dimana reseptor tersebut dilaporkan telah ditemukan pada konjungtiva dan epitel kornea.^{30,31} Kedua, duktus nasolacrimal dapat berfungsi sebagai jalur dari konjungtiva ke saluran pernapasan atas tempat virus dapat menginfeksi inangnya.³² Namun, beberapa ahli percaya bahwa hal tersebut belum menjadi bukti yang cukup untuk mengkonfirmasi transmisi dari konjungtiva dengan mengeluarkan argumen yang bertentangan antara lain: keberadaan reseptor ACE2 pada konjungtiva sangat rendah dibandingkan pada paru-paru dan jaringan ginjal;^{32,33-35} kemampuan mengikat protein ACE2 pada sel epitel konjungtiva terhadap protein virus jauh lebih rendah dibandingkan pada jaringan paru-paru;^{33,36} dan agen antimikroba laktoferin dan sekretori IgA yang terkandung dalam air mata dapat mengeliminasi virus serta pembilasan air mata pada permukaan mata juga dapat mengalirkan virus ke dalam rongga hidung melalui duktus nasolakrimal.^{32,33,37} Disisi

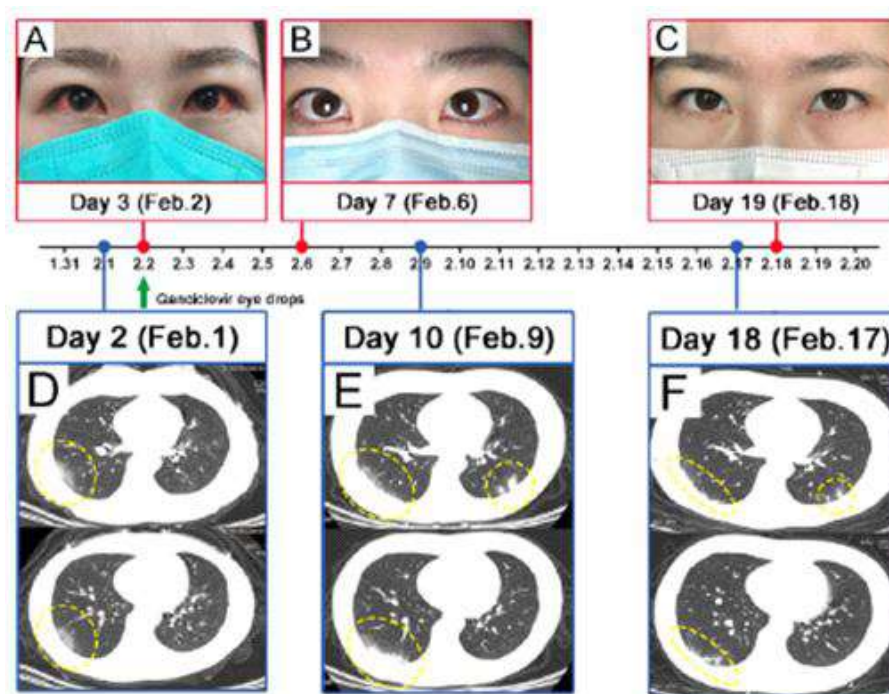
lain, Lange, *et al.* melaporkan bahwa ACE2 tidak ditranskripsi dalam jaringan konjungtiva, hal tersebut menunjukkan replikasi SARS-CoV-2 kemungkinan rendah terjadi pada konjungtiva.³⁸ Meskipun masih banyak terdapat hipotesis dalam mekanisme transmisi virus di konjungtiva, penulis setuju dengan rekomendasi WHO bahwa tenaga medis harus menggunakan APD yang mencakup perlindungan pada mata seperti *goggle* atau *faceshield*, dan mengurangi menyentuh membran mukosa seperti mata, hidung, dan mulut saat menjalankan tugasnya.^{39,40}

Hubungan antara manifestasi okular dengan sistemik pada pasien dengan COVID-19

Berbagai studi menunjukkan bahwa manifestasi okular pada pasien COVID-19 dapat muncul sebagai manifestasi tunggal tanpa gejala sistemik, gejala awal atau prodromal sebelum gejala sistemik, bersamaan



Gambar 8. Foto kedua mata salah satu pasien yang menunjukkan kongesti konjungtiva yang lebih signifikan pada mata kiri dibandingkan dengan mata kanan. (Hong N, *et al.*²⁵)



Gambar 9. Gambaran klinis dan CT Scan dada pasien positif COVID-19: (A) kongesti konjungtiva binokular yang merupakan tanda klasik untuk konjungtivitis virus; (B, C) konjungtivitis mereda sepenuhnya dan tidak kambuh 4 hari setelah onset; (D-F) perubahan dinamis *peripheral ground glass opacities* pada kedua lapang paru (panah kuning) yang mengarah ke pneumonia yang disebabkan oleh Infeksi SARS-CoV-2. Lesi paru semakin buruk pada hari ke 10, dan lesi pada dasarnya ter-reabsorpsi pada hari ke 18. (Zhang X, *et al.*²⁶)

dengan gejala sistemik, muncul disaat terjadi sindrom pernafasan akut derajat sedang sampai berat, bahkan dapat menjadi gejala sisa setelah selesai perawatan berupa floaters.^{15,19-28} Hal tersebut mungkin berkaitan dengan mekanisme masuknya virus kedalam tubuh pasien dan jumlah *viral load* yang menginfeksi. Dalam penelitian eksperimental yang dilakukan pada kera *rhesus macaque* menyoroti pentingnya rute okulokonjungtiva pada penyebaran infeksi SARS-CoV-2.

Dalam penelitian ini, 5 kera diinokulasi dengan 1×10^6 TCID₅₀ dari SARS-CoV-2 melalui konjungtiva (CJ), intratrakea (IT), dan intragastrik (IG). Dalam kelompok yang diintervensi via IT organ yang paling terpengaruh adalah paru-paru dan *viral load* yang ditemukan relatif tinggi. Pada kera yang diinokulasi secara CJ didapatkan manifestasi pneumonia interstitial ringan dan *viral load* terdeteksi dalam swab konjungtiva pada 1 hari pasca inokulasi. Hanya pada inokulasi melalui IT, *viral load*

dapat ditemukan di dubur pada 1–7 hari pasca inokulasi dan kera tersebut menunjukkan penurunan berat badan. Sedangkan *viral load* tidak terdeteksi sama sekali setelah inokulasi melalui IG. Pada inokulasi CJ, ditemukan *viral load* yang lebih tinggi dalam sistem nasolakrimal sedangkan lesi paru relatif ringan dan terlokalisir bila dibandingkan dengan inokulasi melalui IT.⁴¹ Hal tersebut menunjukkan kemungkinan terjadinya infeksi pada mata pasien dengan COVID-19. Karena itu para tenaga kesehatan perlu melindungi mata saat kontak dengan pasien.

Relevansi antara pemeriksaan RT-PCR swab konjungtiva dengan manifestasi okular pada pasien dengan COVID-19

Pada pasien terkonfirmasi COVID-19 melalui swab nasofaring, persentase pasien yang juga terkonfirmasi positif pada swab konjungtiva belum dapat ditentukan dengan jelas. Persentase ini bervariasi, dari 0% hingga 100% kasus. Pada pasien COVID-19 yang mengeluhkan gejala pada mata, hasil swab konjungtivanya dapat menunjukkan hasil positif maupun negatif.^{15,20,21,24–26,28}

Pada studi *cross sectional* Güemes-villahoz, *et al.*, dilaporkan 1 dari 18 pasien COVID-19 dengan manifestasi sistemik tanpa konjungtivitis pun dapat menunjukkan hasil yang positif saat pemeriksaan swab konjungtiva (5,6%).²⁸ Sedangkan studi *case series* dari Kumar K, *et al.*, mengungkapkan bahwa walaupun pasien COVID-19 tidak menunjukkan gejala sistemik dan okular (asimtomatik), pada pemeriksaan swab konjungtiva dapat menunjukkan hasil yang positif.²⁹ Untuk menjelaskan keberadaan coronavirus pada sekresi konjungtiva dan air mata, hipotesis yang sesuai antara lain akibat inokulasi langsung SARS-CoV dari *droplet* yang terinfeksi, migrasi virus melalui duktus nasolakrimal atau infeksi hematogen pada kelenjar lakrimal.⁹ Pada dasarnya sensitivitas uji RT-PCR saat ini untuk SARS-CoV-2 dilaporkan belum maksimal, umumnya berkisar antara 50–60%. Sehingga masih ada kemungkinan ditemukannya hasil *false* positif dan *false* negatif pada pemeriksaan RT-PCR. Meskipun begitu, swab nasofaring saat ini ditetapkan sebagai baku emas untuk konfirmasi laboratorium pasien COVID-19. Sedikitnya virus yang terdeteksi pada swab konjungtiva juga dapat disebabkan karena keberadaan virus dan materi genetiknya pada sekresi konjungtiva dan air mata didapatkan dalam jangka waktu yang singkat pada fase awal infeksi dan pengumpulan sampel tidak dilakukan pada waktu yang tepat atau mungkin juga pada mata pasien yang bersangkutan SARS-CoV-2 sebenarnya tidak ada sama sekali. *Window period* persebaran virus mungkin terlewatkan.⁴² RT-PCR yang digunakan dalam studi yang disertakan mungkin tidak cukup sensitif untuk mendeteksi SARS-CoV2 bila *viral load*-nya dalam jumlah sedikit. Menurut Xia, *et al.*, jumlah air mata yang

terkumpul dan sekresi konjungtiva yang sedikit mungkin tidak cukup untuk mendeteksi SARS-CoV2 melalui pemeriksaan RT-PCR sehingga hasilnya negatif.¹⁵ Selain itu, ada kemungkinan bahwa hasil positif atau negatif palsu yang ditemukan dapat disebabkan oleh kerusakan bahan genetik dan kontaminasi sampel.⁴³ Dalam literatur yang diulas juga tidak menyebutkan waktu pengumpulan sampel yang tepat. Pemeriksaan serial atau *follow up* sampel juga tidak dilakukan, seringkali hanya satu kali pemeriksaan sampel. Dari laporan yang diulas diatas, hanya Xia J, *et al.* dan Navel V, *et al.* yang memeriksa RT-PCR swab konjungtiva sebanyak 2x dengan jeda waktu pengambilan sampel masing-masing 3 dan 2 hari dan keduanya menunjukkan hasil yang positif.^{15,20} Pengambilan sampel oleh tenaga yang terlatih termasuk *ophthalmologist* / *optometrist* sangat berperan penting dan membutuhkan keahlian khusus. PCR pada Swab konjungtiva diharapkan dapat dilakukan sedini mungkin jika kita menemukan gejala okular pada pasien yang dicurigai COVID-19. Loon, *et al.*, merekomendasikan penggunaan kertas saring Shirmer atau pipet kapiler mikro pada fornix palpebra inferior untuk mendapatkan kuantitas dan kualitas sampel yang baik yang juga direkomendasikan oleh studi lainnya.^{15,44}

Terapi konjungtivitis yang diberikan pada pasien COVID-19

Tidak semua studi kasus diatas menjelaskan tentang terapi pada pasien COVID-19 yang menunjukkan gejala pada mata. Pada umumnya konjungtivitis yang berkaitan dengan COVID-19 tersebut diterapi dengan topikal antiviral, antibiotik, kortikosteroid, dan terapi tambahan seperti air mata buatan.^{19–22,26,27} Bahkan ada salah satu kasus yang mengkombinasikan dengan antiviral sistemik (per oral).²¹ Hal tersebut tergantung manifestasi dan tingkat keparahannya. Jenis antiviral topikal yang diberikan pada artikel yang diulas adalah tetes mata gancyclovir, sedangkan antibiotik topikal yang diberikan antara lain tetes mata moxifloxacin, azitromisin, ofloxacin, dan tobramisin.^{19–22,26,27} Untuk kortikosteroid topikal yang digunakan adalah deksametason dosis rendah.²⁰ Antiviral sistemik yang diberikan adalah valacyclovir per oral.²¹ Terapi yang tepat untuk diberikan kepada pasien COVID-19 dengan konjungtivitis belum ada data penelitian lebih lanjut. Meskipun acyclovir, valacyclovir, cidofovir, dan famciclovir dilaporkan dapat digunakan sebagai agen antivirus pada konjungtivitis viral, namun kemanjuran agen tersebut dalam konjungtivitis pada pasien COVID-19 belum diketahui.⁴⁵ Tetes mata povidone iodine 1% juga sudah pernah dilaporkan memiliki manfaat dalam menyembuhkan konjungtivitis adenoviral dan terapi yang sama telah menunjukkan aktivitas anti-SARS-CoV yang sangat baik secara *in vitro*, namun terapi tersebut

belum diterapkan terhadap infeksi SARS-CoV2.^{46,47}

SIMPULAN

Studi ilmiah mengenai manifestasi COVID-19 pada mata sampai saat ini terbatas, meskipun begitu hal tersebut dapat dimaklumi mengingat kelangkaan kasus dan situasi pandemi yang sedang terjadi. Manifestasi mata pada COVID-19 bisa menyerupai konjungtivitis viral pada umumnya, maupun manifestasi lain yang lebih jarang. Hubungannya dengan manifestasi sistemik juga beragam. Manifestasi okular dapat menjadi gejala prodromal, bersamaan dengan gejala sistemik, maupun terjadi saat pasien mengalami sindrom pernafasan akut sedang sampai berat, bahkan ada salah satu pasien yang merasakan floaters setelah selesai masa perawatan. Tidak terdapatnya gejala pada mata tidak berarti virus tidak ada dalam air mata atau konjungtiva, begitu pula sebaliknya, adanya gejala pada mata tidak berarti bahwa virus juga ada dalam dalam air mata atau konjungtiva. Banyak faktor yang mendasari hal tersebut seperti konsentrasi *viral load* yang sedikit, pemilihan waktu pengambilan sampel, dan metode deteksi yang tidak efektif. Di sisi lain, potensi transmisi melalui konjungtiva dan terapi yang tepat pada konjungtivitis terkait COVID-19 masih perlu penelitian lebih lanjut. Walaupun begitu, kami menekankan pentingnya perlindungan mata, yang kadang-kadang terabaikan. Petugas kesehatan disarankan untuk mengambil tindakan pencegahan yang memadai terlepas dari ada atau tidaknya manifestasi okular.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Q&A on coronaviruses (COVID-19). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-coronaviruses> (dikutip pada tanggal 4 Juli 2020).
2. WHO. WHO statement regarding cluster of pneumonia cases in Wuhan, China. Jan 9, 2020. <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china> (dikutip pada tanggal 4 Juli 2020).
3. Li JO, Lam DSC, Chen Y, Ting DSW. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol*. 2020; 104(3): 297-8. <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-315994>
4. WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (dikutip pada tanggal 4 Juli 2020).
5. WHO Emergency Committee. Statement on the second meeting of the international health regulations (2005) emergency committee regarding the outbreak of novel coronavirus (COVID-19). [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (dikutip pada tanggal 4 Juli 2020).
6. WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. https://covid19.who.int/?gclid=Cj0KCQjw0YD4BRD2ARIsA H w m K V m P o u j g O K n e n D H - H R t S y G 8 z U z r g r 1 3 8 U W L 0 V 8 n i Z E m E U d D _ c w Q j 1 f w a A p P a E A L w _ w c B (dikutip pada tanggal 12 Juli 2020).
7. WHO. Timeline of WHO's response to COVID-19 <https://www.who.int/news-room/detail/29-06-2020-covid-timeline> (dikutip pada tanggal 5 Juli 2020)
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
9. Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020; 28(3):391-5. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1738501>
10. Li JO, Lam DSC, Chen Y, Ting DSW. Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(3):297-8. <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-315994>
11. Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al*. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382:72733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
12. CDC, WHO Important coronavirus updates for ophthalmologists <https://www.aao.org/headline/alert-important-coronavirus-context> (dikutip pada tanggal 4 Juli 2020).
13. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3):105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
14. Van der Hoek L, Pyrc K, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, *et al*. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004;10(4):368-73. DOI: 10.1038/nm1024
15. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 Infection. *J Med Virol*. 2020;92(6):589-94. doi:10.1002/jmv.25725
16. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, *et al*. Characteristics of ocular findings of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(5):5758. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
17. Report of the WHO-China joint mission on Coronavirus Disease 2019 vol. 2019. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (dikutip pada tanggal 4 Juli 2020)
18. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA, PRISMA-P Group. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015 Jan 1;4:1.
19. Scalinci SZ, Battagliola ET. Case report conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19. *IDCases*. 2020;1-2. doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00774
20. Navel V, Chiambaretta F, Dutheil F. Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2. *American J Ophthalmol*. 2020;19: 100735. doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100735
21. Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, Ting A, Hodges J, McFarlane A, *et al*. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of The Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Canadian Ophthalmol Society*. 2020;S0008-4182(20)30305-7. doi.org/10.1016/j.jcjo.2020.03.003

22. Daruich A, Martinc D, Bremond-Gignac D. Ocular manifestation as first sign of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): interest of telemedicine during the pandemic context. *J Français d'Ophthalmol*. 2020;43(5):38991. doi.org/10.1016/j.jfo.2020.04.002
23. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, *et al*. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; Feb 28; 382:1708-20. doi:10.1056/nejmoa2002032
24. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, *et al*. Characteristics of ocular findings of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(5):575-8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
25. Hong N, Yu W, Xia J, Shen Y, Yap M, Han W. Evaluation of ocular symptoms and tropism of SARS-Cov-2 in patients confirmed with COVID-19. *Acta Ophthalmol*. 2020;10.1111/aos.14445. doi:10.1111/aos.14445
26. Zhang X, Chen X, Chen L, Deng C, Zou X, Liu W, *et al*. The infection evidence of SARS-COV-2 in ocular surface: A single-center cross-sectional study. *MedRxiv preprint*. 2020. doi.org/10.1101/2020.02.26.20027938
27. Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, *et al*. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study. *MedRxiv preprint*. 2020. doi.org/10.1101/2020.03.12.20034678
28. Güemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, Vilela AA, Arriola-Villalobos P, Luna CMR, Sardiña RC, *et al*. Detecting SARS-CoV-2 RNA in conjunctival secretions: is it a valuable diagnostic method of COVID-19? *JMV*. 2020;1-6. DOI: 10.1002/jmv.26219
29. Kumar K, Prakash AA, Gangasagara SB, Rathod S, Ravi K, Rangaiah A, *et al*. Presence of viral RNA of SARS-CoV-2 in conjunctival swab specimens of COVID-19 patients. *Indian J Ophthalmol*. 2020; 68(6):1015-17. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1287_20
30. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veessler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-92. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058
31. Yin X, Zhang J. Advance in research of beta coronavirus receptors on ocular surface. *Chin J Exp Ophthalmol*. 2020;38:254-6. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200223-00098
32. Liu Z, Sun CB. Conjunctiva is not a preferred gateway of entry for SARS-Cov-2 to infect respiratory tract. *J Med Virol*. 2020;1-3. doi:10.1002/jmv.25859
33. Sun CB, Wang YY, Liu GH, Liu Z. Role of the eye in transmitting human coronavirus: what we know and what we do not know. *Front Public Health*. 2020;8:155. https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00155
34. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-37. https://doi.org/10.1002/path.1570
35. Liu L, Sun Y, Pan X, Shen W, Liu ZY, Liu YP. Expression of SARS coronavirus s protein functional Receptor-Angiotensin-Converting Enzyme 2 in human cornea and conjunctiva. *Chin Ophthalmol Res*. 2004; 22(6):561-4.
36. Sun Y, Liu L, Pan X, Jing M. Mechanism of the action between the SARS-Cov S240 protein and The ACE2 receptor in eyes. *Int J Ophthalmol*. 2006;6(4):783-6.
37. Lang J, Yang N, Deng J, *et al*. Inhibition of SARS pseudovirus cell entry by lactoferrin binding to heparan sulfate proteoglycans. *PLoS One*. 2011;6(8):e23710. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023710
38. Lange C, Wolf J, Auw-Haedrich C, Schlecht A, Boneva S, Lapp T, *et al*. Expression of the COVID-19 receptor ACE2 in the human conjunctiva. *J Med Virol*. 2020;1-6. doi: 10.1002/jmv.25981
39. Li JO, Lam DSC, Chen Y, Ting DSW. Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol*. 2020; 104(3): 297-8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-315994
40. Yu AY, Tu R, Shao X, Zhou K, Huang J. A comprehensive chinese experience against SARS-Cov-2 in ophthalmology. *Eye Vis (Lond)*. 2020;7:19. doi: 10.1186/s40662-020-00187-2
41. Wei D, Bao L, Xiang Z, Qu Y, Song Z, Gong S. Rhesus macaques can be effectively infected with SARS-CoV-2 via ocular conjunctival route. *BioRxiv*. 2020. https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990036
42. Chan WM, Yuen KSC, Fan DSP, Lam DSC, Chan PKS, Sung JY. Tears and conjunctival scrapings for coronavirus in patients with SARS. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 9689. doi: 10.1136/bjo.2003.039461
43. Lin C, Ye R, Xia YL. A meta-analysis to evaluate the effectiveness of real time PCR for diagnosing novel coronavirus infections. *Genet Mol Res*. 2015; 14(4): 15634-41. https://doi.org/10.4238/2015
44. Loon S-C, Teoh SCB, Oon LLE, *et al*. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 8613. doi: 10.1136/bjo.2003.035931
45. Skevaki CL, Galani IE, Pararas MV, Giannopoulou KP, Tsakris A. Treatment of viral conjunctivitis with antiviral drugs. *Drugs* 2011; 71: 33147. doi: 10.2165/11585330-000000000-00000
46. Kovalyuk N, Kaiserman I, Mimouni M, *et al*. Treatment of adenoviral keratoconjunctivitis with a combination of povidone-iodine 1.0% and dexamethasone 0.1% drops: A clinical prospective controlled randomized study. *Acta Ophthalmol* 2017; 95: e68692. doi: 10.1111/aos.13416
47. Eggers M, Koburger-Janssen T, Eickmann M, Zorn J. In vitro bactericidal and virucidal efficacy of povidone-iodine gargle/ mouthwash against respiratory and oral tract pathogens. *Infect Dis Ther*. 2018;7(2):249-259. https://doi.org/10.1007/s40121-018-0200-7



Review Article

Implikasi Manajemen Keperawatan dalam Penanganan Pasien *Corona Virus Disease-19* (Covid-19): Literatur Review

Junia Tri Astuti, Suyanto

Jurusan Keperawatan Politeknik Kesehatan Kemenkes Surakarta

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.465>

Diajukan: 22 Juli 2020
Diterima: 05 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:
Jurusan Keperawatan
Politeknik Kesehatan Kemenkes
Surakarta

Korespondensi Penulis:
Suyanto
Jl. Letjen Sutoyo, Mojosongo, Jebres,
Surakarta, Jawa Tengah 57127,
Indonesia

E-mail:
suyanto.mkes@gmail.com

Latar belakang : Profesi perawat selama masa pandemi Corona virus disease-19 (Covid-19) mendapatkan tantangan untuk memberikan asuhan keperawatan yang profesional dengan resiko tertular bahkan menjadi korban Covid-19. Oleh karena itu keterlibatan manajemen keperawatan sangat diperlukan agar pelayanan keperawatan tetap bisa berlangsung dengan tetap menjaga perawat terhindar dari penularan Covid-19. Literatur *review* ini bertujuan untuk melakukan telaah implikasi manajemen keperawatan dalam penanganan pasien Covid-19 dari berbagai jurnal.

Metode : Penelusuran artikel dalam jurnal penelitian didapatkan dari Google scholar, Sciencedirect, Ebscohost dan Wiley lalu dikelompokkan berdasarkan *issue*, metodologi, dan persamaan lingkup pembahasan. Artikel penelitian lain yang masuk dalam daftar penelusuran seperti dari Elsevier dan CDC. Diperoleh artikel sebanyak 940 buah terdiri dari jurnal keperawatan maupun jurnal kesehatan dengan kata kunci Implikasi, Perawat, Manajemen, Covid-19. Setelah itu dilakukan proses penyaringan berdasarkan kriteria inklusi menggunakan PICOT (*population, intervention, comparasion, outcome* dan *time*) diperoleh 15 artikel yang memenuhi kriteria.

Hasil : Sebagai hasil analisa 15 artikel dalam jurnal penelitian terpilih diperoleh data yang dibagi menjadi 3 kelompok yaitu: Pertama, pelatihan bagi perawat dan pasien. Perawat dalam menangani pasien Covid-19 membutuhkan tambahan pelatihan seperti manajemen pemberian infus efektif dan penggunaan *Artificial Intelligence*. Demikian juga pasien perlu diberikan beberapa intervensi berupa latihan seperti latihan otot progresif dan rehabilitasi pernafasan untuk meningkatkan kondisi kesehatan pasien Covid-19. Kedua, pengelolaan tenaga dan sarana keperawatan seperti kapasitas tenaga dengan jumlah shift yang seimbang, serta kecukupan alat pelindung diri. Ketiga, aspek psikologi perawat dalam menangani pasien Covid-19 diberikan dalam bentuk dukungan psikologis dari keluarga dan tim kesehatan.

Simpulan : Keterlibatan manajemen keperawatan dalam penatalaksanaan pasien Covid-19 antara lain; Pelatihan bagi perawat dan pasien, pengelolaan ketenagaan dan sarana serta aspek psikologis perawat.

Kata kunci : Implikasi, Manajemen Keperawatan, Covid-19

The Implications of nursing management in Corona virus disease-19 (covid-19) patient treatment: literature review

Abstract

Background : Nurse profession during the pandemic Corona virus disease-19 (Covid-19) was challenged to provide professional nursing care with the risk of contracting and even being a victim of Covid-19. Therefore the involvement of nursing management is very necessary so that nursing services can continue to take place while maintaining nurses avoiding Covid-19 transmission. This review literature aims to examine the implications of nursing management in handling Covid-19 patients from various journals.

Methods : Search for articles in research journals obtained from Google Scholar, Sciencedirect, Ebscohost and Wiley and then grouped by issue, methodology, and the scope of the discussion. Other research articles included in search listings such as those from Elsevier and CDC. 940 articles were obtained consisting of nursing journals and health journals with the key words Implications, Nurses, Management, Covid-19. After that the screening process based on inclusion criteria using PICOT (population, Intervention, Comparison, Outcome and Time) obtained 15 articles that meet the criteria.

Results : As a result of the analysis of 15 articles in selected research journals obtained data were divided into 3 groups, namely: First, training for nurses and patients. Nurses in handling Covid-19 patients need additional training such as effective management of infusion and the use of Artificial Intelligence. Likewise, patients need to be given several interventions in the form of exercises such as progressive muscle training and respiratory rehabilitation to improve the health condition of Covid-19 patients. Second, management of personnel and nursing facilities such as the capacity of workers with a balanced number of shifts, as well as the adequacy of personal protective equipment. Third, aspects of nurse psychology in dealing with Covid-19 patients are provided in the form of psychological support from family and health teams.

Conclusion : The involvement of nursing management in the management of Covid-19 patients, among others; Training for nurses and patients, management of personnel and facilities and psychological aspects of nurses

Keywords : Implications, Nursing Management, Covid-19

PENDAHULUAN

Covid-19 menjadi masalah global yang harus segera ditangani sejak ditemukan di Wuhan China pada bulan Desember 2019. Penambahan jumlah kasus pasien Covid-19 berlangsung cukup cepat dan terjadi penyebaran ke luar wilayah Wuhan ke negara lain. Sampai dengan 1 Juli 2020 secara global terkonfirmasi kasus di 216 negara dan terdapat 10.357.662 kasus dimana 508.055 kasus diantaranya meninggal dunia.¹ Hasil tersebut berubah sewaktu waktu dan di Indonesia pertanggal 1 Juli 2020 terdapat 57.770 positif Covid-19. Dilaporkan 25.595 kasus sembuh dan 2.934 pasien meninggal dunia.¹

Covid-19 merupakan virus yang dapat bermutasi membentuk susunan genetik baru. Awal mula virus ini hanya mampu menempel pada hewan saja. Tetapi karena virus ini mampu bermutasi dan merubah susunan dirinya sehingga memiliki penghantar yang mampu menempel pada manusia.²

Penanganan yang memadai pada pasien Covid-19 sangat diperlukan guna kesembuhan dan mengurangi penyebaran penyakit tersebut. Dalam hal ini petugas kesehatan memiliki peranan penting dalam kesiapsiagaan menangani pasien Covid-19.³

Salah satu petugas kesehatan tersebut adalah perawat. Keterlibatan perawat yang berada di garis depan dalam menangani pasien Covid-19 harus memiliki pengetahuan dan keterampilan pencegahan dan

pengendalian infeksi yang tepat, serta perawat harus *update* perkembangan Covid-19. Dengan demikian keterlibatan manajemen keperawatan dalam penanganan Covid-19 guna mencegah terjadinya penularan dan perawatan pasien diruang perawatan sangat dibutuhkan.⁴ Namun saat ini manajemen keperawatan dalam penanganan pasien covid -19 belum banyak dilakukan kajiannya sehingga perlu ditelaah lebih jauh agar perawat dapat merawat dengan baik. Oleh sebab itu, penulis tertarik untuk melakukan *literature review* tentang "Implikasi Manajemen Keperawatan dalam Penanganan Pasien Covid -19".

METODE

Literature review ini menggunakan sumber artikel penelitian yang menggunakan design deskriptif dan analitik yang menggambarkan sejumlah variabel yang sesuai dengan masalah yang akan dibahas.

Pengumpulan data diawali dengan menggunakan dengan kata kunci corona virus (Covid-19) dan *management nursing* di Google Scholar, Sciencedirect, Ebscohost, PubMed dan Wiley yang terakreditasi di Elsevier dan CDC dengan kriteria inklusi yaitu *full text* berbahasa Inggris pada rentang waktu tahun 2015-2020. Diperoleh artikel sebanyak 428 sumber literatur dari Elsevier, 1 sumber dari Ebscohost, 347 dari PubMed, 150 dari CDC, 269 sumber dari Wiley, dan 250 sumber dari Google Scholar. Selanjutnya menggunakan kata kunci *Nursing management during Covid-19* di Wiley, CDC,

Ebscohost, Google Scholar, Pubmed. Diperoleh hasil 7 Jurnal dari Pubmed, 9 jurnal dari Elsevier, 4 Jurnal dari Google Scholar, dan 1 Jurnal dari Wiley. Total jurnal yang diperoleh sebanyak 21 Jurnal.

Artikel artikel tersebut kemudian di-screening dengan *skimming* (meluncur) yaitu membaca pada inti jurnal fokus memperhatikan topik, kesesuaian isi jurnal, kesesuaian sumber yang diketahui dari abstrak, *keywords*, pendahuluan, maupun kesimpulan. Pada akhirnya diperoleh 15 artikel yang digunakan dalam *literature review* ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Artikel artikel yang direview bervariasi temanya tentang keterlibatan perawat dalam penanganan Covid-19 di

akses pada bulan Maret – Juni 2020 serta dianalisis menggunakan pendekatan *Population, Intervention, Comparison, Outcome, Time* (PICOT) sebagaimana yang ada pada tabel 1.

Pelatihan bagi Perawat dan Pasien Covid-19

Terdapat 3 artikel penelitian di Wuhan dan Hainan China menggunakan desain eksperimen yang membahas bahwa perawat memerlukan pelatihan kemampuan yang berhubungan dengan penanganan pasien Covid-19 guna meningkatkan profesionalitas perawat.

Hasil penelitian menyebutkan bahwa seperti pelatihan penggunaan *Artificial Intelligence* (AI) membantu petugas kesehatan lebih efisien bekerja di ICU karena ketepatan diagnosa dan pengobatan yang lebih efektif dalam penanganan covid-19.¹⁷ Dengan demikian

TABEL 1

Ringkasan Artikel Tentang Implikasi Manajemen Keperawatan dalam Penanganan Pasien Corona Virus Disease 19 (Covid-19)

Penulis	Judul	Metode	Analisa PICOT				
			Population	Intervention	Comparison	Outcome	Time
Huang L., <i>et al</i>	Special Attention to nurse' protection during the COVID-19 epidemic ⁵	Prospektif Pre-post design	Populasi: 78 perawat yang menangani Covid-19 di RS umum Guangdong.	Memberikan pendidikan dan pelatihan intensif	Tidak ada pembanding dalam penelitian ini	Hasil: 74% perawat lebih memilih jadwal ketiga yaitu 6 jam terus menerus dengan shift yang tumpang tindih sebab: Memakai dan melepas APD dua kali sehari dapat meningkatkan konsumsi sumber daya medis dan meningkatkan beban psikologis perawat. Selain itu bekerja selama 6 jam terus mengakibatkan perawat tidak bisa pergi ke kamar mandi. Oleh sebab itu jadwal ketiga dapat memberikan fleksibilitas dan memfasilitasi serah terima, sehingga tingkat stressor perawat berkurang.	Maret 2020
Y Shi, <i>et al</i>	Knowledge and attitudes of medical staff in Chinese psychiatric hospital regarding Covid-19 ⁶	Pra- eksperiment dengan pre- post design Analisa : regresi logistik multivariat	Jumlah sampel dalam penelitian ini adalah 141 psikiater dan 170 perawat psikiatris	Pemberian pelatihan penanganan Covid di Rumah Sakit Jiwa mengguna- kan aplikasi Sosial Media (WeChat)	Tidak ada pembanding dalam penelitian ini	Diperoleh 89, 51% responden memiliki pengetahuan luas tentang COVID-19 dan 64, 63 % sudah dilatih di RS. Sebanyak 77,17% dari peserta menginginkan untuk merawat pasien psikiatris yang menderita COVID-19.	Maret 2020

Penulis	Judul	Metode	Analisa PICOT				
			Population	Intervention	Comparison	Outcome	Time
Wei,X., <i>et al</i>	A cluster of health care worker with COVID 19 Pneumonia caused by SARS-CoV-2 ⁷	Penelitian prospektif dengan observational design	Jumlah sampel sebanyak 14 petugas kesehatan yang dirawat di bangsal isolasi (12 perawat dan 2 dokter)	Tidak ada intervensi dalam penelitian	Tidak ada pembanding	Faktor utama penyebaran Covid 19 adalah paparan antar rekan kerja (OTG) dan tidak memiliki APD yang memadai. Gejala utama dan terbanyak adalah Myalgia, demam batuk kering, sakit kepala, dan pharyngalgia.	Januari 2020 di Departemen bedah saraf RS Union Wuhan, China
Yifan, <i>et al</i>	Symptom Cluster of ICU Nurses Treating COVID-19 Pneumonia Patients in Wuhan China ⁸	<i>Convenience sampling</i> , jenis penelitian adalah observational, analisis regresi logistik	Jumlah sampel dalam penelitian ini adalah 140 perawat ICU	Tidak ada intervensi dalam penelitian ini	Penelitian ini dibagi menjadi 3 kelompok (<i>cluster</i>) berdasarkan gejala yang dialami perawat.	Gejala yang dialami perawat dibagi menjadi 3 kelompok (<i>cluster</i>) sebagai berikut: Cluster A adalah percikan urine/feses, jenis kelamin dan percikan dahak menyebabkan pusing, batuk, dyspnea. Cluster B adalah jatuhnya kacamata pelindung dan percikan urin dapat menyebabkan gangguan gastrointestinal seperti mual dan sakit kepala. Cluster C adalah pembersihan urin dan feses menyebabkan kelelahan dan ketidaknyamanan.	3 Februari 2020 di RS pusat epidemi COVID19 di Wuhan China
Fernandez, <i>et al</i>	Implications for COVID-19: A systematic Review of nurses experience during of working in acute care hospital settings during a respiratory pandemic ⁹	Metode ini merupakan reviews sistematis PRISMA checklist.	Ada 13 studi kualitatif yang melibatkan 348 perawat menghasilkan 116 temuan yang membentuk 7 kategori yang disintesis menjadi 3 temuan.	Tidak ada intervensi	Tidak ada pembanding	Hasil penelitian menunjukkan bahwa ada 3 keterlibatan perawat selama pandemi 1. Tim keperawatan yang mendukung perawatan 2. Fisik dan dampak emosional 3. Responsif terhadap reaksi organisasi keperawatan.	Maret 2020

Penulis	Judul	Metode	Analisa PICOT				
			Population	Intervention	Comparison	Outcome	Time
Niuniu Sun, <i>et al</i>	A Qualitatif Study on The Psychological Experience of Caregivers of COVID-19 Patients ¹⁰	Pendekatan fenomenologis Kualitatif dan dianalisis menggunakan metode 7 langkah Colaizzi	Jumlah sampel sebanyak 20 perawat yang memberikan perawatan kepada pasien Covid-19	Tidak ada intervensi	Tidak ada pembandingan	Pengalaman psikologis perawat disimpulkan menjadi: Dampak negatif berawal dari kelelahan, tidak nyaman, tidak berdaya karena beban kerja, ketakutan, kecemasan. Dampak positif berawal penyesuaian psikologis, tindakan altruistik, dukungan tim, dan kognisi rasional. Disimpulkan bahwa dampak positif dan dampak negatif dapat terjadi secara bersama.	Januari – Februari 2020 di RS Afiliasi Pertama Universitas Sains dan Teknologi Henan
X Yin & Lingdan Zeng	A study on the Psychological need of nurses Caring for patients With Coronavirus disease 2019 from the perspective of the existence, relatedness, and growth theory ¹¹	<i>Purposive sampling</i> Metode prospektif	Populasi dalam penelitian ini sebanyak 10 perawat yang menangani Covid-19	Tidak ada intervensi karena jurnal	Tidak ada pembandingan	Hasil penelitian menunjukkan bahwa 80% responden menunjukkan keberadaan dan kebutuhan tumbuh kembang saling mempengaruhi perawat klinis yang merawat pasien Covid-19.	Februari 2020 di Rumah Sakit Union Wuhan China
X. Shen, <i>et al</i>	Psychological Stress of ICU nurses in the time of COVID-19 ¹²	Jenis penelitian deskriptif	Populasi dalam penelitian ini 85 perawat ICU di bangsal	Tidak ada intervensi	Tidak ada pembandingan	Manifestasi utama adalah penurunan nafsu makan, kelelahan, sulit tidur, gugup, sering menangis, dan bahkan pikiran untuk bunuh diri. Krisis psikologis terbesar dialami oleh perawat pemula. Jika masalah psikologis tidak teratasi, maka menyebabkan penurunan kekebalan imun dan meningkatkan resiko infeksi COVID-19.	2020

Penulis	Judul	Metode	Analisa PICOT				
			Population	Intervention	Comparison	Outcome	Time
Roy H. Perlis, MD, MSc	Exercising Heart and Head in Managing Coronavirus Disease 2019 in Wuhan ¹³	Pre eksperimen menggunakan <i>one group pre test post test design</i>	1200 perawat dan dokter di 34 rumah sakit di wilayah the Wuhan dan di seluruh daratan Cina	Tidak ada intervensi	Tidak ada pembandingan	Sekitar 14% dari dokter dan hampir 16% dari perawat menunjukkan gejala depresi sedang atau berat. Mereka memiliki risiko terbesar untuk gejala depresi dan cemas termasuk perempuan di pusat epidemi Wuhan.	Maret 2020
Song Y., et al	Optimization of the intravenous infusion workflow in the isolation ward for patients with coronavirus disease 2019 ¹⁴	Kelompok manajemen infus mengoptimalkan kerja infus intravena <i>flow</i> berdasarkan Hamer's teori dengan <i>pre - post design</i>	30 pasien yang dirawat di ruang Isolasi	Mengoptimalkan <i>workflow infusion</i> dengan pemberian pelatihan manajemen administratif intravena	Perbandingan dalam penelitian ini adalah sebelum dan sesudah optimalisasi <i>workflow</i>	Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata rata persiapan obat pada pasien berkurang dari 4,84 menit menjadi 4,03 menit, Kepuasan pasien meningkat dari 66,7% menjadi 93,3% dan biaya APD turun dari 46,67 set dan 186,6 perhari menjadi 36,17 set dan 144,6. Jadi Optimalisasi kerja infus intravena secara efektif menurunkan biaya APD dan meningkatkan kepuasan pasien.	19 – 30 Januari 2020 RS Nanjing China
K.Liu, et al	Effect of progressive muscle relaxation on anxiety and sleep quality in patients with Covid-19 ¹⁵	Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah <i>control random sampling</i>	Populasi dalam penelitian ini sebanyak 51 pasien di bangsal isolasi	Intervensi dilakukan dengan pemberian Relaksasi otot progresif (PMR) selama 30 menit dalam 5 hari berturut-turut. Pada kelompok eksperimen. Pada kelompok kontrol hanya menerima perawatan rutin.	Perbandingan dalam penelitian ini adalah kelompok Kontrol dan Kelompok Eksperimen	Skor kecemasan setelah intervensi secara statistik signifikan ($p < 0,001$). Rata-rata skor kualitas tidur (SRSS) dari kedua kelompok sebelum intervensi tidak signifikan ($P1/4 0,838$) dan setelah intervensi signifikan ($p < 0,001$). Jadi dapat disimpulkan bahwa relaksasi otot <i>progressive</i> dapat mengurangi kecemasan dan meningkatkan kualitas tidur pada pasien Covid-19.	1 Januari hingga 16 Februari 2020 di RS umum Hainan China

Penulis	Judul	Metode	Analisa PICOT				
			Population	Intervention	Comparison	Outcome	Time
K Liu, <i>et al</i>	Respiratory rehabilitation in elderly patients with Covid-19: A Randomized Controlled Study ¹⁶	Jenis penelitian observasional, prospektif, Metode quasi eksperimental design	Populasi dalam penelitian ini adalah 72 pasien	Intervensi yang diberikan dalam penelitian ini adalah 36 pasien menjalani rehabilitasi pernafasan	Penelitian ini membandingkan antara pasien yang menjalani rehabilitasi pernafasan dan kelompok yang tidak menjalani rehabilitasi pernafasan	Terdapat perbedaan kelompok intervensi dalam tes fungsi paru pasien dan kapasitas difusi paru untuk karbon monoksida (DLCO), tes fungsional (berjalan selama 6 menit) dan peningkatan kualitas tidur (SF 36). Skor SAS dan SDS pada kelompok intervensi menurun setelah rehabilitasi. Jadi rehabilitasi pernafasan selama 6 minggu dapat meningkatkan fungsi pernafasan, kualitas hidup dan kecemasan pasien pada usia lanjut.	Januari – Februari 2020
Rahmatizadeh, <i>et al</i>	The Role of Artificial Intelligence in Management of Critical Covid-19 patients ¹⁷	Studi deskriptif Metode pencarian terbagi menjadi 3 tahap: input, proses, output	Pasien yang dirawat di ruang ICU	Tidak ada intervensi	Perbandingan dalam penelitian ini adalah penggunaan <i>artificial intelligence</i> dalam perawatan Covid-19	Berdasarkan 3 model tahapan, aplikasi <i>Artificial Intelligence</i> (AI) masuk ke dalam tahap proses sebagai berikut : Pelatihan ventilasi dan sistem pengambilan keputusan berbasis <i>Artificial intelligence</i> lebih efisien bagi tenaga kesehatan yang ada di ruang ICU Covid 19.	2020
Marijon, E, <i>et al</i>	Out of Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Pandemic in Paris ¹⁸	Jenis penelitian Prospektif <i>Observational study</i>	521 kasus OHCA saat pandemic dan 30768 sebelum pandemi	Tidak ada intervensi	Membandingkan kejadian OHCA sebelum pandemi dan saat pandemi	Kejadian OHCA menurun dari 22,8% menjadi 12,8% pada periode sebelum pandemi. Sedangkan di masa pandemi, tingkat kelangsungan hidup lebih rendah saat masuk rumah sakit. COVID-19 menyebabkan sekitar sepertiga dari peningkatan kejadian OHCA selama pandemi.	16 Maret – 26 April 2020 di Italia

Penulis	Judul	Metode	Analisa PICOT				
			Population	Intervention	Comparison	Outcome	Time
Qun Li, et al	Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus Infected Pneumonia ¹⁹	Jenis penelitian deskriptif kualitatif	425 Pasien yang positif Covid-19	Tidak ada intervensi	Tidak ada pembandingan	Kasus yang ditemukan di pasar Huanan masa inkubasi 5, 2 Hari. Pada tahap awal epidemi bertambah 2 kali lipat dengan interval 7, 5 hari. Hasil dari penelitian ini terbukti bahwa transmisi antar manusia telah terjadi akibat kontak dekat. Langkah preventif harus dilakukan untuk mengurangi penularan Covid-19.	2020

diharapkan kondisi pasien dapat dengan tepat diketahui untuk diberikan tindakan yang sesuai.

Selanjutnya diperoleh hasil penelitian bahwa beberapa tindakan perawat seperti melatih pasien melakukan *progressive muscle relaxation* dan rehabilitasi pernafasan yang sangat efektif dalam menurunkan tingkat kecemasan pasien.^{15,16} Melakukan latihan ini pada pasien akan meningkatkan kualitas tidur sehingga imun pasien dapat meningkat. Pada akhirnya diharapkan pasien akan segera sembuh sehingga penyebaran Covid-19 dapat dicegah.

Aspek pengelolaan tenaga dan sarana keperawatan

Terdapat 8 artikel yang membahas tentang ketenagaan dan sarana keperawatan. Hal ini banyak dikemukakan sebab perawat merupakan profesi yang terus menerus 24 jam mendampingi pasien Covid-19 yang sedang dirawat.⁵ Dibutuhkan pengelolaan tenaga keperawatan yang tepat mengingat berbagai macam masalah akan muncul pada perawat seperti kelelahan fisik.⁹ Sebagaimana hasil penelitian tentang pengalaman perawat selama bertugas di area akut rumah sakit selama pandemic Covid-19 ditemukan bahwa faktor fisik adalah faktor utama yang dialami perawat saat menjalankan tugas seperti kelelahan karena beban kerja yang tinggi. Hal tersebut diketahui dari tanda dan gejala fisik diantaranya pusing, sakit kepala, batuk kering, mual, sesak nafas.⁷ Hal ini menjadi perhatian pihak manajemen sehingga menjadi catatan terhadap aspek kesehatan para perawat. Untuk itu faktor fisik perlu ditinjau apakah ada kesempatan yang memastikan perawat dapat beristirahat sesuai kebutuhan. Istirahat itu penting bagi kesejahteraan fisik dan mental dan memberikan kesempatan untuk menjalankan kegiatan menjaga diri

Selain itu saat menjalankan tugasnya perawat memerlukan sarana yang cukup dan memenuhi standar berupa alat perlindungan diri sehingga tidak terpapar

dan tertular. Ditemukan 2 artikel yang menjelaskan bahwa faktor penyebab terpaparnya virus covid-19 pada perawat diantaranya adalah alat pelindung diri yang tidak memadai (kurang), terkena percikan urin/feses, jatuhnya kaca mata pelindung saat melakukan tindakan, percikan dahak serta kontak dengan pasien positif Covid-19 bahkan dari pasien berstatus OTG (Orang Tanpa Gejala) dan kontak dekat.^{8,19}

Menurut hasil penelitian tentang optimalisasi kerja dalam tindakan pemberian cairan intravena yang efektif diketahui bahwa jika tindakan dilakukan dengan benar akan menghemat alat pelindung diri dan dapat meningkatkan kualitas kepuasan pasien.¹⁴ Hal ini akan menjawab masalah kurangnya ketersediaan sarana guna melindungi perawat dari penularan Covid-19 saat bekerja.

Sebagaimana diketahui bahwa pandemi Covid-19 telah menyebabkan korban perawat sebagai petugas kesehatan yang memberikan pelayanan. Hal ini menunjukkan bahwa penyebaran virus masih tinggi padahal perawat memiliki resiko tinggi tertular. Untuk itu diperlukan penyesuaian pengelolaan tenaga perawat dan pemenuhan kebutuhan sarana dan kedisiplinan diri perawat. Berdasarkan hasil penelitian tentang perhatian khusus perlindungan bagi perawat selama pandemi Covid-19 diketahui bahwa perawat lebih memilih bekerja 6 jam terus menerus dalam 1 *shift* dengan tumpang tindih 1 jam diakhir *shift*.⁵ Hal ini memungkinkan perawat dapat mengurangi risiko tertular seperti ganti saat mengenakan dan melepas alat pelindung diri. Meskipun sangat tidak nyaman tetapi dapat mengurangi tingkat stres para perawat.⁶ Dengan demikian bagi pihak manajemen, kondisi ini perlu segera ditindak lanjuti dengan melakukan pengaturan ulang jadwal kerja perawat di pelayanan.

Aspek psikologis perawat dalam menangani pasien Covid-19

Permasalahan psikologis perawat dalam menangani

pasien Covid-19 telah dibahas dalam 4 buah artikel yang ditemukan saat melakukan *literatur review* ini. Berdasarkan hasil penelitian tentang aspek psikologis seperti stres para perawat yang bekerja di ruang rawat selama pandemic Covid-19 dijumpai berbagai tanda dan gejala. Diantaranya adalah kecemasan, gugup, sering menangis, gangguan pencernaan, sulit tidur dan tidak nafsu makan.^{11,12}

Penelitian lain mendukung adanya permasalahan psikologis para perawat seperti penelitian tentang pengalaman perawat yang bekerja di ruang akut selama masa pandemi Covid-19. Perawat sebagai tenaga kesehatan yang memiliki resiko tinggi dalam penularan sudah seharusnya mendapat dukungan psikologis dalam menjalankan tugasnya termasuk dukungan keluarga. Lebih dari itu harus mendapatkan dukungan antar sesama tim kesehatan yang memberikan pelayanan pada pasien Covid-19 karena dapat mempengaruhi psikologis perawat.⁹ Bentuk nyata dukungan tersebut seperti memonitor kesejahteraan staf secara berkala dan suportif, pelihara lingkungan yang kondusif bagi staf yang ingin menyampaikan keadaan mental mereka memburuk.¹⁰ Pastikan ada komunikasi berkualitas dan informasi terbaru yang akurat bagi semua staf. Dukungan juga dapat diberikan dalam forum singkat berkala di mana petugas dapat menyampaikan kekhawatiran mereka serta bertanya dan doronglah agar sesama kolega saling mendukung.²⁰ Hal tersebut sesuai dengan hasil temuan bahwa selain dukungan antara tim perawat juga diperlukan dukungan dalam bentuk responsif dari organisasi keperawatan.

SIMPULAN

Sebagai kesimpulan hasil *literature review* yang telah dilakukan adalah sebagai berikut : Pelatihan kepada perawat yang menangani pasien Covid-19 diperlukan agar pelayanan dapat diberikan dengan efektif dan kondisi pasien segera pulih. Kemudian pengelolaan ketenagaan dan kecukupan sarana merupakan faktor utama yang harus diperhatikan agar risiko terpapar Covid-19 dapat ditekan. Hal ini dapat diupayakan dengan pengelolaan *shift* jaga dan disediakannya alat pelindung diri yang cukup dan memenuhi standar. Kesimpulan terakhir adalah aspek psikologis yang merupakan masalah paling sering dijumpai pada perawat saat menangani pasien Covid-19. Upaya yang dapat dilakukan yaitu pemberian dukungan dari berbagai pihak terutama dukungan antara tim kesehatan dan dukungan keluarga.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19. Peta Sebaran [Internet]. 2020. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>

2. Isfandiari M. Corona virus (COVID -19). 2020;15(1).
3. Li T. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0): Working Group of 2019 Novel Coronavirus, Peking Union Medical Colle. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):582-5.
4. Lt Col Renee I. Matos and Col Kevin K Chung. Clinical Management of COVID-19. 2020;50.
5. Huang L, Lin G, Tang L, Yu L, Zhou Z. Special attention to nurses' protection during the COVID-19 epidemic. *Crit Care [Internet]*. 2020;24(1):10-2. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2841-7>
6. Shi Y, Wang J, Yang Y, Wang Z, Wang G, Hashimoto K, et al. Knowledge and attitudes of medical staff in Chinese psychiatric hospitals regarding COVID-19. *Brain, Behav Immun - Heal [Internet]*. 2020;4:100064. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100064>
7. Wei XS, Wang XR, Zhang JC, Yang WB, Ma WL, Yang BH, et al. A cluster of health care workers with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2. *J Microbiol Immunol Infect [Internet]*. 2020;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.013>
8. Yifan T, Ying L, Chunhong G, Jing S, Rong W, Zhenyu L, Zejuan G P, L. Symptom Cluster of ICU Nurses Treating COVID-19 Pneumonia Patients in Wuhan China. *J Pain Symptom Manage.* 2020;(January).
9. Fernandez R, Lord H, Halcomb PE, Moxham PL, Middleton DR, Alananzeh DI, et al. Implications for COVID-19: a systematic review of nurses' experiences of working in acute care hospital settings during a respiratory pandemic. *Int J Nurs Stud [Internet]*. 2020;103637. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2020.103637>
10. Sun N, Wei L, Shi S, Jiao D, Song R, Ma L, et al. A qualitative study on the psychological experience of caregivers of COVID-19 patients. *Am J Infect Control [Internet]*. 2020;48(6):5928. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.03.018>
11. Yin X, Zeng L. A study on the psychological needs of nurses caring for patients with coronavirus disease 2019 from the perspective of the existence, relatedness, and growth theory. *Int J Nurs Sci [Internet]*. 2020;7(2):157-60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2020.04.002>
12. Shen X, Zou X, Zhong X, Yan J, Li L. Psychological stress of ICU nurses in the time of COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):24.
13. Perlis RH. Exercising Heart and Head in Managing Coronavirus Disease 2019 in Wuhan. *JAMA - J Am Med Assoc [Internet]*. 2018;319(15):1541-2. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2763224>
14. Song Y, Wang W, Zhang L, Sha L, Lu G. Optimization of the intravenous infusion workflow in the isolation ward for patients with coronavirus disease 2019. *Int J Nurs Sci [Internet]*. 2020;7(2):148-52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2020.03.009>
15. Liu K, Chen Y, Wu D, Lin R, Wang Z, Pan L. Effects of progressive muscle relaxation on anxiety and sleep quality in patients with COVID-19. 2020;(January). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102525/pdf/main.pdf>
16. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract [Internet]*. 2020;39:101166. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101166>
17. Rahmatizadeh S. The role of Artificial Intelligence in Management of Critical COVID-19 patients. *J Cell Mol Anesth.*

- 2020;5(1):16–22.
18. Marijon E, Karam N, Jost D, Perrot D, Frattini B, Derkenne C, *et al.* Out-of-hospital cardiac arrest during the COVID-19 pandemic in Paris, France: a population-based, observational study. *Lancet Public Heal* [Internet]. 2020;2667(20):1–7. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2468-2667%2820%2930117-1>
 19. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, *et al.* Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199207.
 20. MHPSS Reference Group. Catatan Tentang Aspek Kesehatan Jiwa dan Psikososial Wabah Covid. Iasc [Internet]. 2020;(Feb):1–20. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/searo/indonesia/covid19/catatan-tentang-aspek-kesehatan-jiwa-dan-psikososial-wabah-covid-19-feb-2020-indonesian.pdf?sfvrsn=ebae5645_2



Review Article

Covid-19 dan Koinfeksi Penyakit Parasit

Reggi First Trasia

Bagian Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sultan Ageng Tirtayasa

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.471>

Diajukan: 28 Juli 2020

Diterima: 26 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:

Bagian Parasitologi,
Fakultas Kedokteran,
Universitas Sultan Ageng Tirtayasa

Korespondensi Penulis:

Reggi First Trasia
Jl. Raya Jkt Km 4 Jl. Pakupatan,
Panancangan, Cipocok Jaya, Serang,
Banten 42124
Indonesia

E-mail:

reggfirsttrasia@gmail.com

Latar belakang : Kondisi pandemi, kasus Covid-19 semakin meningkat, manifestasi klinis seperti demam, batuk, diare, muntah, sakit kepala, mialgia dan kelelahan, mungkin sulit untuk membedakan COVID-19 dari spektrum penyakit dengan manifestasi serupa, seperti malaria dan cacingan, terutama di daerah endemik. Di Indonesia belum ada artikel yang membahas Covid-19 dengan koinfeksi malaria dan cacing. Tujuan penulisan ini adalah menelaah dampak klinis infeksi Covid-19 dengan komorbid infeksi parasit yaitu malaria dan kecacingan.

Metode : Penelusuran kepustakaan 154 jurnal, terdapat 4 jurnal yang relevan.

Diskusi : Manifestasi klinis malaria yang parah terjadi karena respon proinflamasi yang meningkat, hal yang sama terjadi dalam banyak kasus COVID-19. Koinfeksi Malaria dan COVID-19 dapat menyebabkan respons pro-inflamasi yang berlebihan, manifestasi klinis lebih parah dan prognosis buruk. Berdasarkan imunopatogenitas dari infeksi cacing di daerah endemis, dikhawatirkan hal tersebut akan meningkatkan keparahan gejala Covid-19 pada pasien dengan koinfeksi cacing.

Simpulan : Pada kasus Covid-19 yang diikuti dengan koinfeksi malaria menunjukkan keparahan manifestasi klinis akibat peningkatan respon inflamasi. Diduga bahwa respon imun hospes terhadap cacing akan memberikan dampak klinis yang lebih berat pada kasus Covid-19.

Kata kunci : Covid-19, koinfeksi, malaria, cacingan, penyakit parasit

Covid-19 and coinfection of parasitic disease

Abstract

Background : The condition of the Covid-19 pandemic where the number of cases is increasing. Clinical manifestations such as fever, cough, diarrhea, vomiting, headache, myalgia and fatigue, it may be difficult to distinguish COVID-19 from the spectrum of diseases with similar manifestations, such as malaria and intestinal worms, especially in endemic areas. Indonesia there are no articles discussing Covid-19 with malaria and worm coinfection. The purpose of this article is to review the clinical impact of Covid-19 infection with comorbid parasitic infections, in this case malaria and worms.

Methods : Search the literature of 154 journals, there are 4 journals that are relevant.

Discussion : The severe manifestations of malaria occur because of an increased proinflammatory response, the same thing happens in many cases of COVID-19. Malaria coinfection and COVID-19 can then cause excessive pro-inflammatory responses, severe manifestations and a poor prognosis. In addition, based on immunopathogenicity from worm infections in endemic areas, it is feared that this will increase the severity of Covid-19 symptoms in patients with worm co-infection.

Conclusion : In the case of Covid-19 followed by co-infection with malaria, it shows the severity of clinical manifestations due to increased inflammatory response. To be assumed that the host's immune response to worms will have a more severe clinical impact in the Covid-19 case.

Keywords : Covid-19, coinfection, malaria, intestinal worms, parasitic diseases

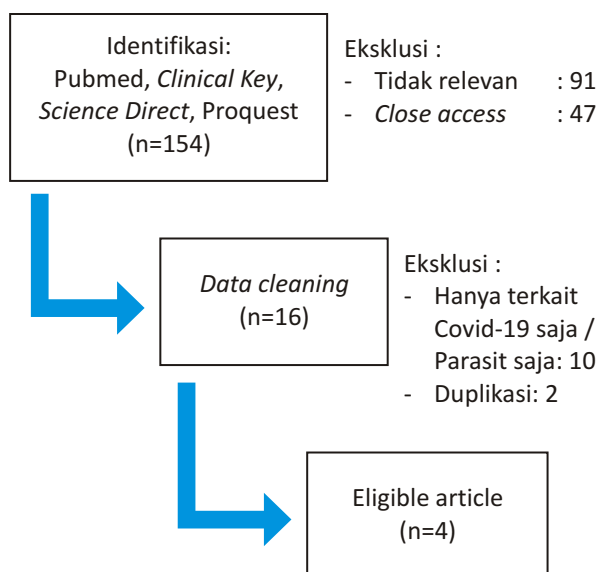
PENDAHULUAN

Pandemi penyakit global coronavirus (COVID-19) yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 telah menyebar dengan cepat ke semua benua.¹ Di Indonesia, prevalensi kasus Covid-19 mencapai 118.753 kasus setelah dengan 5.521 angka kematian.² Kondisi ini cukup mengaburkan kewaspadaan terhadap penyakit lain, khususnya infeksi parasit. Dengan ragamnya manifestasi klinis seperti demam, batuk, diare, muntah, sakit kepala, mialgia dan kelelahan, mungkin sulit untuk membedakan COVID-19 dari spektrum penyakit dengan presentasi serupa, seperti malaria dan cacingan, terutama di daerah endemik. Risiko infeksi bersamaan (koinfeksi) juga tetap menjadi perhatian karena terlalu membebani layanan kesehatan dan kemungkinan kelangkaan sumber daya.³

Kasus malaria dan cacingan di Indonesia cukup tinggi. Per April 2020, terdapat 34.758 kasus malaria di 294 kabupaten/kota. Sebaran kasus masih didominasi oleh Papua dan Papua Barat. Papua menjadi wilayah tertinggi malaria dengan 25.968 kasus. Nusa Tenggara Timur sebanyak 3.713 kasus dan Papua Barat 1.700 kasus. Prevalensi infeksi kecacingan pada beberapa daerah masih tinggi antara 60–90%, terutama terdapat pada anak-anak sekolah dasar dan golongan penduduk yang kurang mampu dengan akses sanitasi yang terbatas.⁴ Tingginya prevalensi ini disebabkan oleh kondisi iklim Indonesia yang tropis dengan kelembaban udara tinggi serta kondisi sanitasi dan higiene yang buruk. Artikel koinfeksi Covid-19 dengan virus lain, bakteri, dan jamur telah banyak dipublikasikan. Di Indonesia belum ada artikel yang membahas Covid-19 dengan koinfeksi malaria dan cacing. Tujuan penulisan artikel ini adalah untuk menelaah dampak klinis infeksi Covid-19 dengan komorbid infeksi parasit, dalam hal ini malaria dan kecacingan.

METODE

Penelusuran dilakukan pada bulan Juni 2020 di PubMed, Proquest, Science Direct, dan Clinical Key. Kata penelusuran adalah "Covid-19 and parasitic coinfection". Kriteria inklusi artikel adalah berbahasa Inggris, terdapat informasi Covid-19 dan koinfeksi penyakit parasit, artikel dipublikasikan pada tahun 2020. Kriteria eksklusi adalah terdapat duplikasi dan tidak dapat diakses keseluruhan. Publikasi yang terpilih pada seleksi judul dan abstrak diekstrak menggunakan tabel format standar dan diolah menggunakan *Microsoft Excel spreadsheet*. Data yang diekstraksi berupa penulis, tahun publikasi, jurnal, dan kesimpulan. Hasil kemudian disampaikan secara kualitatif.



Gambar 1. Skema Proses Seleksi Artikel

TABEL 1
Karakteristik Covid-19 dan Koinfeksi Penyakit Parasit

No.	Karakteristik	Covid-19	Malaria	Kecacingan
1	Agen infeksius	SARS-CoV-2	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>P. falciparum</i> , <i>P. knowlesi</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i>	<i>Ascaris lumbricoides</i> , <i>Trichuris trichuria</i> , <i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Necator americanus</i>
2	Gejala klinis utama	Demam, batuk, sesak napas ⁵	Demam ³	Transien pneumonitis, nyeri abdomen, mual, muntah, diare, anemia. ⁸
3	Manifestasi klinis berat	Sindrom distres pernapasan akut	Malaria cerebral, anemia berat, sindrom distres pernapasan akut. ⁶	Obstruksi intestinal akut, anemia, kolitis, disentri. ⁷
4	Transmisi	Manusia ke manusia, khususnya droplet pernapasan	Vektor nyamuk <i>Anopheles</i>	Telur cacing yang tertelan, penetrasi larva melalui kulit.
5	Kelompok usia tersering	Dewasa	Anak-anak	Anak-anak dan wanita hamil.

Hasil penelusuran 154 artikel didapatkan empat artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Gambar 1 menunjukkan alur pemilihan artikel. Telaah kritis dilakukan terhadap empat artikel terpilih yang diterbitkan oleh jurnal kategori Q1 dan Q2 berdasarkan *Scimago Journal and Country Rank*. Analisis jurnal terkait karakteristik Covid-19, koinfeksi malaria dan kecacingan (Tabel 1).

DISKUSI

Identifikasi dan manajemen klinis yang cepat di rumah sakit terkait Pandemi Covid-19 sangat diperlukan. Perlu diwaspadai bahwa banyak gejala COVID-19 seperti demam, mialgia, diare dan sakit kepala mirip dengan koinfeksi yang dapat terjadi bersamaan dengan infeksi SARS-CoV-2. Langkah tepat harus diambil pada pasien dengan gejala tumpang tindih untuk mengidentifikasi kasus-kasus seperti itu.

Covid-19 dan Koinfeksi Malaria

Covid-19 dengan koinfeksi malaria mungkin tinggi di daerah endemis. Penelitian terbaru melaporkan prevalensi infeksi sekunder dengan COVID-19 di antara non-survivor setinggi 50%.⁹ Manifestasi klinis yang mirip, kekhawatiran tentang wabah ganda COVID-19 dan demam berdarah telah muncul,¹⁰ oleh karena itu, dokter harus waspada untuk mengidentifikasi dan mengelola kasus dengan cepat dan tepat.

Manifestasi malaria yang parah terjadi karena respon proinflamasi yang meningkat, hal yang sama terjadi dalam kasus COVID-19. Koinfeksi Malaria dan

COVID-19 dapat menyebabkan respons pro-inflamasi yang berlebihan sehingga menimbulkan manifestasi klinis lebih parah dan prognosis buruk.¹¹ Respon imun seluler pada malaria melibatkan kaskade sitokin yang harus dijaga agar mencapai respons perlindungan tanpa menyebabkan dampak buruk pada hospes. Studi di daerah endemis malaria sudah menemukan bahwa penting untuk memiliki keseimbangan antara respon pro-inflamasi hospes, respon Th1 (misalnya, TNF-alpha, IL-6, IL-12, dan interferon-gamma) dan anti-inflamasi, respons Th2 (IL-4, IL-10, dan lainnya).¹²

Regimen pengobatan untuk pandemi COVID-19 masih belum pasti, uji klinis yang mengeksplorasi peran beberapa obat sebagai obat yang mungkin terus dilakukan. Studi terbaru telah membantah manfaat hidroksi klorokuin atau klorokuin sebagai pengobatan COVID-19, kekhawatiran muncul mengenai kemungkinan konsekuensi dari konsumsi massal obat-obatan ini dalam pengelolaan malaria endemik.¹³ Artemisinin seperti artesunat menarik perhatian dalam manajemen COVID-19, karena sifat anti-virus dan anti-inflamasi, kemungkinan dikaitkan dengan penghambatan, penurunan regulasi Faktor Nuklear kappa B (NF-kB) dan gangguan akibat replikasi virus pada fase awal.¹⁴

Kasus koinfeksi malaria dan COVID-19 pertama kali dilaporkan di Qatar pada Juni 2020. Hal tersebut menekankan perlu diwaspadai penyebab infeksi sekunder lainnya yang secara signifikan dapat mengubah arah manajemen klinis dan prognosis sesuai dengan infeksi SARS-CoV-2. Dokter harus melakukan pendekatan kasus-kasus secara holistik yang berfokus

TABEL 2

Karakteristik Covid-19 dan Koinfeksi Penyakit Parasit

No.	Spesies Parasit	Manifestasi Koinfeksi	Transmisi
1	<i>Ascaris lumbricoides</i>	Obstruksi intestinal akut dan peritonitis	Menelan telur cacing
2	<i>Trichuris trichuria</i>	Nyeri perut, mual, muntah, disentri, restriksi pertumbuhan pada anak	Menelan telur cacing
3	<i>Hookworm</i> (<i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Necator americanus</i>)	Anemia dan transien pneumonitis	Penetrasi larva melalui kulit
4	<i>Schistosoma mansoni</i> dan <i>S.japonicum</i>	Sirosis, hipertensi porta, demam, batuk, nyeri perut, diare, hepatosplenomegali, eosinofilia	Paparan air yang mengandung larva parasit yang menginfiltrasi kulit
5	<i>Schistosoma haematobium</i>	Hematuria, lesi sistem saraf, dan <i>Squamous cell carcinoma</i> pada kandung kemih	Paparan air yang mengandung larva parasit yang menginfiltrasi kulit
6	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Demam, edema, malaise, limfadenopati, hepatosplenomegali, chagoma, megacolon, dan megaesofagus	Vektor triatomine

pada riwayat, pemeriksaan fisik dan investigasi sambil memikirkan diagnosis banding yang luas untuk demam yang relevan secara klinis.³

Pria berusia 34 tahun, yang sebelumnya tidak pernah didiagnosis kondisi medis kronis, dibawa ke rumah sakit dengan riwayat demam tiga hari, mialgia dan muntah, nyeri perut kuadran kanan atas. Pasien menyangkal batuk, sesak napas, atau gejala pernapasan lainnya. Pasien tidak memiliki riwayat diare, sembelit atau gejala genitourinari. Pasien memiliki riwayat melakukan perjalanan ke Pakistan tiga bulan sebelum muncul gejala saat ini dan demam dengan suhu 39,6°C, tekanan darah 109/72 mmHg, takikardi dengan denyut jantung 148 denyut per menit, takipneu dengan laju pernapasan 24 napas per menit, dengan saturasi oksigen 97% di udara kamar. Pemeriksaan fisik didapatkan sakit kuning dengan nyeri pada hipokondrium kanan. Rontgen thoraks tampak adanya kelainan. Elektrokardiogram menunjukkan sinus takikardia. Ultrasonografi abdomen menunjukkan hati *hypoechoic*, traktus periportal yang menonjol dan tidak ada bukti kolelitiasis. Malaria smear positif untuk *Plasmodium vivax* dengan parasitemia 1,2% dengan PCR nasofaring positif bersamaan SARS-CoV-2. Selama di rumah sakit, pasien tidak menunjukkan gejala gangguan pernapasan. Pasien dipulangkan ke fasilitas karantina untuk menyelesaikan isolasi 14 hari dan resep *primaquine* untuk pengobatan *P. vivax*.³

Covid-19 dan Koinfeksi Cacing

Covid-19 telah menyebar hampir ke seluruh dunia, termasuk di negara berkembang. Lebih dari 1 miliar orang di seluruh dunia terinfeksi cacing, khususnya

mereka yang hidup di wilayah tropis. Interaksi yang kompleks antara cacing dan hospes menghasilkan efek sistemik pada kekebalan tubuh, dengan kecenderungan ke arah respons tipe 2.¹⁵ Pasien dengan COVID-19 yang membutuhkan rawat inap ke unit perawatan intensif biasanya mengalami peningkatan konsentrasi plasma IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-17, G-CSF, CXCL10, CCL2, CCL3, CCL4, TNF dan IFN γ dibandingkan dengan mereka yang memiliki penyakit ringan. Pasien dengan COVID-19 memiliki peningkatan kadar sitokin tipe 2 IL-4 dan IL-10.¹⁶ Keterlibatan respons tipe 2 dalam imunopatologi SARS dan COVID-19 adalah hal yang mengkhawatirkan ketika mempertimbangkan efek potensial koinfeksi cacing.

Manusia yang terinfeksi SARS-CoV, durasi penyakit yang dihasilkan pada fibrosis paru disertai dengan perivaskular infiltrasi dan akumulasi makrofag yang teraktivasi melalui jalur alternatif (AAM), biasanya terkait dengan respons tipe 2 pada infeksi cacing. Respons tipe 2 ini menekan Sel T helper 1 (TH1) dan kecenderungan profil respons sitokin menuju IL-4, IL-5, IL-9 dan IL-13, yang diproduksi oleh sel TH2 dan AAM.¹⁷ Hal tersebut menunjukkan bahwa koinfeksi cacing dapat mempengaruhi tingkat keparahan infeksi virus pada manusia.

Belum terdapat laporan yang terpublikasi mengenai kejadian Covid-19 dan koinfeksi penyakit cacing, sehingga belum dapat ditentukan apakah jenis cacing yang berbeda (cacing gelang, cacing tambang, dll) akan memberikan dampak klinis yang berbeda pada pasien yang terkonfirmasi positif Covid-19. Namun, dugaan gejala klinis yang akan terjadi pada Covid-19 dengan koinfeksi kecacingan dijelaskan pada tabel 2.¹⁷

Infeksi kecacingan, termasuk cacing yang ditularkan melalui tinja, skistosoma, dan filaria, biasanya mendorong sistem kekebalan menuju jalur anti-inflamasi Th2 melalui berbagai mekanisme regulasi. Namun, ada banyak hal yang perlu jadi pertimbangan. Beberapa cacing menyebabkan respon Th1 dalam sebagian tahap siklus hidup (misalnya, mikrofilaria dari parasit filaria atau telur skistosoma), mengakibatkan munculnya gejala, tetapi respon Th2 pada tahap lain (misalnya, baik parasit filaria dan skistosoma dewasa) yang menurunkan gejala. Jadi, koinfeksi kecacingan dapat mengakibatkan risiko dan tingkat keparahan yang berubah terhadap manifestasi klinis infeksi SARS-CoV-2, dengan potensi penurunan respon imunitas terhadap peningkatan viral load sesuai dengan siklus hidup cacing di dalam tubuh hospes.¹⁸

Tingkat keparahan COVID-19 telah dikaitkan dengan kondisi kesehatan mendasar yang biasanya terjadi seiring bertambahnya usia. Beberapa infeksi kecacingan, jika tidak diobati, dapat menyebabkan gejala sisa kronis pada populasi yang jauh lebih muda. Pada orang-orang ini, koinfeksi SARS-CoV-2 bisa mengancam nyawa. Selain itu, infeksi kecacingan dapat menyebabkan anemia; sehingga memengaruhi individu untuk menderita gejala yang lebih parah, termasuk koinfeksi cacing dan SARS-CoV-2 pada anak-anak dan wanita hamil.¹⁹ Infeksi kecacingan secara umum akan mengatur sitokin IL-4 dan IL-10 yang mengakibatkan peningkatan diferensiasi Th2 dan penurunan regulasi respon inflamasi IFN γ , TNF α , IL-6, dan IL-17.²⁰ Cacing akan didorong untuk down-regulation oleh mediator pro-inflamasi sehingga patogen ini berpotensi untuk diblokir secara lokal dan sistematis. Namun, badai sitokin yang diamati pada kasus COVID-19 diduga akan mencegah pemblokiran tersebut.²⁰ Secara keseluruhan, skenario seperti itu mungkin terjadi pada individu yang terinfeksi parasit dan tinggal di wilayah terbatas sumber daya di mana pengobatan cacingan tidak dilakukan secara teratur. Untuk itu, sebaiknya kasus COVID-19 pada individu tersebut harus dicegah karena sistem kekebalan mereka tidak kompeten untuk bebas dari penyakit kronis.

Berdasarkan imunopatogenitas dari infeksi cacing di daerah endemis, dikhawatirkan akan meningkatkan keparahan gejala Covid-19 pada pasien dengan koinfeksi cacing. Studi tambahan masih diperlukan untuk menyelidiki apakah pasien dengan infeksi bersamaan (koinfeksi) memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan yang hanya memiliki SARS-CoV-2 sebagai satu-satunya patogen yang terdeteksi.

SIMPULAN

Identifikasi kemungkinan infeksi penyerta yang mendasari bersamaan dengan SARS-CoV-2 sangat penting di tengah-tengah pandemi COVID-19. Dampak

klinis yang terjadi pada Covid-19 dengan koinfeksi malaria adalah kondisi yang dapat meningkatkan keparahan gejala karena peningkatan sitokin proinflamasi. Koinfeksi kecacingan, secara imunologi dapat diduga bahwa imun hospes kecacingan cenderung pada respon Th2 akan memperparah manifestasi klinis dari infeksi Covid-19. Disarankan perlu dipikirkan adanya koinfeksi dengan patogen lain ketika COVID-19 dikonfirmasi. Studi selanjutnya yang penting adalah untuk mengeksplorasi faktor risiko, hasil klinis, tantangan dalam manajemen, dan prognosis kasus COVID-19 dan koinfeksi dengan patogen lain.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Public health round-up WHO. Bull World Health Organ 2020a;98(3):155–6, Available at: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.20.010320>
2. Kemenkes RI. Info Infeksi Emerging: Laporan Gugus Tugas Covid-19 2020. Jakarta. Available at: <https://covid19.kemkes.go.id/category/situasi-infeksi-emerging/info-corona-virus/#.XyyzkEEc3Y>
3. Sundus sardar, Rohit Sharma, Tariq YMA, Mohamed Aboukamar. Covid-19 and Plasmodium vivax Malaria Co-infection. 2020. Elsevier. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00879>
4. Ummamah N. Mengatasi ancaman malaria: Antara News. 2020. Available at: <http://m.harnas.co/2020/05/01/mengatasi-ancaman-malaria>
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. 2020. JAMA323: 1239–1242.
6. CDC. Parasites. 2020. Available at: <https://www.cdc.gov/parasites/>.
7. American Academy of Pediatrics, 2018. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st edition. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics.
8. Richard S., David P, Andrew G, Siddharta M. Will helminth co-infection modulate Covid-19 severity in endemic regions?. 2020. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0330-5>
9. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. 2020. Lancet395, 497–506
10. Brosschot, T. P. & Reynolds, L. A. The impact of a helminth-modified microbiome on host immunity. 2018. Mucosal Immunol. 11, 1039–1046
11. Lai CC, Wang CY, Hsueh PR. Co-infections among patients with COVID-19: the need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? [published online ahead of print, 2020 May 23]. J Microbiol Immunol Infect 2020(20), Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.013> S1684-S1182 30127-4.
12. Lam LTM Chua YX, Tan DHY. Roles and challenges of primary care physicians facing a dual outbreak of COVID-19 and dengue in Singapore. Fam Pract 2020, Available at doi: <http://dx.doi.org/10.1093/fampra/cmaa047>
13. Akanmori BD, Kurtzhals JA, Goka BQ, Adabayeri V, Ofori MF, Nkrumah FK et al. Distinct patterns of cytokine regulation in discrete clinical forms of Plasmodium falciparum malaria. Eur Cytokine Netw 11: 2017; 113–118
14. Gutman JR, Lucchi NW, Cantey PT. Malaria and Parasitic Neglected Tropical Diseases: potential Syndemics with

- COVID-19? [published online ahead of print, 2020 jun 1]. *Am J Trop Med Hyg* 2020;10:, Available at: doi: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.20-0516>
15. Mvumbi DM. Mass intake of hydroxychloroquine or chloroquine in the present context of the Covid-19 outbreak: possible consequences in endemic malaria settings. *Med Hypotheses* 2020;143:109912, Available at : <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109912>
 16. Uzun T, Artesunate Toptas O. could be an alternative drug to chloroquine in COVID-19 treatment? *Chin Med* 2020;15:54, Available at <http://dx.doi.org/10.1186/s13020-020-00336-8>
 17. Maizels RM, McSorley HJ. Regulation of the host immune system by helminth parasites. *J Allergy Clin Immunol* 138: 2016;666-75.
 18. Campbell SJ. Complexities and perplexities: a critical appraisal of the evidence for soil-transmitted helminth infection related morbidity. *PLoS Negl Trop Dis* 10: 2016 e0004566.
 19. Moreels T, Nieuwendijk R, De Man J, Winter D, Herman A, Van Marck E, *et al.* Concurrent infection with *Schistosoma mansoni* attenuates inflammation induced changes in colonic morphology, cytokine levels, and smooth muscle contractility of trinitrobenzene sulphonic acid induced colitis in rats. *Gut*. 2016;53(1):99-107.
 20. Epidemiology NCPER. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Feb 10;41(2):145-151.



Review Article

Pemeriksaan Laboratorium pada *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*

Yusra, Natasha Pangestu

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.472>

Diajukan: 27 Juli 2020

Diterima: 10 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:

Departemen Patologi Klinik,
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
RSUPN Cipto Mangunkusumo,
Jakarta

Korespondensi Penulis:

Natasha Pangestu
Jl. Pangeran Diponegoro No.71,
Kenari, Senen, Jakarta Pusat,
Daerah Khusus Ibukota Jakarta 10430,
Indonesia

E-mail:

pangestu.md@gmail.com

Latar belakang : *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)* adalah penyakit yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Penyakit ini menyebar dengan cepat, menjadi pandemi, dan telah menginfeksi jutaan penduduk di lebih dari 200 negara dan wilayah serta berdampak pada sosio ekonomi masyarakat. Pemeriksaan laboratorium berperan penting dalam manajemen pasien COVID-19 mulai dari penapisan sampai dengan surveilans. Oleh karena itu, studi literatur ini akan membahas tentang pemeriksaan laboratorium pada COVID-19.

Kata kunci : COVID-19, SARS-CoV-2, pemeriksaan laboratorium

Laboratory parameter in coronavirus disease 2019 (COVID-19)

Abstract

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is a disease caused by a virus called SARS-CoV-2. It spreads rapidly and becoming a pandemic, affecting millions of people in more than 200 countries and territories and causing impact in socioeconomic. Laboratory test has an important role in management of COVID-19 patients, from screening to surveillance. Therefore, this literature review will discuss about various laboratory tests on COVID-19.

Keywords : COVID-19, SARS-CoV-2, laboratory test

PENDAHULUAN

Pada bulan Desember 2019, terdapat temuan kasus pneumonia yang belum diketahui sebabnya di kota Wuhan, provinsi Hubei, Cina. Penyakit tersebut kemudian diketahui disebabkan oleh corona virus jenis beta coronavirus tipe baru dan diberi nama SARS-CoV-2 karena kemiripan genetik dengan virus SARS-CoV penyebab *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). Penyakit yang disebabkan tersebut disebut *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19).^{1,2}

Coronavirus adalah patogen *zoonosis* yang saat awal ditemukan pada tahun 1960-an hanya menyebabkan *common cold*. Dalam 20 tahun terakhir, dilaporkan 2 tipe patogenik dari coronavirus, yaitu SARS pada tahun 2003 dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) pada tahun 2012.^{3,4} Tingkat kematian karena SARS dan MERS jauh lebih tinggi dibandingkan COVID-19, yaitu 10% untuk SARS dan 37% untuk MERS. Akan tetapi, transmisi COVID-19 jauh lebih luas dibandingkan kedua penyakit tersebut.⁵

Sampai dengan 19 Juli 2020, COVID-19 telah mengenai lebih dari 200 negara dengan total kasus lebih dari 14 juta dengan hampir 600 ribu kematian dan tingkat mortalitas 4,3%. Di Asia Tenggara, Indonesia menjadi peringkat ke-3 negara dengan jumlah kasus COVID-19 terbanyak di bawah India dan Bangladesh dengan 84.882 kasus COVID-19. Total kematian karena COVID-19 di Indonesia sebanyak 4.016 dan merupakan peringkat kedua kematian terbanyak di Asia Tenggara.⁶

Pemeriksaan laboratorium berperan penting dalam penanganan COVID-19, mulai dari penapisan, diagnosis, pemantauan terapi, penentuan prognosis, sampai dengan surveilans.⁷ Pada tinjauan pustaka ini, akan dibahas mengenai berbagai pemeriksaan laboratorium pada COVID-19.

Struktur SARS-CoV-2

SARS-CoV-2, sama seperti Coronavirus lain, adalah virus RNA positif untai tunggal, berselubung lipid bilayer, berbentuk bulat atau lonjong dengan ukuran 80–160 nm dengan tonjolan-tonjolan atau *spike* di permukaannya membentuk gambaran seperti mahkota atau corona

dalam bahasa latin sehingga disebut coronavirus.^{8,9}

Genom SARS-CoV-2 meliputi dua *untranslated regions* (UTR) pada ujung 5' dan 3' dan 11 *open reading frames* (ORF) yang mengkode 27 protein dan 9.860 asam amino.^{10,11} ORF pertama (ORF1ab) meliputi 2/3 genom virus dan mengkode 16 *nonstructural protein* (nsp1-nsp16) sementara genom lainnya mengkode empat protein struktural utama, yaitu *spike* (S), *envelope* (E), membran (M), dan nukleokapsid (N), serta setidaknya enam protein aksesoris, yaitu orf3a, orf6, orf7a, orf7b, orf8, and orf10.¹² ORF1ab dapat mengkode protein replikasi pp1a yang terdiri dari nsp1-nsp11 atau pp1ab yang terdiri dari nsp1-nsp16.¹

Protein S akan berikatan dengan reseptor dan memediasi fusi membran dan masuknya virus dalam sel. Protein S terdiri dari 2 sub unit yaitu S1 dan S2.^{12,13} S1 mempunyai *N-terminal domain* (NTD) dan *C-terminal domain* (C-domain). Sebagian besar Coronavirus, termasuk SARS-CoV dan MERS-CoV, menggunakan C-domain untuk berikatan dengan reseptornya. Reseptor SARS-COV-2 sama seperti SARS-CoV yaitu *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2), namun afinitas SARS-CoV-2 terhadap reseptornya 10 sampai 20 kali lebih tinggi daripada SARS-CoV.^{5,12,13}

ACE2 adalah ekto enzim yang tertanam pada membran plasma sel di berbagai jaringan.⁵ ACE2 banyak diekspresikan di saluran napas, khususnya di sel epitel bronkus, alveolus, kelenjar serosa bronkial dan trakea, termasuk di makrofag dan monosit alveolar.⁸ Akan tetapi, ekspresi di sel paru-paru lebih tinggi daripada trakea. ACE2 juga terdapat difus pada sel lain, seperti sel mukosa usus halus, sel epitel tubulus ginjal, sel epitel ginjal, endotel vaskular, sel Leydig testis, selimun, dan sel neuron otak, sehingga sel ini juga rentan terhadap infeksi Coronavirus.^{8,10}

Gambaran Hasil Laboratorium pada COVID-19

Kelainan laboratorium yang umum ditemukan pada pasien COVID-19 adalah penurunan jumlah limfosit absolut dan albumin serta peningkatan *lactate dehydrogenase* (LDH) dan *c-reactive protein* (CRP), namun prokalsitonin (PCT) masih normal.^{14–17} Gambaran hasil laboratorium pada COVID-19 dapat dilihat pada Tabel 1.

TABEL 1
Gambaran hasil laboratorium pada COVID-19

Studi	Frekuensi atau nilai median (rentang interkuartil)				
	Huang, <i>et al</i> ¹⁶	Fu, <i>et al</i> ¹⁴	Morales, <i>et al</i> ¹⁵	Zhao, <i>et al</i> ¹⁷	Ding, <i>et al</i> ¹⁸
Kota/Negara	Wuhan/Cina	Cina	Cina dan Australia	Cina, Korea, AS, Australia	Beijing/Cina
Jumlah subyek	41	3.800	2.874	53.000	72
Umur, tahun	49 (41–58)	41 (39–72)	51,97*	49,8*	49 (37–64)
Laki-laki	73%	56,5	55,9	55,5	45,8
Pemeriksaan Laboratorium					
Leukosit, x103/uL	6,2 (4,1–10,5); 4–10 (35%)	↑ 9,8% ↓ 20,1%	↑ 16,8% ↓ 18,7%	5,33 (5,03–5,62)	4 (3,5–4,9)
Neutrophil, x103/uL	5 (3,3–8,9)	↑ 25,9% ↓ 3,6%	–	3,43 (2,96–3,9)	2,3 (1,8–3,2)
Neutrofil, %	–	–	–	–	61,4 (50,7–70)
Limfosit, x103/uL	0,8 (0,6–1,1); <1 (63%)	↑ 8,2% ↓ 57,4%	↓ 43,1%	1,18 (1–1,36)	1 (0,8–1,4)
Limfosit, %	–	–	–	–	28,4 (21,1–36,4)
Monosit, x103/uL	–	–	–	–	0,3 (0,2–0,4)
Monosit, %	–	–	–	–	6,4 (5–8)
NLR	–	–	–	–	2 (1,4–3,3)
LMR	–	–	–	–	4,1 (2,8–5,9)
Hemoglobin, g/dL	12,6 (11,8–14)	–	–	13,3 (12,9–13,6)	14 (13–14,7)
Trombosit, x103/uL	164 (131–263)	↓ 11,4%	–	185,5 (175–196)	180 (148–225)
LED, mm	–	–	↑ 41,8%	46,54 (33,31–59,78)	–
PT, detik	11,1 (10,1–12,4)	–	–	–	–
APTT, detik	27 (24,2–34,1)	–	–	–	–
D-dimer, mg/L	0,5 (0,3–1,3)	↑ 29,3%	–	–	–
Albumin, g/dL	3,1(2,9–3,6)	–	↓ 75,8%	3,7 (3,4–4)	–
ALT, U/L	32 (21–50)	↑ 14,2%	↑ 24,1%	26,8 (24,2–29,4)	–
AST, U/L	34 (26–48)	↑ 18,6%	↑ 33,3%	31,6 (28,1–35,1)	–
Bilirubin total, mmol/L	11,7 (9,5–13,9)	↑ 14,3%	↑ 10,7%	10,5 (9,2–11,8)	–
Kalium, mmol/L	4,2 (3,8–4,8)	–	–	–	–
Natrium, mmol/L	139 (137–140)	–	–	–	–
Kreatinin, mg/dL	0,8 (0,6–0,97); >1,5 (10%)	↑ 3,1%	↑ 4,5%	0,78 (0,76–0,82)	–
CK, U/L	132,5 (62–219); >185 (33%)	↑ 10,8%	↑ 21,3%	101 (87,2–115)	–
CKMB, U/L	–	–	–	13,23 (10,8–15,6)	–

Studi	Frekuensi atau nilai median (rentang interkuartil)				
	Huang, <i>et al</i> ¹⁶	Fu, <i>et al</i> ¹⁴	Morales, <i>et al</i> ¹⁵	Zhao, <i>et al</i> ¹⁷	Ding, <i>et al</i> ¹⁸
LDH, U/L	286 (242–408); >245 (73%)	↑ 51,6%	↑ 57%	287 (261–314)	–
hsTnI, pg/mL	3,4 (1,1–9,1); >28 (12%)	–	–	4,54 (1,17–10,24)	–
Prokalsitonin, ng/mL	0,1 (0,1–0,1); <1 (69%)	18,6%	–	0,07 (0,05–0,08)	–
CRP, mg/L	–	↑ 68,6%	↑ 58,3%	26,07 (20,69–31,44)	–

Keterangan :

*nilai rerata

- Tidak ada data

P. Kardiovaskular : Penyakit Kardiovaskular

PPOK : Penyakit Paru Obstruktif Kronis,

ARDS : *Acute Respiratory Distress Syndrome*NLR : *Neutrophil-Lymphocyte-Ratio*LMR: *Lymphocyte-Monocyte-Ratio*

TABEL 2

Parameter laboratorium yang berhubungan dengan keparahan dan mortalitas COVID-19

Parameter laboratorium	
Keparahan	
Zhao <i>et al.</i> ¹⁷	Peningkatan LDH, CRP, dan D-dimer
Zhu <i>et al.</i> ²⁰	Peningkatan IL-6 (OR=1,09) Peningkatan CRP (OR=1,03)
Wu <i>et al.</i> ²¹	Neutrofilia, limfopenia (begitu pula jumlah CD3 dan CD4 yang rendah), peningkatan parameter terkait organ (seperti AST, urea, LDH), dan peningkatan parameter inflamasi (CRP dan ferritin), serta peningkatan parameter koagulasi (PT dan D-dimer)
Ding <i>et al.</i> ¹⁸	Peningkatan jumlah leukosit dan NLR Penurunan jumlah dan persentase limfosit dan monosit trombositopenia
Mortalitas	
Wu <i>et al.</i> ²¹	Peningkatan bilirubin total, ureum, IL-6, dan D-dimer Penurunan jumlah limfosit dan sel T CD8
Du <i>et al.</i> ²²	Sel T CD3+CD8+ ≤75 sel/uL (OR=3,98) cTroponinI ≥0,05 ng/mL (OR=4,08)
Li <i>et al.</i> ²³	Albumin pada pasien kritis <3,5 g/dL (<i>Area under the curve</i> (AUC) = 0,79)
Zhu <i>et al.</i> ²⁰	D-dimer >1ug/mL, peningkatan nilai <i>sequential organ failure assessment</i> (SOFA)
Lin <i>et al.</i> ²⁵	Hiperferritinemia ≥500 ug/L

Parameter Laboratorium sebagai Prediktor Keparahan dan Mortalitas pada COVID-19

Sebagian besar kasus COVID-19 tergolong ringan/moderat, hanya 13,8% yang berat, dan hanya 4,7% yang sakit kritis.¹⁹ Hasil laboratorium yang berhubungan bermakna dengan keparahan COVID-19

adalah peningkatan LDH, CRP, D-dimer, dan IL-6 serta penurunan trombosit dan jumlah limfosit.^{17,18,20,21}

Angka mortalitas COVID-19 bervariasi antara 3,1–15%. Faktor yang berhubungan dengan mortalitas antara lain peningkatan bilirubin, ureum, d-dimer, dan ferritin.^{21–25} Parameter laboratorium yang berhubungan dengan keparahan dan mortalitas COVID-19 dapat

TABEL 3
NLR dan keparahan COVID-19

Studi	Nilai NLR	Keterangan
Wang <i>et al.</i> ²⁶	NLR >13,39	Akurasi diagnostik untuk keparahan penyakit : Sensitivitas : 83,3% Spesifisitas : 82,4%
Liu <i>et al.</i> ²⁷	NLR ≥ 3,13 dan usia ≥ 50 tahun NLR < 3,13 dan usia ≥ 50 tahun	Insiden keparahan 50% Insiden keparahan 9,1%
Liu <i>et al.</i> ²⁸	Peningkatan setiap satu unit NLR berhubungan dengan mortalitas (OR=1,1)	
Yang <i>et al.</i> ²⁹	NLR ≥ 3,3 dan usia ≥ 49,5 tahun NLR < 3,3 dan usia < 49,5 tahun	Insiden keparahan 46,1% Kasus ringan dapat disembuhkan dan keluar RS dalam 13,5 hari
Yan <i>et al.</i> ³⁰	NLR >11,75	OR= 44,5

dilihat pada Tabel 2.

Berbagai studi juga meneliti kombinasi atau rasio dari berbagai parameter laboratorium. Indeks laboratorium yang ditemukan paling bermakna untuk prediksi keparahan adalah NLR (*Neutrophil-Lymphocyte-Ratio*). Berbagai nilai acuan NLR dan hubungannya dengan keparahan COVID-19 dapat dilihat pada Tabel 3.

Hiperferitinemia pada COVID-19

Feritin serum adalah protein penyimpan besi yang banyak digunakan sebagai indikator status besi, namun dapat berperan sebagai penanda inflamasi. Makrofag diduga berperan pada sekresi feritin serum dan berbagai stimulus seperti IL-6 dapat menginduksi sintesis ferritin. Feritin sendiri dapat menginduksi ekspresi sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi.³¹ Masih belum diketahui peranan ferritin apakah hanya sebagai protein fase akut atau mediator patogenik yang aktif.³²

Kondisi hiperferitinemia (Feritin ≥500 ug/L) dilaporkan berhubungan dengan keluaran penyakit yang lebih berat.²⁵ Pasien COVID-19 dengan sakit berat dilaporkan mengalami hiperferitinemia dengan rerata kadar feritin >800 µg/L dan dapat hingga 5 kali lebih tinggi dibandingkan yang sakit lebih ringan. Pasien COVID-19 yang meninggal juga dilaporkan kadar feritinnya sekitar 1400 µg/L atau 3–4 kali lebih tinggi daripada yang bertahan hidup.³¹

Mekanisme hubungan hiperferitinemia dan keparahan penyakit pada pasien dengan COVID-19 masih belum jelas, kemungkinan karena hal berikut: 1) Sitokin proinflamasi seperti interleukin-1β (IL-1β), *tumor necrosis factor-α* (TNF-α), dan IL-6 dapat meningkatkan sintesis feritin; 2) Kerusakan selular karena inflamasi dapat menyebabkan kebocoran feritin intraselular sehingga menaikkan feritin serum; 3) Pada asidosis, lingkungan mikrovaskular dan peningkatan

reactive oxygen species (ROS) dapat membebaskan besi dari feritin dan membentuk radikal hidroksil yang menyebabkan kerusakan jaringan yang lebih berat sehingga menciptakan lingkaran setan inflamasi.²⁵

Pasien COVID-19 ada yang berkembang menjadi *secondary haemophagocytic lympho histiocytosis* (sHLH) dan ada juga yang tidak memenuhi kriteria sHLH tapi menunjukkan gambaran sindrom hiperferitinemia. *Haemophagocytic lympho histiocytosis* (HLH) adalah keadaan hiperinflamasi dan hiperferitinemia yang dipicu oleh sel T yang ditandai stimulasi *toll-like receptors* (TLRs) tergantung -IFNγ persisten dan aktivasi sel T yang tidak terkontrol menuju terjadinya badai sitokin dengan kegagalan multiorgan.³² Pada orang dewasa, sHLH umumnya dipicu infeksi virus dan meliputi sekitar 4% kasus sepsis. Tanda kardinal sHLH meliputi demam, sitopenia, dan hiperferitinemia. Adanya sHLH dapat dinilai dengan Hscore atau pun kriteria diagnostik HLH-2004.^{33,34}

Pemeriksaan Laboratorium COVID-19

Pemeriksaan laboratorium COVID-19 meliputi pemeriksaan virus langsung dan respon antibodi terhadap virus COVID-19. Pemeriksaan virus langsung meliputi pemeriksaan molekular dan pemeriksaan antigen virus.

Pemeriksaan Molekular

Baku emas diagnosis COVID-19 berdasarkan pada ditemukannya sekuens unik RNA virus dengan *nucleic acid amplification testing* (NAAT). Jenis NAAT yang paling umum dan sudah digunakan oleh CDC dan WHO adalah *real-time reverse-transcription polymerase chain reaction* (rRT-PCR). Amplifikasi asam nukleatisothermal, contohnya *reverse transcription loop-mediated isothermal*

amplification (RT-LAMP), *transcription-mediated amplification*, dan tes berbasis *clustered regularly interspaced short palindromic repeats* (CRISPR) mewakili jenis NAAT paling umum berikutnya. Akan tetapi, hanya sedikit tes yang telah diakui yang menggunakan metode tersebut, contohnya adalah Abbot ID NOW.³⁵ Pemeriksaan RT-PCR dapat dilanjutkan konfirmasi dengan sekuensing asam nukleat jika diperlukan. Isolasi virus tidak direkomendasikan untuk prosedur diagnostik rutin.

Berdasarkan pedoman WHO, konfirmasi kasus melalui NAAT pada area yang belum ada sebaran virus COVID-19 harus memenuhi salah satu dari kriteria di bawah ini:³⁶

- NAAT positif untuk minimal 2 target berbeda dari genom virus COVID-19 dan minimal salah satu target spesifik untuk virus COVID-19 dengan pemeriksaan yang tervalidasi.
- Satu NAAT positif untuk betacoronavirus yang dilanjutkan identifikasi virus COVID-19 dengan sekuensing parsial atau keseluruhan genom virus

Konfirmasi kasus dengan NAAT pada daerah yang telah terbukti ada sebaran virus COVID-19, dapat menggunakan algoritma pemeriksaan yang lebih sederhana, contohnya pemeriksaan penyaring dengan RT-PCR dengan satu target dianggap sudah cukup. Untuk pemeriksaan virus COVID-19 pada negara yang belum ada sebaran virusnya, WHO menganjurkan agar

mengkonfirmasi hasil pemeriksaannya untuk 5 spesimen pertama dengan hasil positif dan 10 spesimen pertama dengan hasil negatif dan mengirimkan sampel tersebut ke salah satu laboratorium rujukan WHO yang menyediakan pemeriksaan konfirmasi virus COVID-19.³⁶

Satu atau lebih hasil PCR negatif tidak menyingkirkan infeksi virus COVID-19 karena dapat terjadi negatif palsu yang dapat disebabkan oleh:

- Kualitas spesimen buruk, mengandung sedikit material pasien,
- Pengumpulan spesimen yang terlambat atau terlalu dini,
- Penanganan dan transportasi spesimen yang tidak sesuai,
- Alasan teknis, contohnya mutasi virus atau hambatan reaksi PCR.

Jika pasien sangat mungkin terinfeksi virus COVID-19 namun hasil tes negatif, terutama jika yang diambil hanya sampel saluran napas atas, diperlukan pemeriksaan dengan spesimen tambahan, jika memungkinkan dari saluran napas bawah.³⁶

Pengambilan dan jenis spesimen untuk pemeriksaan molekular

Menurut panduan WHO, spesimen minimal yang harus diambil adalah:

TABEL 4

Jenis spesimen untuk PCR³⁶

Jenis spesimen	Material pengambilan	Suhu penyimpanan
Swab nasofaring dan orofaring	Flocked swab dacron atau polyester*	2–8°C ≤5 hari -70°C >5 hari
BAL	Kontainer steril*	2–8°C ≤2 hari -70°C >2 hari
Aspirat (endo) trakeal, aspirat/bilasan nasofaring atau nasal	NLR < 3,13 dan usia ≥ 50 tahun	Insiden keparahan 9,1%
Sputum	Kontainer steril	2–8°C ≤2 hari -70°C >2 hari
Jaringan dari biopsi atau autopsi	Kontainer steril dengan salin atau VTM	2–8°C ≤24 jam -70°C >24 jam
Serum	Tabung separator serum (dewasa: 3–5 mL darah)	2–8°C ≤5 hari -70°C >5 hari
Feses	Kontainer feces	2–8°C ≤5 hari -70°C >5 hari
Urin	Kontainer urin	2–8°C ≤5 hari -70°C >5 hari

*Untuk transportasi sampel untuk deteksi virus, gunakan VTM yang mengandung suplemen antibiotik dan anti jamur. Hindari beku-cair berulang pada sampel. Jika VTM tidak tersedia, dapat digunakan salin steril (durasi penyimpanan spesimen pada suhu 2–8°C mungkin berbeda dengan tabel di atas).

- Spesimen saluran napas atas: swab atau bilasan nasofaring dan orofaring,
- dan atau spesimen saluran napas bawah: sputum (bila diproduksi) dan atau aspirat endotrakeal atau *bronchoalveolar lavage* (BAL) pada pasien dengan penyakit pernapasan lebih berat.³⁶

Sampel swab harus diambil menggunakan *flocked* swab bila tersedia. Dianjurkan penggunaan swab dengan batang plastik atau aluminium. Hindari swab yang mengandung kalsium alginat, kayu, atau kapas karena dapat mengandung zat yang dapat menghambat pemeriksaan PCR.³⁷ Pada Tabel 4 dapat dilihat berbagai jenis spesimen dan penanganannya.

Protokol dan Kit Pemeriksaan Molekular

Proses RT-PCR meliputi *reverse transcription* dari RNA SARS-CoV-2 menjadi untai DNA komplementar (cDNA), diikuti amplifikasi regio spesifik dari cDNA.³⁸ Protokol untuk pemeriksaan RT-PCR telah dikembangkan di berbagai negara dan dipublikasi oleh WHO (Tabel 5).

Protokol Hongkong dapat mendeteksi SARS-CoV selain SARS-CoV-2 sehingga gen SARS-CoV dapat

digunakan sebagai kontrol positif. Hal ini dapat dibenarkan karena banyak laboratorium tidak mempunyai kontrol positif SARS-CoV-2 dan virus SARS-CoV sudah tereliminasi dari manusia.³⁹

Protokol dari Charité Jerman seperti dideskripsikan oleh Corman *et al.* menggunakan pemeriksaan penyaring dengan gen E yang mendeteksi betacoronavirus dilanjutkan pemeriksaan konfirmasi dengan gen RdRp yang spesifik pan-sarbecovirus (dapat mendeteksi SARS-CoV dan SARS-CoV-2) dan SARS-CoV-2.^{39,40}

Di Indonesia, Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan (Balitbangkes) menggunakan gen target N1, N2, dan RnP (*Ribonuclease P*) sebagai gen kontrol internal. Laboratorium di Indonesia dapat mengikuti protokol Balitbangkes atau memilih gen target lain.⁴¹ Berbagai gen target yang digunakan di beberapa negara/institusi beserta batas deteksinya (*limit of detection*, *LoD*) dapat dilihat pada Tabel 5.

Saat ini sudah ada lebih dari 80 reagen kit PCR yang disetujui FDA AS.⁴² Beberapa *reagent kit* pemeriksaan molekular yang telah disetujui FDA dapat dilihat pada Tabel 6.

Parameter penting untuk menilai kualitas reagen

TABEL 5
Protokol PCR COVID-19 dari Berbagai Negara³⁹

Negara	Institusi	Gen target	Limit deteksi (LoD)	Reaksi silang
Cina	CDC Cina	ORF1ab, N	Tidak disebutkan	Tidak disebutkan
Perancis	Institut Pasteur	2 target pada gen RdRP (IP2 dan IP4), E (konfirmasi)	LoD untuk 1E4 RNA sekitar 30 siklus	Tidak ada reaksi silang dengan virus saluran napas lain, coronavirus manusia, MERS-COV
Amerika Serikat (AS)	CDC AS	2 target pada gen N, <i>Human RNase P</i>	LOD 10 ⁴ ,5 sampai 10 kopi RNA per mL	Tidak ada reaksi silang dengan virus saluran napas lain, bakteri (<i>Mycoplasma pneumoniae</i> dan <i>Streptococcus</i>), coronavirus manusia, MERS-COV, SARS-COV
Jepang	National Institute of Infectious Disease	ORF1a, S	Tidak disebutkan	Tidak disebutkan
Jerman	Charité	E (penyaring), RdRP (konfirmasi)	LoD gen E 5,2 kopi RNA/reaksi LoD gen RdRp 3,8 kopi/reaksi	Tidak ada reaksi silang dengan coronavirus manusia dan MERS-COV
Hong Kong	HKU	N (penyaring), ORF1b-nsp14 (konfirmasi)	Tidak disebutkan	Tidak disebutkan
Thailand	National Institute of Health	N	Tidak disebutkan	Tidak disebutkan

TABEL 6

Daftar Reagent Kit Pemeriksaan Molekular COVID-19

Nama kit	Spesimen	Gen target	Limit deteksi (LoD)
Alinity m SARS-CoV-2 assay	Swab nasal, nasofaring, dan orofaring, atau BAL	RdRP, N	100–200 kopi/mL
LabCorp COVID-19 RT-PCR Test	Spesimen saluran napas atas dan bawah seperti swab nasal, nasofaring, dan orofaring, sputum, aspirat saluran napas bawah, aspirat/bilas nasofaring, aspirat nasal, atau BAL	2 target pada gen N dan human RNase P	6,25 kopi/μL untuk swab nasofaring dan 12,5 kopi/μL untuk BAL
SansureBioTech Inc. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Nucleic Acid Diagnostic Kit	Swab nasofaring, orofaring, tenggorok, nasal anterior, dan <i>mid-turbinate</i> , bilas nasal, dan aspirat nasal ⁴³	ORF1ab dan N	200 kopi/mL
Abbot ID NOW COVID-19	Swab tenggorok, nasofaring, atau nasal direk	RdRp	2000 kopi/mL ⁴⁴
Cepheid Xpert Xpress SARS-CoV-2 test	Swab nasofaring, orofaring, nasal, atau <i>mid-turbinate</i> , dan aspirat/bilas nasal	N2 dan E	8,26–100 kopi/mL ⁴⁵

adalah limit deteksi (LoD), yaitu kadar analit terendah yang dapat dideteksi oleh reagen tersebut. Menurut *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI), kadar terendah yang dapat mendeteksi 95% hasil yang positif ditetapkan sebagai LoD dari sebuah reagen.⁴⁶

Sebuah studi dari Wang *et al.* mengevaluasi LoD dari 6 jenis reagen RT-PCR dan menemukan bahwa terdapat variasi LOD dari reagen-reagen tersebut. LoD dari Biogerm adalah 968 kopi/mL, GeneoDx 7744 kopi/mL, sementara empat reagen lainnya adalah 484 kopi/mL. Sansure Biotech mengklaim LoD dari reagenya adalah 200 kopi/mL, sedangkan dari hasil penelitian ini didapatkan LoD yang lebih tinggi. LoD yang kurang baik dapat disebabkan oleh berbagai hal, diantaranya kelemahan teknis dari produk seperti desain primer yang kurang tepat, primer/probe yang kurang murni, ketidakstabilan reagen, atau komposisi reagensia yang tidak sesuai.⁴⁶

Studi Shen *et al.* menilai efikasi tiga reagen RT-PCR terhadap sampel swab tenggorok dari 40 pasien COVID-19 dan 16 pasien non-COVID-19. Studi tersebut menemukan bahwa sensitivitas dan spesifisitas dari Sansure Biotech, Jiangsu Biopurfectus, dan BGI Genomics berturut-turut adalah 95,00%, 87,50%, 90,00%, 87,50%, 82,50%, dan 81,25%.⁴⁷

Berdasarkan *insert kit* produk, Sansure Biotech dilaporkan tidak bereaksi silang dengan virus/bakteri/jamur saluran napas umum, coronavirus manusia, SARS-CoV, dan MERS-CoV. Akan tetapi, primer/probe dapat mendeteksi coronavirus kelelawar dan trenggiling.⁴³

Pemeriksaan PCR COVID-19 juga dapat dilakukan dengan tes cepat molekular (TCM). Terdapat dua jenis TCM, yaitu *mobile platforms* dan *facility-based platform*. *Mobile platform* adalah alat kecil dan portabel, dapat digunakan di berbagai lokasi. Instrumen ini keluarannya lebih sedikit dibandingkan alat lain dan hanya memeriksa satu sampel saja dengan waktu 5–30 menit. Contoh alat ini adalah *The Abbott ID NOW*.⁴⁸ Sensitivitas alat bervariasi antara 66,7–87,7% untuk sampel nasofaring dalam VTm. Untuk sampel swab nasal kering, sensitivitasnya lebih rendah, yaitu 51,6%.⁴⁹ *Facility-based platforms* adalah alat TCM yang lebih besar, umumnya digunakan di RS dan fasilitas kesehatan. Alat ini keluarannya lebih banyak daripada *mobile platforms* dan dapat mengeluarkan hasil kurang dari 1 jam. Contoh alat ini adalah Cepheid GeneXpert® Xpress.⁴²

Cepheid Xpert Xpress pada sebuah studi multisenter dilaporkan mempunyai performa sebanding dengan RT-PCR dengan LoD 8,26 kopi/mL dan kesesuaian 100%. LoD ini jauh lebih rendah daripada yang diklaim produsen, yaitu 250 kopi/mL.⁴⁵ Pada studi yang membandingkan tiga tes cepat molekular (TCM), Cepheid mempunyai LoD paling kecil (100 kopi/mL), diikuti GenMark ePlex (1.000 kopi/mL), dan Abbot ID Now (20.000 kopi/mL). Kesesuaian dengan RT-PCR, Xpert Xpress dilaporkan paling baik dibandingkan kedua TCM lainnya. Namun dari segi kecepatan pemeriksaan, Abbot ID Now paling cepat (17 menit), diikuti Xpert Xpress (46 menit), dan ePlex (1,5 jam).⁴⁴ Berdasarkan *insert kit* produk, *kit* Xpert Xpress ini dilaporkan tidak bereaksi silang dengan virus/bakteri/

jamur saluran napas umum, coronavirus manusia/kelelawar, SARS-CoV, dan MERS-CoV.⁵⁰

Penentuan hasil positif berbeda-beda untuk masing-masing reagen, tergantung petunjuk dari pabrik. Untuk Sansure Biotech, hasil dinyatakan positif bila pada salah satu target gen (ORF1ab atau N) terdeteksi kurva amplifikasi berbentuk S dengan Ct ≤ 40 .⁴³ Untuk Xpert Xpress, hasil positif bila N2 positif dengan E positif/negatif dan SPC positif/negatif. Target gen E pada Xpert Xpress tidak spesifik SARS-CoV-2 dan akan mendeteksi SARS-coronavirus manusia dan kelelawar. Bila hanya E saja yang positif, maka hasilnya *presumptive* dan pemeriksaan perlu diulang. Bila setelah diulang, hasilnya masih *presumptive*, maka perlu dilakukan pemeriksaan konfirmasi tambahan untuk membedakan virus SARS-Cov-2, SARS-CoV, dan Sarbecovirus lain yang belum diketahui.⁵⁰

Dinamika virus COVID-19 pada berbagai jenis spesimen dan waktu

Tingkat positif PCR lebih dari 90% pada hari pertama sampai ke-3 setelah mulai gejala, kemudian berkurang menjadi di bawah 80% pada hari ke-6 dan <50% pada 14 hari setelah muncul gejala.⁵¹

RNA virus diukur dengan nilai *cycle threshold* (Ct), yaitu jumlah siklus amplifikasi yang dibutuhkan untuk mendeteksi sinyal fluoresen. Nilai Ct kurang dari 40 dilaporkan sebagai positif. Makin rendah nilai Ct, makin tinggi jumlah virus. Pada kasus berat, nilai Ct dilaporkan lebih rendah (jumlah virus lebih tinggi) dengan durasi positivitas PCR yang lebih panjang dibandingkan kasus ringan. Pasien yang menggunakan glukokortikoid lebih dari 10 hari juga akan memperpanjang durasi PCR positif. Pada beberapa kasus, RNA virus masih terdeteksi sampai lebih dari 6 minggu setelah hasil positif pertama.⁵¹ Ada juga yang tetap positif sampai hari ke-63 hari.⁵² Dilaporkan juga hasil PCR positif kembali setelah dua kali hasil PCR negatif berurutan. Tidak diketahui apakah hal tersebut disebabkan kesalahan pemeriksaan, reinfeksi, atau reaktivasi.

Meskipun ditemukan RNA virus, namun kultur virus tidak berhasil ditumbuhkan setelah hari ke-8 dari onset gejala dan Ct ≥ 34 . Hal ini menjadi dasar kriteria pemulangan pasien berdasarkan onset gejala atau pun nilai Ct.^{51,53}

Lini waktu dan tingkat positivitas berbeda-beda pada spesimen berbeda. Sebuah studi di Cinayang menggunakan 1.070 sampel klinis yang diambil dari 205 pasien COVID-19 menemukan bahwa spesimen BAL menunjukkan hasil positif tertinggi (93%), diikuti sputum (72%), swab nasofaring (63%), biopsi sikat fibrobronkoscopi (46%), swab faring (32%), feses (29%), dan darah (1%).⁵⁴

Beberapa studi dilakukan untuk menilai tingkat positivitas dari berbagai jenis spesimen pada kasus

ringan dan berat di berbagai waktu (Gambar 1 dan 2). Studi Zheng *et al.*⁵⁵ dilakukan pada 96 pasien COVID-19 dan dilaporkan bahwa jumlah virus terbanyak adalah pada spesimen saluran napas, diikuti feses dan serum. Hanya satu sampel urin yang positif SARS-CoV-2 dan berasal dari pasien dengan sakit kritis. Yang *et al.*⁵⁶ melakukan studi terhadap 213 pasien COVID-19 ringan dan berat untuk menilai angka deteksi dari berbagai spesimen saluran napas dan menemukan bahwa spesimen sputum adalah yang paling akurat diikuti oleh swab nasofaring dalam mendeteksi SARS-CoV-2.

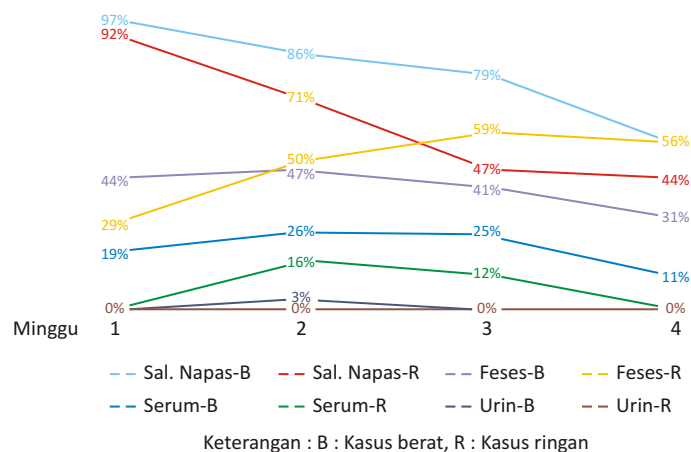
Virus COVID-19 juga dilaporkan ditemukan pada saliva⁵⁷, semen⁵⁸, swab konjungtiva/air mata⁵⁹, bilasan tenggorok, cairan gaster, swab anal/rektal, dan plasenta.^{19,84,87,94} Namun virus tidak ditemukan pada swab vagina, cairan amnion, darah tali pusat, dan air susu ibu.^{62,63}

Pemeriksaan Antibodi COVID-19

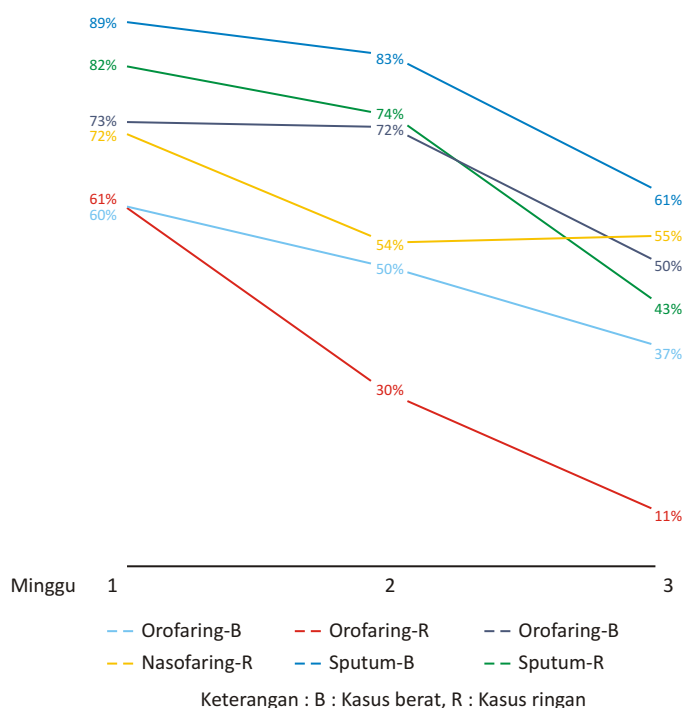
Makna pemeriksaan berbasis imunologi untuk diagnosis dan pemantauan COVID-19 masih diperdebatkan. *Centre of Disease Control and Prevention* (CDC) Eropa, CDC AS, dan WHO saat ini belum merekomendasikan pemeriksaan tersebut untuk diagnosis suspek COVID-19. CDC Eropa menyatakan bahwa uji klinis diperlukan untuk validasi *immunoassay* COVID-19 sebelum dapat digunakan untuk membuat keputusan klinis atau kesehatan masyarakat, sementara FDA AS menyatakan bahwa hasil *immunoassay* tidak dapat digunakan secara tunggal untuk diagnosis atau eksklusi infeksi SARS-CoV-2.⁶⁴ Meskipun demikian, pemeriksaan tersebut dapat berguna untuk pasien yang datang pada tahap lanjut (lebih dari 2 minggu setelah mulai gejala), surveilans epidemiologi, mengetahui profil imunitas masyarakat, dan menilai hasil uji vaksin.^{51,64}

Kinetika respon antibodi terhadap SARS-CoV-2 masih belum jelas dipahami.⁵¹ Namun, angka deteksi COVID-19 meningkat secara bermakna dengan kombinasi IgM dan PCR dibandingkan dengan PCR saja.^{65,66}

Metode pemeriksaan antibodi COVID-19 yang telah dikembangkan antara lain *Enzyme-linked Immunoassay* (ELISA), *chemiluminescence immunoassay* (CLIA), *fluorescence immunoassay* (FIA), dan *lateral flow immunoassays* (LFIA). LFIA adalah metode yang digunakan pada sebagian besar *rapid test*. Pemeriksaan dengan LFIA mempunyai beberapa kelebihan, antara lain merupakan metode yang sudah mapan, kemudahan produksi, stabil (tahan 12–24 bulan tanpa pendingin), mudah digunakan, dan biaya relatif murah, dan dapat menggunakan darah kapiler. Akan tetapi, metode ini umumnya hanya bersifat kualitatif.⁶⁷ Selain itu, masih sangat sedikit laporan mengenai performa penggunaan diagnostik *rapid test* dan sebagian besar studi hanya menggunakan jumlah sampel yang sedikit.^{67,68}



Gambar 1. Grafik Tingkat Positivitas dari Berbagai Jenis Spesimen



Gambar 2. Grafik Tingkat Positivitas dari Berbagai Jenis Spesimen Saluran Napas

Guo *et al.*⁶⁶ mengevaluasi respon IgA, IgM, dan IgG terhadap SARS-CoV-2 dengan metode ELISA. IgM dan IgA dilaporkan dapat terdeteksi pada median hari ke-5 (rentang interkuartil 3–6 hari), sementara IgG terdeteksi pada median hari ke-14 (rentang interkuartil 10–18 hari) setelah muncul gejala. Pada 5,5 hari pertama, angka positif PCR lebih tinggi dari IgM, namun setelahnya, tingkat positif IgM lebih tinggi dari PCR. Kombinasi IgM dan PCR memiliki sensitivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan PCR saja.⁶⁶

Studi lain oleh Xiao *et al.*⁶⁹ menggunakan metode CLIA dari 34 pasien COVID-19 menemukan bahwa antibodi baru terdeteksi 2 minggu setelah muncul gejala,

kecuali pada 2 pasien yang terdeteksi pada hari ke-2 dan ke-3. IgM menurun pada minggu ke-4 dan hampir menghilang pada minggu ke-7 sementara IgG terus meningkat sampai akhir studi (minggu ke-7).⁶⁹

Padoan *et al.*⁷⁰ mengevaluasi respon IgA spesifik-S1 dengan metode ELISA. Studi tersebut menemukan bahwa IgA muncul lebih dini dengan kadar yang lebih tinggi dan lebih persisten dibandingkan IgM dan mencapai puncak pada minggu ke-3.

Whitman *et al.*⁷¹ melaporkan evaluasi terhadap 10 LFIA dan 2 ELISA untuk mendeteksi antibodi terhadap SARS-CoV-2 pada berbagai waktu setelah muncul gejala. Semua LFIA yang digunakan memakai

IgM dan IgG terpisah, kecuali satu LFIA yang menggunakan gabungan IgM/IgG (Wondfo). Studi tersebut menemukan bahwa sensitivitas tes semakin baik seiring dengan waktu. Untuk LFIA Wondfo, sensitivitasnya adalah 40% (hari 1–5), 66,67% (hari 6–10), 81,82% (hari 11–15), 80,95% (hari 16–20), dan 81,82% (>20 hari). Spesifitas Wondfo termasuk paling tinggi di antara LFIA lain, yaitu 99,06%.⁷¹ Uji spesifisitas pada studi ini menggunakan sampel darah donor dari Palang Merah Amerika sebelum COVID-19 muncul. Studi lain di Brasil menilai sensitivitas Wondfo pada darah kapiler dari pasien dengan hasil pemeriksaan RT-PCR COVID-19 minimal 10 hari sebelumnya, mendapatkan angka 77,1%. Untuk spesifisitas, digunakan sampel serum dari pasien yang tidak terpapar SARS-CoV-2 dan didapatkan hasil 98%.⁷² Rangkuman nilai sensitivitas dan spesifisitas dari berbagai metode pemeriksaan serologi pada beberapa studi dapat dilihat pada Tabel 7.

Sensitivitas *rapid test* menggunakan jenis sampel berbeda dilaporkan bervariasi. Studi oleh Santos *et al.*⁷³ membandingkan sensitivitas Wondfo dengan ELISA IgG menggunakan 47 pasang sampel serum-kapiler yang diperiksa dalam 15 hari setelah konfirmasi diagnosis COVID-19. Sensitivitas Wondfo dengan sampel serum dilaporkan sebanding dengan ELISA IgG dan jauh lebih tinggi dibandingkan sampel kapiler (96% dibandingkan 55%). Akan tetapi, studi tersebut menggunakan sampel yang sedikit sehingga hasil studi perlu dikonfirmasi pada skala yang lebih besar. Di samping itu, juga perlu dilakukan analisis sub grup berdasarkan rentang waktu dari konfirmasi COVID-19.

Studi meta-analisis oleh Ricco *et al.*⁶⁸ terhadap 10 studi *rapid test* antibodi melaporkan rentang sensitivitas 18,4–93,3% dengan sensitivitas gabungan 64,8% dan rentang spesifisitas 80–100% dengan spesifisitas gabungan 98% dengan tingkat heterogenitas

TABEL 7

Nilai Sensitivitas dan Spesifisitas Pemeriksaan Serologi dari Berbagai Studi

Metode	Antibodi	Sensitivitas (95% IK)			Spesifisitas (95% IK)		
		Kontou <i>et al.</i> ⁷⁶	Crook <i>et al.</i> ⁷⁷	Whitman <i>et al.</i> ⁷¹	Kontou <i>et al.</i> ⁷⁶	Crook <i>et al.</i> ⁷⁷	Whitman <i>et al.</i> ⁷¹
ELISA	IgM	72,2–81,7% (44,9–99,6%)	85% (70–94%)	1–5 hari:	99,1–99,5% (97,6–100%)	100% (93–100%)	97,2% (92,1–99,4%)
				18,5% (6,3–38,1%) 6–10 hari: 52,8% (35,5–69,6%) 11–15 hari: 77,1% (59,9–89,6%) 16–20 hari: 66,7% (43,0–85,4%) >20 hari: 81,8% (48,2–97,7%)			
ELISA	IgG	74,7–81,4% (50,9–98,4%)	85% (70–94%)	1–5 hari:	99,4–96,1% (91–100%)	100% (93–100%)	90,7% (83,6–95,5%)
				40,7% (22,4–61,2%) 6–10 hari: 77,8% (60,8–89,9%) 11–15 hari: 88,6% (73,3–96,8%) 16–20 hari: 76,2% (52,8–91,8%) >20 hari: 90,9% (58,7–99,8%)			

Metode	Antibodi	Sensitivitas (95% IK)			Spesifisitas (95% IK)		
		Kontou <i>et al.</i> ⁷⁶	Crook <i>et al.</i> ⁷⁷	Whitman <i>et al.</i> ⁷¹	Kontou <i>et al.</i> ⁷⁶	Crook <i>et al.</i> ⁷⁷	Whitman <i>et al.</i> ⁷¹
ELISA	IgM/IgG	80,8–93,5% (76,4–97,1%)	–	1–5 hari: 37,0–40,7% (19,4–61,2%) 6–10 hari: 72,2–80,6% (54,8–91,8%) 11–15 hari: 88,6–91,4% (73,3–98,2%) 16–20 hari: 80,9% (58,1–94,6%) >20 hari: 81,8–90,9% (48,2–99,8%)	96,7–98,7% (91,5–100%)	–	89,8–99,1% (82,5–99,9%)
CLIA	IgM	79,9–81% (72,2–89,7%)	–	–	96,7–98,4% (92,7–100%)	–	–
CLIA	IgG	93,5–94,4% (89,6–98,3%)	–	–	97,1–97,4% (93,1–100%)	–	–
CLIA	IgM/IgG	90,2–90,7% (75,3–100%)	–	–	95,4–98,1% (87,5–100%)	–	–
LFIA	IgM	52,8–66,3% (23,6–100%)	55–70% (36–8–4%)	1–5 hari: 11,1–44,4% (2,35–64,7%) 6–10 hari: 33,3–77,8% (48,5–89,9%) 11–15 hari: 37,5–83,9% (21,1–95,1%) 16–20 hari: 28,6–76,2% (8,4–91,8%) >20 hari: 16,7–100% (39,03–100%)	91,4–98,6% (85,2–99,9%)	95–100% (86–100%)	84,3–100% (76–100%)
LFIA	IgG	53,7–65% (12,3–95,1%)		1–5 hari: 18,5–28% (4,3–51,9%) 6–10 hari: 47,2–66,7% (30,4–81,4%) 11–15 hari: 60,0–85,3% (44,9–95,1%) 16–20 hari: 64,3–71,4% (35,1–88,7%) >20 hari: 66,7–90,9% (22,3–99,8%)	91,4–98,8% (85,3–100%)		91,6–100% (84,6–100%)

Metode	Antibodi	Sensitivitas (95% IK)			Spesifisitas (95% IK)		
		Kontou <i>et al.</i> ⁷⁶	Crook <i>et al.</i> ⁷⁷	Whitman <i>et al.</i> ⁷¹	Kontou <i>et al.</i> ⁷⁶	Crook <i>et al.</i> ⁷⁷	Whitman <i>et al.</i> ⁷¹
LFIA	IgM/IgG	77,7–82,8% (59,2–96,2%)		1–5 hari: 18,5–44,4% (6,3–64,7% 6–10 hari: 54,3–77,8% (36,7–89,9%) 11–15 hari: 71,4–85,7% (53,7–95,2%) 16–20 hari: 64,3–80,9% (35,1–94,6%) >20 hari: 81,8–100% (48,2–100%)	98,4–99,4% (96,9–100%)		84,3–100% (76,0–100%)
FIA	IgM	78,6–86% (50–100%)	–	–	95% (92,3–97,7%)	–	–
FIA	IgG	85,9–89% (33,9–100%)	–	–	95% (92,3–97,7%)	–	–

Keterangan : – : Tidak ada data atau tidak diteliti

dan bias pelaporan yang tinggi. Oleh karena itu, penggunaan rapid test untuk tujuan klinis masih dipertanyakan dan tidak dapat menggantikan tes molekular. Berdasarkan hasil yang ada, sampai saat tulisan ini dibuat, WHO hanya merekomendasikan penggunaan rapid test untuk tujuan penelitian surveilans dan epidemiologi.⁷⁴

Di Indonesia, berdasarkan pedoman Kementerian Kesehatan, *rapid test* antigen atau antibodi dapat digunakan pada kondisi dengan keterbatasan kapasitas pemeriksaan RT-PCR, untuk penapisan pada populasi spesifik dan situasi khusus, seperti pada pelaku perjalanan. Selain itu, *rapid test* digunakan untuk penguatan pelacakan kontak seperti di lapas, panti jompo, panti rehabilitasi, asrama, pondok pesantren, dan pada kelompok-kelompok rentan.⁷⁵

Pemeriksaan Antigen Virus COVID-19

Berbeda dengan pemeriksaan antibodi, pemeriksaan antigen dapat digunakan untuk deteksi virus pada sampel dan mengetahui infeksi awal. Pemeriksaan antigen spesifik terhadap COVID-19, namun sensitivitas *rapid test* antigen kurang baik, terutama pada sampel dengan tingkat virus yang rendah.⁴² Oleh karena itu, hasil negatif tidak menyingkirkan adanya infeksi dan perlu dikonfirmasi dengan PCR.⁴² *Rapid test* antigen yang sudah disetujui FDA AS adalah *The Quidel Corporation's Sofia 2 SARS Antigen FIA*. Tes ini mendeteksi antigen N dari spesimen swab nasofaring atau nasal. Hasil

pemeriksaan dengan tes ini dibaca dalam 15 menit.⁴²

Laporan penelitian mengenai *rapid test* antigen virus masih sangat terbatas. Oleh karena itu, WHO belum merekomendasikan penggunaan *rapid test* antigen untuk pelayanan pasien.⁷⁴ Studi Mertens *et al.*⁷⁸ terhadap *rapid test* antigen COVID-19 Ag Respi-Strip melaporkan sensitivitas tes 57,6% dan spesifisitas 99,55. Pada sub group dengan kadar virus yang tinggi (Ct<25), sensitivitasnya meningkat menjadi 73,9%.

SIMPULAN

COVID-19 adalah penyakit yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Baku emas pemeriksaan COVID-19 adalah dengan deteksi RNA virus melalui RT-PCR. Pemeriksaan COVID-19 lainnya meliputi pemeriksaan antibodi dan antigen. Jenis spesimen terbaik untuk RT-PCR adalah spesimen saluran napas, yaitu sputum dan swab nasofaring. Seiring berjalannya waktu sejak muncul gejala, tingkat deteksi virus dengan RT-PCR umumnya akan menurun seiring lamanya waktu sementara tingkat deteksi tes berbasis antibodi akan meningkat. Tes berbasis antibodi bermanfaat untuk pendataan epidemiologis dan surveilans. Pemeriksaan *rapid test* antibodi cepat, murah, dan mudah digunakan, namun memiliki nilai sensitivitas dan spesifisitas bervariasi sehingga tidak dapat menggantikan RT-PCR. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai respon antibodi terhadap virus COVID-19 dan validasi pemeriksaan antigen dan antibodi.

DAFTAR PUSTAKA

- Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, *et al.* Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12:372.
- Beeching NJ, Fletcher TEF, Fowler R. BMJ best practice covid-19 [Internet]. 2020. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000168>
- Sahin AR. 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Review of the Current Literature. *EJMO* [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 4]; Available from: <https://www.ejmo.org/10.14744/ejmo.2020.12220/>
- Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu R-H. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci*. 2020;16:1753–66.
- Petrosillo N, Viceconte G, Ergonul O, Ippolito G, Petersen E. COVID-19, SARS and MERS: are they closely related? *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;S1198743X20301713.
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (covid-19) situation report - 181 [Internet]. [cited 2020 Jul 20]. Available from: https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/20200719-covid-19-sitrep-181_0.pdf
- Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 5];0. Available from: <http://www.degruyter.com/view/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0240/cclm-2020-0240.xml>
- Docea A, Tsatsakis A, Albulescu D, Cristea O, Zlatian O, Vinceti M, *et al.* A new threat from an old enemy: Reemergence of coronavirus (Review). *Int J Mol Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 6]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2020.4555>
- Chan JFW, Lau SKP, To KKW, Cheng VCC, Woo PCY, Yuen K-Y. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Another Zoonotic Betacoronavirus Causing SARS-Like Disease. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28:465–522.
- De Soto J, Hakim S, Boyd F. The Pathophysiology of Virulence of the COVID-19 Virus [Internet]. *MEDICINE & PHARMACOLOGY*; 2020 Apr [cited 2020 Apr 18]. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202004.0077/v1>
- Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *JCM*. 2020;9:1225.
- Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends in Immunology*. 2020;S1471490620300570.
- Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, *et al.* Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11:1620.
- Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020;80:656–65.
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, *et al.* Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020;34:101623.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395:497–506.
- Zhao X, Zhang B, Li P, Ma C, Gu J, Hou P, *et al.* Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 Mar [cited 2020 Apr 4]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.17.20037572>
- Ding X, Yu Y, Lu B, Huo J, Chen M, Kang Y, *et al.* Dynamic profile and clinical implications of hematological parameters in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 2];0. Available from: <https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/ahead-of-print/article-10.1515-cclm-2020-0411/article-10.1515-cclm-2020-0411.xml>
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;m1091.
- Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z, *et al.* Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;95:3329.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, *et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 2]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
- Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, Wang W, Cao T-Z, Li M, *et al.* Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020;55:2000524.
- Li J, Li M, Zheng S, Li M, Zhang M, Sun M, *et al.* Plasma albumin levels predict risk for nonsurvivors in critically ill patients with COVID-19. *Biomarkers in Medicine*. 2020;bmm-2020-0254.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395:1054–62.
- Lin Z, Long F, Yang Y, Chen X, Xu L, Yang M. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *Journal of Infection*. 2020;S0163445320304345.
- wang changzheng, Li C. Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using NLR&RDW-SD combination parameter [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 Apr [cited 2020 Jun 2]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.09.20058594>
- Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, *et al.* Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 Feb [cited 2020 Jun 2]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.10.20021584>
- Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*. 2020;S0163445320302085.
- Yang A-P, Liu J, Tao W, Li H. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *International Immunopharmacology*. 2020;84:106504.
- Yan X, Li F, Wang X, Yan J, Zhu F, Tang S, *et al.* Neutrophil to lymphocyte ratio as prognostic and predictive factor in patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study. *J Med Virol*. 2020;jmv.26061.
- Gómez-Pastora J, Weigand M, Kim J, Wu X, Strayer J, Palmer AF, *et al.* Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients – Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic

- mediator? *Clinica Chimica Acta*. 2020;509:249–51.
32. Alunno A, Carubbi F, Rodríguez-Carrio J. Storm, typhoon, cyclone or hurricane in patients with COVID-19? Beware of the same storm that has a different origin. *RMD Open*. 2020;6:e001295.
 33. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, *et al.* Development and Validation of the HScore, a Score for the Diagnosis of Reactive Hemophagocytic Syndrome: Score for Reactive Hemophagocytic Syndrome. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66:2613–20.
 34. Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, *et al.* HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124–31.
 35. Bohn MK, Lippi G, Horvath A, Sethi S, Koch D, Ferrari M, *et al.* Molecular, serological, and biochemical diagnosis and monitoring of COVID-19: IFCC taskforce evaluation of the latest evidence. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;58:1037–52.
 36. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
 37. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, *et al.* Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review. *Annals of Internal Medicine*. 2020;172:726–34.
 38. Udugama B, Kadhiresan P, Kozłowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li YYC, *et al.* Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano*. 2020;acs.nano.0c02624.
 39. World Health Organization. Summary table of available protocols in this document [Internet]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whoinhouseassays.pdf?sfvrsn=de3a76a_a_2&download=true
 40. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, *et al.* Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 2];25. Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
 41. Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium. Panduan tatalaksana pemeriksaan tes cepat molekular (TCM) dan polymerase chain reaction (PCR) SARS-CoV-2 [Internet]. Available from: https://www.pdspatklin.or.id/assets/files/pdspatklin_2020_04_30_19_20_35.pdf
 42. US Food and Drug Administration. Emergency Use Authorizations [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/emergency-use-authorizations>
 43. Sansure Biotech Inc. Novel Coronavirus (2019-nCoV) nucleic acid diagnostic kit (PCR-Fluorescence Probing) instruction for use [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <http://eng.sansure.com.cn/data/upload/ueditor/20200506/5eb2266fc7d74.pdf>
 44. Zhen W, Smith E, Manji R, Schron D, Berry GJ. Clinical Evaluation of Three Sample-To-Answer Platforms for the Detection of SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol*. 2020;JCM.00783-20, jcm;JCM.00783-20v1.
 45. Wolters F, van de Bovenkamp J, van den Bosch B, van den Brink S, Broeders M, Chung NH, *et al.* Multi-center evaluation of cepheid xpert® xpress SARS-CoV-2 point-of-care test during the SARS-CoV-2 pandemic. *Journal of Clinical Virology*. 2020;128:104426.
 46. Wang X, Yao H, Xu X, Zhang P, Zhang M, Shao J, *et al.* Limits of Detection of 6 Approved RTPCR Kits for the Novel SARS-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *Clinical Chemistry*. 2020;hva.0099.
 47. Shen L, Huang F, Chen X, Xiong Z, Yang X, Li H, *et al.* [Diagnostic efficacy of three test kits for SARS-CoV-2 nucleic acid detection]. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;49:185–90.
 48. Vashist SK. In Vitro Diagnostic Assays for COVID-19: Recent Advances and Emerging Trends. *Diagnostics*. 2020;10:202.
 49. Basu A, Zinger T, Inglima K, Woo K, Atie O, Yurasits L, *et al.* Performance of Abbott ID NOW COVID-19 rapid nucleic acid amplification test in nasopharyngeal swabs transported in viral media and dry nasal swabs, in a New York City academic institution [Internet]. *Microbiology*; 2020 May [cited 2020 Jun 2]. Available from: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.11.089896>
 50. Cepheid. Xpert® Xpress SARS-CoV-2 instruction for use [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 5]. Available from: <https://www.cepheid.com/Package%20Insert%20Files/Xpress-SARS-CoV-2/Xpert%20Xpress%20SARS-CoV-2%20Assay%20CE-IVD%20ENGLISH%20Package%20Insert%20302-3787%20Rev.%20A.pdf>
 51. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jun 2]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765837>
 52. Liu W-D, Chang S-Y, Wang J-T, Tsai M-J, Hung C-C, Hsu C-L, *et al.* Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *Journal of Infection*. 2020;S0163445320301900.
 53. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, Hoang VT, Grimaldier C, Colson P, *et al.* Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39:1059–61.
 54. Ling Y, Xu S-B, Lin Y-X, Tian D, Zhu Z-Q, Dai F-H, *et al.* Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients: Chinese Medical Journal. 2020;133:1039–43.
 55. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, *et al.* Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020;m1443.
 56. Yang Y, Yang M, Shen C, Wang F, Yuan J, Li J, *et al.* Evaluating the accuracy of different respiratory specimens in the laboratory diagnosis and monitoring the viral shedding of 2019-nCoV infections [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 Feb [cited 2020 Jun 2]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.11.20021493>
 57. Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, Grossi P, Gasperina DD, Genoni A, *et al.* Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *Journal of Infection*. 2020;S0163445320302139.
 58. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e208292.
 59. Ulhaq ZS, Soraya GV. The prevalence of ophthalmic manifestations in COVID-19 and the diagnostic value of ocular tissue/fluid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258:1351–2.
 60. Mondanizadeh M, Rahimi E, Sarmadian H, Jamaljan M, Khansarinejad B. Evaluation of SARS-CoV-2 existence in blood, urine, and rectal swab in positive patients with different virus titers [Internet]. In Review; 2020 Apr [cited 2020 Jun 2]. Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-20499/v1>

61. Patanè L, Morotti D, Giunta MR, Sigismondi C, Piccoli MG, Frigerio L, *et al.* Vertical transmission of COVID-19: SARS-CoV-2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with COVID-19 positive mothers and neonates at birth. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM.* 2020;100145.
62. Lamouroux A, Attie-Bitach T, Martinovic J, Leruez-Ville M, Ville Y. Evidence for and against vertical transmission for SARS-CoV-2 (COVID-19). *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2020;S000293782030524X.
63. Rodrigues C, Baia I, Domingues R, Barros H. Pregnancy and breastfeeding during COVID-19 pandemic: A systematic review of published pregnancy cases [Internet]. *Obstetrics and Gynecology*; 2020 Apr [cited 2020 Jun 2]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.25.20079509>
64. European Commission. Current performance of COVID-19 test methods and devices and proposed performance criteria [Internet]. Available from: <https://oequasta.at/de/home-oequasta/news/492-working-document-test-performance-16-april-2020>
65. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 Mar [cited 2020 Apr 5]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.02.20030189>
66. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, *et al.* Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases.* 2020;ciaa310.
67. Laureano AFS, Riboldi M. The different tests for the diagnosis of COVID-19 - A review in Brazil so far. *JBRA Assisted Reproduction* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jul 21]; Available from: https://www.jbra.com.br/trab/pub/download_trabalho.php?fileSource=/var/www/vhosts/jbra.com.br/media/trab/arq_2063&fileName=1646-The.pdf&id_trabalho=909
68. Riccò M, Ferraro P, Gualerzi G, Ranzieri S, Henry BM, Said YB, *et al.* Point-of-Care Diagnostic Tests for Detecting SARS-CoV-2 Antibodies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Data. *JCM.* 2020;9:1515.
69. Xiao AT, Gao C, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *J Infect.* 2020;
70. Padoan A, Sciacovelli L, Basso D, Negrini D, Zuin S, Cosma C, *et al.* IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A longitudinal study. *Clinica Chimica Acta.* 2020;507:164–6.
71. Whitman JD, Hiatt J, Mowery CT, Shy BR, Yu R, Yamamoto TN, *et al.* Test performance evaluation of SARS-CoV-2 serological assays [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 Apr [cited 2020 Jun 2]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.25.20074856>
72. Pellanda LC, Wendland EM, McBride AJ, Tovo-Rodrigues L, Ferreira MR, Dellagostin OA, *et al.* Sensitivity and specificity of a rapid test for assessment of exposure to SARS-CoV-2 in a community-based setting in Brazil [Internet]. *Epidemiology*; 2020 May [cited 2020 Jun 2]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.06.20093476>
73. Santos VA dos, Rafael MM, Sabino EC, Duarte AJ da S. Sensitivity of the Wondfo One Step COVID-19 test using serum samples. *Clinics.* 2020;75:e2013.
74. World Health Organization. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Jul 26]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>
75. Anung S, Erlina B, Erlang S, Aryati A, Weny R, Pompini A S. Diagnosis laboratorium. In: *Pedoman pencegahan dan pengendalian coronavirus disease (COVID-19) revisi ke-5* [Internet]. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2020 [cited 2020 Jul 26]. p. 807. Available from: https://covid19.go.id/storage/app/media/Protokol/REV-05_Pedoman_P2_COVID-19_13_Juli_2020.pdf
76. Kontou PI, Braliou GG, Dimou NL, Nikolopoulos G, Bagos PG. Antibody Tests in Detecting SARS-CoV-2 Infection: A Meta-Analysis. *Diagnostics.* 2020;10:319.
77. Adams ER, Ainsworth M, Anand R, Andersson MI, Auckland K, Baillie JK, *et al.* Antibody testing for COVID-19: A report from the National COVID Scientific Advisory Panel [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 Apr [cited 2020 Jun 2]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.15.20066407>
78. Mertens P, De Vos N, Martiny D, Jassoy C, Mirazimi A, Cuypers L, *et al.* Development and Potential Usefulness of the COVID-19 Ag Respi-Strip Diagnostic Assay in a Pandemic Context. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:225.



Review Article

Vitamin D dan Paparan Sinar Matahari untuk Mencegah COVID-19 : Fakta atau Mitos ?

Maria Mexitalia, Martvera Susilawati, Rina Pratiwi, JC Susanto

KSM Ilmu Kesehatan Anak RSUP Dr. Kariadi/
Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.474>

Diajukan: 28 Juli 2020
Diterima: 05 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:
KSM Ilmu Kesehatan Anak
RSUP Dr. Kariadi/ Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Semarang

Korespondensi Penulis:
Maria Mexitalia
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
dr.mexitalia@gmail.com

Latar belakang : Paparan sinar matahari pada kulit merupakan cara terbaik untuk sintesis vitamin D. Kadar vitamin D yang adekuat dalam tubuh merupakan proteksi terhadap berbagai penyakit seperti penyakit degeneratif, kanker dan juga infeksi saluran napas. Beberapa penelitian menghubungkan kadar vitamin D yang rendah dengan morbiditas dan mortalitas COVID-19. Hal ini menyebabkan fenomena baru pada masyarakat yaitu kebiasaan berjemur. Artikel ini akan membahas tentang metabolisme vitamin D, peran sinar matahari dalam mengaktifkan vitamin D di dalam tubuh, dan peran vitamin D dalam berbagai penyakit, khususnya mekanisme imunitas untuk COVID-19.

Diskusi : Vitamin D meningkatkan kekebalan alami seluler terutama dengan cara menginduksi peptida antimikroba, yang meliputi *cathelicidin*, LL-37, 1,25-dihidroxy vitamin D dan defensins. Selain itu vitamin D akan meningkatkan sekresi hidrogen peroksida pada sel monosit. Pemberian vitamin D dosis tinggi sebanyak 10.000 IU/hari selama beberapa minggu dilanjutkan 5000 IU/hari bermanfaat untuk mencegah COVID-19, walaupun hasilnya masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Absorpsi sinar matahari ke dalam tubuh manusia dipengaruhi oleh warna kulit, penggunaan bahan pakaian dan tabir surya, dan luas pajanan. Paparan sinar matahari sebesar satu *Minimal Erythral Dose* (MED) pada orang dewasa dapat meningkatkan konsentrasi vitamin D setara dengan suplementasi 10.000 – 25.000 IU. Penelitian pada bayi yang diberi paparan 3 kali seminggu @ 5 menit pada jam 10.00–14.00, dengan paparan 50% area tubuh selama 2 bulan, mendapatkan kenaikan 25 (OH) D sebesar 8,9 ng/mL.

Simpulan : Vitamin D yang diaktifkan oleh paparan sinar matahari sangat bermanfaat sebagai proteksi berbagai penyakit termasuk juga pada COVID-19, walaupun efektifitasnya masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Kata kunci : COVID-19, vitamin D, paparan sinar matahari

Vitamin D and sun exposure to prevent COVID-19 : fact or myth?

Abstract

Background : The exposure of sunlight on the skin is the best way for vitamin D synthesis. Adequate vitamin D levels are protection against various diseases such as degenerative diseases, cancer and also respiratory infections. Several studies have linked between low vitamin D levels with COVID-19 morbidity and mortality. This causes a new phenomenon in the community, namely sunbathing. This review rearticle will discuss about vitamin D metabolism, the role of sunlight in activating vitamin D in the body, and the role of vitamin D in various diseases, specifically the immune mechanism for COVID-19.

Discussion : Vitamin D increases cellular innate immunity mainly by inducing antimicrobial peptides, which include cathelicidin, LL-37, 1,25-dihydroxyvitamin D and defensins, and also increase the secretion of hydrogen peroxide in monocyte cells. The administration of high-dose vitamin D of 10,000 IU / day for several weeks followed by 5000 IU / day is useful to prevent COVID-19, although the results still require further research. The sun exposure to activated vitamin D body is affected by skin color, using of clothing and sunscreen, and area of exposure. Sun exposure of one Minimum Erythral Dose (MED) in adults can increase vitamin D concentrations equivalent to 10,000 - 25,000 IU vitamin D supplementation. Study on infants who were given exposure 3 times a week @ 5 minutes at 10:00 to 14:00, with exposure 50% of body surface area for 2 months, increased 25(OH)D of 8.9 ng/mL.

Conclusion : Vitamin D which is activated by sun exposure is very useful as protection for various diseases including COVID-19, although its effectiveness still requires further research.

Keywords : vitamin D, sun exposure, COVID-19.

PENDAHULUAN

Kekurangan vitamin D terjadi pada hampir 50% populasi di seluruh dunia. Sekitar 1 miliar penduduk diseluruh dunia dari berbagai etnik dan kelompok usia, mengalami vitamin D defisiensi (DVD).¹ Keadaan DVD ini terutama disebabkan oleh gaya hidup dan faktor lingkungan yang mengurangi paparan sinar matahari yang diperlukan untuk produksi vitamin D. Paparan sinar matahari terutama ultraviolet-B (UVB) pada kulit merupakan cara terbaik untuk sintesis vitamin D dari previtamin D yang terdapat di bawah kulit. Vitamin D yang diproduksi di kulit dapat bertahan setidaknya dua kali lebih lama dalam darah dibandingkan dengan vitamin D yang dikonsumsi.²

Coronavirus Disease (COVID-19) yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV2) yang termasuk dalam genus *betacoronavirus*, telah menjadi pandemi di seluruh dunia.³ Respons imun yang disebabkan oleh SARS-CoV2 belum sepenuhnya dapat dipahami. Tetapi berdasarkan mekanisme yang ditemukan pada SARS-CoV dan MERS-CoV didapatkan adanya keterlibatan sel T dan sel B melalui *antigen presentation cells* (APC).³ Vitamin D meningkatkan kekebalan alami seluler dengan cara menginduksi peptida antimikroba, yang meliputi *human cathelicidin*, LL-37, by 1,25-dihydroxyvitamin D dan defensins. *Cathelicidin* berperan menghambat langsung aktivitas mikroba termasuk bakteri gram-positif, gram-negatif, virus yang mempunyai atau tidak mempunyai *enveloped*, dan fungi.⁴

Artikel ini akan membahas tentang metabolisme vitamin D, peran sinar matahari dalam mengaktifkan

vitamin D di dalam tubuh, dosis dan lama paparan sinar matahari yang dibutuhkan, dan peran vitamin D dalam berbagai penyakit, khususnya mekanisme imunitas untuk infeksi saluran napas dan COVID-19.

Vitamin D

Vitamin D merupakan secosteroid yang dibentuk di kulit melalui proses fotosintesis oleh sinar matahari. Struktur vitamin D diturunkan dari senyawa steroid yang memiliki empat cincin senyawa *cyclo-pentano-perhydrophenanthrene* (cincin A,B,C,D). Vitamin D secara biologik bersifat *inert* dan menjalani dua kali proses hidroksilasi berturut-turut di hati dan di ginjal sehingga terbentuk metabolit aktif yaitu [1.25 (OH)₂D₃].⁵

Vitamin D bersama vitamin A dan vitamin C mempunyai manfaat utama dalam membantu pembentukan dan pemeliharaan tulang, hormon-hormon paratiroid dan kalsitonin, protein kolagen, serta mineral-mineral kalsium, fosfor, magnesium dan fluor. Vitamin D bermanfaat khususnya dalam hal membantu kalsifikasi dengan cara mengatur agar kalsium dan fosfor tersedia di dalam darah untuk diendapkan pada proses pengerasan tulang. Hal ini dilakukan dengan cara-cara sebagai berikut : 1) Kalsitriol meningkatkan absorpsi aktif vitamin D di dalam saluran cerna dengan cara merangsang sintesis protein pengikat-kalsium dan protein pengikat-fosfor pada mukosa usus halus; 2) Kalsitriol bersama hormon paratiroid merangsang pelepasan kalsium dari permukaan tulang ke dalam darah; 3) Kalsitriol merangsang reabsorpsi kalsium dan fosfor di dalam ginjal.⁶

Prekursor vitamin D dalam kulit dalam bentuk 7-dehidrokolesterol, membutuhkan radiasi sinar UV

untuk mengubahnya ke dalam bentuk provitamin D3 (kolekalsiferol) dan D2 (ergokalsiferol). Kedua provitamin membutuhkan konversi menjadi bentuk aktifnya melalui penambahan dua gugus hidroksil. Gugus hidroksil pertama ditambahkan di dalam hati pada posisi 25 sehingga membentuk 25-hidroksi-vitamin D. Gugus hidroksil kedua ditambahkan dalam ginjal sehingga membentuk 1,25-dihidroksi-vitamin D. Provitamin D berasal dari hewan membentuk 1,25 dihidroksikolekalsiferol, dikenal sebagai kalsitriol (D3), sedangkan yang berasal dari tumbuh-tumbuhan membentuk 1,25 dihidroksi ergokalsiferol, dikenal sebagai erkalsitriol (D2). Vitamin D2 (ergokalsiferol) dan D3 (kolekalsiferol) mempunyai tingkat aktivitas biologis yang sama dan biasanya disebut sebagai vitamin D3.^{6,7}

Kebutuhan dan sumber vitamin D

Paparan sinar matahari pada kulit merupakan cara terbaik untuk sintesis vitamin D dari previtamin D yang terdapat di bawah kulit. Sumber utama vitamin D disintesis dari paparan kulit ke sinar matahari biasanya antara musim semi, musim panas, dan musim gugur.² Vitamin D yang diproduksi di kulit dapat bertahan setidaknya dua kali lebih lama dalam darah dibandingkan dengan vitamin D yang dikonsumsi.⁷ Ketika orang dewasa mengenakan pakaian renang terkena satu minimal eritemal dosis radiasi UV (sedikit kemerahan pada kulit 24 jam setelah paparan), jumlah vitamin D yang dihasilkan setara dengan 10.000 IU dan 25.000 IU.⁸ Beberapa faktor mengurangi produksi vitamin D3 kulit, termasuk peningkatan pigmentasi kulit, penuaan, dan aplikasi topikal dari tabir surya.⁹ Perubahan sudut zenith matahari disebabkan oleh perubahan lintang, musim, atau waktu dalam sehari secara dramatis mempengaruhi produksi vitamin D3 kulit.¹⁰

Secara alami sangat sedikit makanan yang mengandung vitamin D2 dan D3. Prekursor vitamin D ada dalam fraksi sterol dalam jaringan hewan (di bawah kulit) dalam bentuk 7-dehidrokolesterol dan tumbuh-

tumbuhan dalam bentuk ergosterol (sterol fungus/jamur). Sumber vitamin D3 ditemukan dalam ikan, minyak hati ikan, kuning telur, hati sapi.¹¹ Kandungan vitamin D pada ikan rata-rata sebesar 10–13 µg/100gr dan minyak ikan mengandung 13–15 µg/100gr.¹² Selain itu beberapa jamur mengandung vitamin D2 dalam berbagai jumlah. Vitamin D juga dapat diperoleh dari suplemen vitamin D dan makanan yang difortifikasi dengan vitamin D3, diantaranya produk susu, jus jeruk, formula susu bayi, yoghurt, mentega, margarin, keju, sereal.¹¹ Kebutuhan tubuh akan vitamin D tidak dapat seluruhnya dipenuhi dari asupan sumber bahan makanan, karena jumlah bahan makanan yang mengandung vitamin D sangat sedikit, disamping itu makanan yang telah difortifikasi vitamin D belum cukup untuk memenuhi kebutuhan vitamin D.¹² Angka kecukupan gizi yang dianjurkan untuk berbagai golongan umur dan jenis kelamin adalah sesuai tabel 1.

Penelitian lain merekomendasikan bahwa pencegahan defisiensi vitamin D pada usia 19–50 tahun dilakukan dengan mengonsumsi suplemen vitamin D dalam bentuk aktif sedikitnya 600 IU/hari sehingga dapat mencegah penyakit tulang dan fungsi otot, tetapi untuk meningkatkan serum 25(OH)D hingga di atas 30 ng/mL direkomendasikan untuk mengonsumsi suplemen vitamin D 1500–2000 IU/hari.^{11,14}

Defisiensi vitamin D

Kriteria defisiensi vitamin D berdasarkan serum 25(OH)D pada anak adalah:¹⁵

- Defisiensi : <12 ng/mL (<30 nmol/L)
- Insufisiensi : 12–20 ng/mL (30–50 nmol/L)
- Adekuat : >20 ng/mL (>50 nmol/L)

Sedangkan pada orang dewasa menurut *Mayo Medical Laboratory* adalah sebagai berikut:¹⁶

- Defisiensi berat : <10 ng/mL
- Defisiensi ringan sampai sedang : 10–24 ng/mL
- Optimal : 5–80 ng/mL
- Toksisitas : >80 ng/mL

Gejala hipovitaminosis D dapat berupa kelemahan otot,

TABEL 1

Rekomendasi harian kadar vitamin D berdasarkan kelompok umur¹³

Umur	Jenis Kelamin		Hamil	Menyusui
	Laki-laki	Perempuan		
0 – 12 bulan	400 IU (10 µg)	400 IU (10 g)		
1 – 13 tahun	600 IU (15 µg)	600 IU (15 g)		
14 – 18 tahun	600 IU (15 µg)	600 IU (15 g)	600 IU (15 g)	600 IU (15 g)
19 – 50 tahun	600 IU (15 µg)	600 IU (15 g)	600 IU (15 g)	600 IU (15 g)
51 – 70 tahun	600 IU (15 µg)	600 IU (15 g)		
> 70 tahun	800 IU (20 µg)	800 IU (20 g)		

perasaan berat di kaki dan nyeri muskuloskeletal kronis. Gejala-gejala ini seringkali tidak diskriminasi oleh dokter dengan pemeriksaan kadar 25 (OH)D.¹⁷ Tingkat kesadaran tentang prevalensi vitamin D dan faktor penentu di kalangan praktisi medis juga dapat bervariasi, tergantung pada beberapa faktor seperti tingkat keahlian dokter, masyarakat yang ditangani dan lokasi (pedesaan / perkotaan). Diagnosis untuk kekurangan vitamin D relatif mahal, umumnya di daerah pedesaan dokter enggan menyarankan tes untuk serum 25 (OH)D.⁷

Manfaat klinis vitamin D

Vitamin D banyak dihubungkan manfaatnya untuk beberapa penyakit seperti kanker, penyakit jantung, hipertensi, mencegah fraktur, penyakit autoimun¹⁸⁻²⁶ dan penyakit infeksi saluran nafas seperti influenza, tuberkulosis, asma²⁷ dan yang terbaru adalah pada coronavirus seperti SARS-CoV2.²⁸ Vitamin D menurunkan proliferasi dan meningkatkan diferensiasi sel, menghentikan pembentukan pembuluh darah baru dan memiliki efek sebagai anti inflamasi. Banyak penelitian menyatakan hubungan antara kadar vitamin D yang rendah dengan peningkatan risiko kanker, kolorektal dan kanker payudara.¹⁸⁻¹⁹

Beberapa studi membuktikan bahwa efek protektif vitamin D pada jantung berkaitan dengan sistem hormon renin angiotensin, supresi inflamasi, atau efek secara langsung terhadap sel-sel jantung dan pembuluh darah. Dalam *Framingham Heart Study*, pasien dengan konsentrasi vitamin D rendah (<15 ng/mL) memiliki risiko jantung 60% lebih tinggi penyakit dibanding mereka yang mempunyai konsentrasi vitamin D tinggi.²⁰ Dalam penelitian lain, yang diikuti pria dan wanita selama 4 tahun, pasien dengan konsentrasi vitamin D yang rendah (<15 ng/mL) memiliki risiko tiga kali lebih tinggi untuk terdiagnosa hipertensi dibanding dengan konsentrasi tinggi (>30 ng/mL).²¹

The Third National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES-III) menyatakan bahwa tekanan darah sistolik dan tekanan nadi berkorelasi terbalik secara signifikan dengan kadar 25(OH)D pada 12.644 subyek.²² Tekanan darah sistolik sesuai dengan usia, secara signifikan lebih rendah pada pasien hipertensi dengan kadar vitamin D normal. Dalam *German National Interview and Examination Survey*, prevalensi hipertensi arteri juga dikaitkan dengan penurunan kadar 25(OH)D serum pada 4030 subyek.²³ Efek antihipertensi dari vitamin D dimediasi oleh efek renoprotektif, supresi RAAS, homeostasis kalsium, pencegahan hiperparatiroidisme sekunder, dan vasculoprotection.²⁴

Vitamin D membantu tubuh menyerap kalsium dan berperan dalam kesehatan tulang. Selain itu, reseptor vitamin D terletak pada serat otot lurik, yang berespons pertama kali pada saat jatuh. Para peneliti *Nutrition*

Research Center on Aging di Universitas Tufts menyimpulkan bahwa pengurangan risiko jatuh dimulai pada suplementasi vitamin D sebesar 700 IU dan semakin meningkat dengan dosis yang lebih tinggi.²⁵

Defisiensi vitamin D dapat berkontribusi pada penyakit autoimun seperti *Multipel Sclerosis* (MS), diabetes tipe 1, *rheumatoid arthritis*, dan penyakit tiroid autoimun. Sebuah studi prospektif menemukan bahwa pasien dengan konsentrasi vitamin D tinggi memiliki risiko 62% lebih rendah menderita MS dibanding yang memiliki konsentrasi rendah.²⁶

Peran vitamin D dalam infeksi saluran nafas dan SARS-CoV2

Respons imun yang disebabkan oleh SARS-CoV2 belum sepenuhnya dapat dipahami. Tetapi berdasarkan mekanisme yang ditemukan pada SARS-CoV dan MERS-CoV didapatkan adanya keterlibatan sel T dan sel B melalui *antigen presentation cells* (APC). Ketika virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan ke APC. Presentasi antigen virus terutama bergantung pada molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I, walaupun molekul MHC kelas II juga turut berkontribusi. Presentasi antigen selanjutnya menstimulasi respons imunitas humoral dan selular tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus.³

Vitamin D memiliki beberapa mekanisme yang dapat mengurangi risiko infeksi virus dan mikroba. Pada dasarnya mekanisme itu terdiri dari 3 kategori yaitu *barrier* fisik, kekebalan alami seluler, dan kekebalan adaptif/didapat.^{28,29} Vitamin D meningkatkan kekebalan alami seluler dengan cara menginduksi peptida antimikroba, yang meliputi *human cathelicidin*, LL-37, by 1,25-dihydroxyvitamin D dan *defensins*. *Cathelicidin* berperan menghambat langsung aktivitas mikroba termasuk bakteri gram-positif, gram-negatif, virus yang mempunyai atau tidak mempunyai *enveloped*, dan fungi.⁴ Virus RNA akan meningkatkan aktivitas vitamin D secara langsung di epitel saluran nafas dengan meningkatkan ekspresi *cathelicidin*. Selain itu vitamin D akan meningkatkan sekresi hydrogen peroksida di sel monosit.³⁰ Selain itu vitamin D membantu mempertahankan *tight junction*, *gap junction*, dan *adherens junction* melalui mekanisme *E-cadherin*, dimana pada infeksi virus ketiga fungsi *junction* tadi terganggu.³⁰

Calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) berperan pada aksis ACE2 / Ang (1-7) / MasR dengan akibat peningkatan ekspresi *Angiotensin converting enzyme 2* (ACE2).³¹ ACE2 adalah enzim yang menempel pada permukaan luar (membran) sel di beberapa organ, seperti paru-paru, arteri, jantung, ginjal, dan usus. ACE2 bekerja mengkatalisis perubahan angiotensin II (suatu vasokonstriktor peptida) menjadi angiotensin 1-7 (suatu vasodilator).³² ACE2 adalah reseptor sel inang yang bertanggungjawab terhadap infeksi oleh SARS-CoV-2.

Dari perspektif ini, tampaknya vitamin D meningkatkan risiko infeksi COVID-19.³² Tetapi vitamin D memiliki banyak peran dalam sistem imunitas yang dapat memodulasi reaksi tubuh terhadap infeksi. Defisiensi vitamin D mengurangi kemampuan pematangan makrofag, produksi antigen permukaan spesifik makrofag, produksi enzim asam lisosom fosfatase, dan produksi H₂O₂, sehingga kemampuan anti mikroba akan turun.³³ Penelitian lain memperlihatkan bahwa enzim 1 α -hidroksilase, yang berfungsi untuk mengkatalisasi tahap terakhir dalam sintesis 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25D), serta reseptor vitamin D (RVD) yang memediasi vitamin D, ditemukan dalam jumlah yang besar di dalam tubuh termasuk paru-paru dan sel-sel sistem imun. Enzim 1 α -hidroksilase yang diekspresikan oleh epitel saluran napas, makrofag, sel dendrit dan limfosit di saluran pernapasan menunjukkan bahwa vitamin D aktif dapat diproduksi secara lokal di dalam paru-paru, dengan demikian fungsi imun adaptif di dalam paru-paru untuk melawan mikroba patogen dan peradangan, dapat terjadi apabila paru-paru mempunyai cukup 1,25-dihydroxyvitamin D₃ aktif.²⁷

Vitamin D juga mampu mengurangi badai sitokin yang diinduksi oleh imunitas bawaan (*innate immunity*).³⁴ Sistem imunitas bawaan merangsang kedua agen inflamasi baik sitokin pro-inflamasi (seperti TNF α dan interferon γ) maupun sitokin anti-inflamasi dalam merespon infeksi bakteri atau virus seperti yang diamati pada pasien dengan infeksi COVID-19.³⁵ Vitamin D mampu mengurangi produksi Th1 sitokin dan meningkatkan sitokin anti-inflamasi melalui aktivasi makrofag. Suplementasi vitamin D juga meningkatkan ekspresi gen yang berhubungan dengan antioksidan (*glutathione reductase* dan *glutamylcysteine ligase modifier subunit*). Peningkatan produksi *glutathione* berfungsi sebagai penghambat aktivitas mikroba dan virus.³⁶ Hal inilah yang menjadikan pertimbangan para peneliti untuk memperkenalkan peranan vitamin D dalam mencegah dan mengobati pasien dengan infeksi SARS-CoV2.

Kadar vitamin D yang adekuat di dalam tubuh dapat mencegah risiko penyakit saluran nafas atas termasuk infeksi virus influenza dan rhinovirus.³⁰ Pada penelitian metanalisis pada 11 uji klinis acak dengan melibatkan 5660 pasien, didapatkan bahwa vitamin D mempunyai efek protektif terhadap infeksi saluran nafas, dan efek ini lebih baik pada pasien yang mendapatkan dosis tunggal harian (OR=0,51) dibandingkan yang mendapatkan vitamin D bolus (OR=0,86, p=0,01).³⁷ Pada orang yang berisiko terinfeksi influenza dan Covid-19 dianjurkan untuk mengkonsumsi vitamin D₃ sebanyak 10.000 IU/hari selama beberapa minggu untuk meningkatkan kadar 25(OH)D, dan dilanjutkan 5.000 IU/hari. Tujuan yang ingin dicapai adalah kadar vitamin 25(OH)D 40–60 ng/mL. Sebagai terapi Covid-19 vitamin D₃ dengan dosis yang lebih tinggi mungkin

diperlukan, tetapi masih diperlukan penelitian (RCT) dengan populasi yang cukup besar untuk membuktikannya.²⁸

Sinar matahari

Penelitian pada 166 negara mendapatkan hasil bahwa peningkatan suhu 1°C akan menurunkan kasus positif harian sebanyak 3,08% dan 1,19% kematian, sedangkan peningkatan kelembaban sebesar 1% akan menurunkan kasus baru sebanyak 0,85% dan kematian 0,51%.³⁸ Tetapi fungsi sinar matahari pada artikel ini terutama bukan membahas tentang epidemiologi ini, melainkan bagaimana fungsi sinar matahari sebagai sumber vitamin D untuk tubuh.

Setiap orang pasti terpapar radiasi ultraviolet (UV) dari matahari, bahan industri komersial dan daur ulang. Emisi dari sinar matahari termasuk cahaya, panas, dan radiasi UV. Paparan sinar matahari memiliki panjang gelombang 100–400 nm dan terbagi menjadi sinar tampak yaitu sinar dengan panjang gelombang >400 nm, sebanyak 52% dari keseluruhan sinar matahari, termasuk didalamnya yaitu sinar infrared, dan sinar tidak tampak yaitu sinar dengan panjang gelombang 100–400 nm, termasuk didalamnya yaitu sinar UVA, UVB, dan UVC. Saat cahaya matahari menembus atmosfer, seluruh radiasi UVC dan 90% UVB terserap oleh lapisan ozon, sedangkan UVA tidak. Oleh sebab itu radiasi UV yang mencapai bumi sebagian besar adalah UVA dengan sebagian kecil komponen UVB.^{5,10} Kadar radiasi UV dipengaruhi oleh beberapa hal diantaranya 10

- Ketinggian matahari; semakin tinggi matahari, maka semakin besar kadar radiasi UV. Kadar radiasi UV ini bervariasi tiap jam per hari, kadar paling tinggi terjadi saat matahari berada pada ketinggian maksimum, sekitar tengah hari pada musim panas.
- Garis lintang; semakin dekat daerah ekuator, kadar radiasi semakin tinggi. Indonesia terletak pada 60LU-110LS-950BT-1410BT, berada pada iklim tropis yang memiliki sinar matahari sepanjang tahun, sebagai penduduk negara tropis, bangsa Indonesia seharusnya tidak kekurangan vitamin D.
- Keberadaan awan; langit tak berawan membuat kadar radiasi UV makin tinggi, bahkan langit berawan pun masih dapat memancarkan radiasi UV 90%.
- Ketinggian daratan; pada dataran yang lebih tinggi, atmosfer lebih tipis sehingga radiasi yang terserap pun lebih sedikit. Setiap peningkatan ketinggian 1000 meter, tingkat radiasi UV meningkat 10% hingga 12%.
- Lapisan ozon; lapisan ozon menyerap sebagian radiasi UV yang akan mencapai permukaan bumi. Level ozon bervariasi sepanjang tahun dan bahkan sepanjang hari.
- Refleksi daratan; radiasi UV dapat dipantulkan atau tersebar ke berbagai arah berdasarkan permukaan

yang berbeda, misalkan salju dapat memantulkan sebesar 80% dari radiasi UV, pasir pantai kering sekitar 15% dan busa laut sekitar 25%.¹⁰

Pajanan sinar matahari merupakan sumber vitamin D yang paling baik dan tidak terdapat kasus intoksikasi vitamin D akibat terpapar sinar matahari berlebihan, karena sekali previtamin D₃ dan vitamin D₃ terbentuk maka akan mengabsorpsi radiasi solar UVB dan mengalami transformasi menjadi beberapa photoproduk secara biologik tidak aktif sehingga tidak akan terjadi intoksikasi vitamin D. Variasi konsentrasi 25(OH)D dipengaruhi oleh musim, dengan konsentrasi lebih tinggi pada musim panas, dan lebih rendah pada musim dingin. Selama musim dingin pada lintang utara, sinar matahari harus melalui jarak yang lebih panjang untuk menembus atmosfer dan sebagian besar sinar UV diserap.²

Negara Indonesia yang kaya matahari sepanjang tahun berada pada 6°LU (Lintang Utara) - 11°LS (Lintang Selatan) dan 95°BT - 141° BT. Individu yang tinggal di dekat ekuator yang terpapar dengan sinar matahari tanpa pelindung sinar matahari memiliki konsentrasi 25 (OH)D di atas 30 ng/mL.^{39,40}

Pada dasarnya absorpsi sinar matahari ke dalam kulit manusia dipengaruhi oleh warna kulit dan pigmen melanin di dalam kulit. Menurut skala Fitzpatrick, warna kulit dibagi menjadi 6, mulai tipe kulit sangat cerah sebagai skala 1, sampai kulit gelap (hitam) dengan skala 6. Pada skala 1, kulit sangat mudah terbakar dan hanya tahan paparan sinar matahari selama 5–10 menit saja, sedangkan pada kulit gelap, lebih jarang terbakar dan tahan dengan paparan sinar matahari bisa lebih dari 40 menit tanpa perlindungan dari kulit dan tabir surya.^{41,42} Selain tipe kulit, absorpsi sinar matahari kedalam kulit manusia dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu:

- Penggunaan tabir surya; penggunaan tabir surya seperti asam p-aminobenzoat menghambat absorpsi spektrum sinar matahari. Penggunaan tabir surya kronik dapat menyebabkan defisiensi vitamin D. Penggunaan tabir surya dengan SPF 8 menurunkan produksi vitamin D kulit hingga 93% dan akan meningkat menjadi 99% bila menggunakan tabir surya dengan SPF 15.^{5,9}
- Bahan pakaian; bahan katun/kapas sulit menyerap sinar matahari dan lebih sedikit sinar matahari yang terserap di kulit dibanding dengan bahan pakaian polyester. Pakaian yang terbuat dari polyester memberikan perlindungan yang rendah terhadap radiasi sinar matahari, sedangkan kapas dan jeans akan memberikan perlindungan yang lebih banyak terhadap sinar matahari.⁴³
- Luas paparan; yang diukur menggunakan MED.^{40,44}

Kulit orang Indonesia yang kebanyakan tergolong tipe kulit skala 4 dan 5, biasanya kulit tidak begitu sensitif terhadap sinar matahari, karena memiliki waktu

perlindungan intrinsik terhadap sinar matahari sekitar 45 menit. Namun, ketika dilindungi oleh bahan tekstil dengan Faktor Perlindungan Ultraviolet (UPF) 20, maka mereka bisa lebih lama berada di bawah sinar matahari, hingga maksimal 900 menit, tanpa berisiko mengalami kerusakan kulit.⁴³

Lama dan luas paparan sinar matahari serta vitamin D yang dihasilkan

Seseorang yang sering menghabiskan waktunya di dalam rumah, wanita yang menggunakan pakaian panjang dan tertutup untuk alasan agama atau budaya, dan orang-orang yang bekerja dengan paparan sinar matahari yang terbatas (di dalam ruangan) tidak mungkin mendapatkan vitamin D yang cukup dari sinar matahari.⁵ Luas dan frekuensi dari penggunaan alas penahan matahari (sunscreen) memiliki peran signifikan dalam kadar radiasi UV yang diterima. Sebuah penelitian menyatakan risiko mengalami defisiensi vitamin D tiga kali lebih tinggi pada orang yang menggunakan pakaian panjang dan tertutup di luar selama musim panas. Seperti yang diketahui, menghindari paparan sinar matahari termasuk faktor risiko defisiensi vitamin D.⁴⁵ Selain itu, sebuah penelitian di Timur Tengah mendapatkan bahwa status vitamin D pada laki-laki secara signifikan lebih tinggi dibandingkan wanita dan ini dipengaruhi cara berpakaian karena wanita menggunakan pakaian tertutup serta berkerudung.⁴⁶

Paparan sinar matahari sebesar satu satuan *Minimal Erythral Dose* (MED) yaitu mulai munculnya kemerahan yang ringan di kulit, sudah dapat meningkatkan konsentrasi vitamin D yang setara dengan suplementasi 10.000–25.000 IU atau setara dengan 250–500 µg oral vitamin D.⁴⁷ Intensitas UVB sinar matahari adalah rendah pada pukul 07.00 pagi, meningkat pada jam-jam berikutnya sampai dengan pukul 11.00; setelah pukul 11.00 intensitas ini relatif stabil dan tinggi sampai dengan pukul 14.00 untuk kemudian menurun, dan pada pukul 16.00 mencapai intensitas yang sama dengan pada pukul 07.00. Penelitian oleh Holick melaporkan bahwa waktu paparan yang dibutuhkan pada intensitas 1 MED/jam adalah $1/4 \times 60$ menit atau sama dengan 15 menit.⁴⁸

Jika intensitas paparan adalah 2 MED/jam, maka lama pemajanan akan lebih singkat. Intensitas ultraviolet puncaknya pada pukul 11.00–13.00 selama 12 MED/jam. Paparan sinar matahari di muka dan lengan selama 25 menit pada pukul 09.00 atau pukul 11.00–13.00 selama 15 menit sudah meningkatkan konsentrasi vitamin D sebesar 2700 IU tiap kali pemaparan. Sebaiknya untuk mencegah defisiensi vitamin D dapat dilakukan dengan terpapar sinar matahari 15–30 menit selama 2–3 kali/minggu.⁴³

Seseorang yang terpapar sinar matahari pada $1/4$ permukaan tubuhnya yaitu pada wajah, lengan, tangan, kaki selama 20–30 menit mempunyai $1/4$ MED

yang setara dengan 1000–2000 IU vitamin D oral.^{40,47} Sebuah penelitian menunjukkan bahwa pada wanita berkerudung yang memakai cadar memiliki risiko 2,5 kali mengalami defisiensi vitamin D dibandingkan wanita Eropa.⁴³ Penelitian pada 21 wanita dewasa di Bogor Indonesia dengan pemberian paparan sinar matahari pada wajah dan lengan 3 x /minggu jam 09.00–09.30 selama 12 minggu, meningkatkan serum 25(OH)D 2,5 ng/ml.⁴⁰

Cannell dkk menyarankan paparan sinar matahari selama 15 menit di musim panas pada siang hari 1–2 kali seminggu untuk mempertahankan level 25 (OH) D dalam kisaran normal, namun tetap diperlukan perawatan khusus untuk menghindari sengatan matahari, yang dapat bersifat ganas.⁴⁹ Sedangkan penelitian lain merekomendasikan bahwa pencegahan defisiensi vitamin D pada usia 19–50 tahun dilakukan dengan mengkonsumsi suplemen vitamin D dalam bentuk aktif sedikitnya 600 IU/hari sehingga dapat mencegah penyakit tulang dan fungsi otot, tetapi untuk meningkatkan serum 25(OH)D hingga di atas 30 ng/mL direkomendasikan untuk mengonsumsi suplemen vitamin D 1500–2000 IU/hari.^{11,14}

Beberapa penelitian pada bayi dan anak mendapatkan hasil yaitu serum 25(OH)D bayi secara signifikan terkait dengan paparan UV dan serum 25(OH)D ibu. Mereka juga menyimpulkan bahwa seorang bayi yang mengenakan popok dan berpakaian tetapi tanpa topi akan membutuhkan 30 menit paparan di luar ruangan atau 2 jam seminggu untuk meningkatkan serum 25 (OH)D ke tingkat di atas 11 ng/mL (skor paparan UV 2.0).⁴⁴ Sedangkan penelitian oleh Pratiwi di Semarang pada 109 bayi usia 7–12 bulan mendapatkan bahwa paparan sinar matahari 3 x/minggu @ 5 menit pada jam 10.00–14.00 (50% *body surface area*) selama 2 bulan, akan meningkatkan kadar serum 25(OH)D 8,9 ng/ml pada kelompok intervensi.⁵⁰

Efek samping paparan sinar matahari

Paparan sinar UV dalam jumlah kecil menguntungkan bagi masyarakat dan sangat penting dalam produksi vitamin D. Namun paparan radiasi UV yang berkepanjangan dapat menyebabkan efek samping yang bersifat akut dan kronik, antara lain kemerahan pada kulit yang akan menyebabkan degeneratif seluler, munculnya *nevi* dan *lentigine* serta penuaan karena hilangnya elastisitas kulit.⁵¹ Risiko yang lain adalah timbulnya katarak yang diakibatkan perubahan kimia dan fisik pada protein dan sel epitel lensa akibat UVB dengan panjang gelombang 300–400 nm.¹⁰ Selain itu paparan sinar UV dapat menimbulkan terjadinya kerusakan fotokimia pada DNA dari sel-sel yang berada di dalam tubuh. Hal ini akan memicu terbentuknya kanker, terutama kanker kulit.¹⁰

Oleh karenanya WHO dalam buku *Global Solar UV Index* (UVI) mendeskripsikan kadar radiasi UV matahari

di permukaan bumi sebagai ukuran intensitas radiasi UV, dan ini relevan dengan efek pada kulit manusia. Pada UVI 1 dan 2, seseorang tidak memerlukan proteksi ketika berada di bawah paparan sinar matahari, UVI 3–7 penggunaan proteksi seperti baju, topi dan sunscreen dianjurkan, dan UVI 8–11 diwajibkan memakai alat proteksi diri dari sinar matahari. Bagaimanapun pada buku tersebut tidak disebutkan tentang rekomendasi waktu berjemur yang baik, karena masyarakat cenderung menginterpretasikan waktu berjemur sebagai waktu yang aman terhadap paparan sinar matahari meski tanpa proteksi. Adanya UVI tidak menyiratkan bahwa paparan lama terhadap UV diperkenankan, karena paparan radiasi UV kumulatif memegang peran penting dalam kejadian kanker kulit, memicu kerusakan pada mata dan sistem kekebalan.¹⁰

SIMPULAN

Vitamin D meningkatkan kekebalan alami seluler terutama dengan cara menginduksi peptida antimikroba, yang meliputi *cathelicidin*, LL-37, 1,25-dihidroxyvitamin D dan *defensins*. Selain itu vitamin D akan meningkatkan sekresi hidrogen peroksida pada sel monosit. Pemberian vitamin D dosis tinggi sebanyak 10.000 IU/hari selama beberapa minggu dilanjutkan 5000 IU/hari bermanfaat untuk mencegah COVID-19, walaupun hasilnya masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Absorpsi sinar matahari ke dalam tubuh manusia dipengaruhi oleh warna kulit, penggunaan bahan pakaian dan tabir surya, dan luas pajanan. Paparan sinar matahari sebesar satu *Minimal Erythral Dose* (MED) pada orang dewasa dapat meningkatkan konsentrasi vitamin D setara dengan suplementasi 10.000–25.000 IU. Penelitian pada bayi yang diberi paparan 3 kali seminggu @ 5 menit pada jam 10.00–14.00, dengan paparan 50% area tubuh selama 2 bulan, mendapatkan kenaikan 25(OH)D sebesar 8,9 ng/mL. Vitamin D yang diaktifkan oleh paparan sinar matahari sangat bermanfaat sebagai proteksi berbagai penyakit termasuk juga pada COVID-19, walaupun efektivitasnya masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Amrein K, Scherkl M, Hoffmann M, Neuwersch-Sommeregger S, Köstenberger M, Berisha AT, *et al.* Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr.* 2020. Diunduh dari <https://www.nature.com/articles/s41430-020-0558-y.pdf>
2. Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, Agakov F, Tenesa A, Walker M, *et al.* Diet, environmental factors, and lifestyle underlie the high prevalence of vitamin D deficiency in healthy adults in Scotland, and supplementation reduces the proportion that are severely deficient. *J Nutr.* 2011;141(8):1535–42.
3. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan, *et al.* Coronavirus Diseases 2019 : Tinjauan literatur terkini. *Jurnal Penyakit Dalam*

- Indonesia.2020;7(1):45–67.
4. Agier J, Efenberger M, Brzenzińska-Blaszczyk E. Cathelicidin impact on inflammatory cells. *Centr Eur J Immunol* 2015; 40 (2): 225–35
 5. Rimahardika R, Subagio HW, Wijayanti H. Asupan vitamin D dan paparan sinar matahari pada orang yang bekerja di dalam ruangan dan di luar ruangan. *Journal of Nutrition College*. 2017; 6(4):333–42. Diunduh dari : <https://doi.org/10.14710/jnc.v6i4.18785>
 6. Adam JM. Dislipidemia. Dalam : Aru W, Bambang S, Idrus A, Marcellus S, Siti S, eds. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi ke-5. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2009:h.541–42.
 7. Akhtar S. Vitamin D Status of South Asian Populations- Risks and Opportunities. In: *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Taylor & Francis; 2015:p.37–41. doi:10.1080/10408398.2013.807419
 8. Holick M, Chen T. Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1080S–6S.
 9. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin J, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(6):1165–8.
 10. World Health Organization. Global Solar UV Index. (Sloss P, ed.). Geneva, Switzerland: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data; 2002.
 11. Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, Gordon C, Hanley D, Heaney R. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D Clin, deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–30. doi:10.1210/jc.2011-0385
 12. Rolfes S, Pinna K, Whitney E. Vitamin D. In: *Understanding Normal and Clinical Nutritional*. 8th ed. ; Belmont, CA USA : Wadsworth; 2009 :p.369–96. Diunduh dari <https://razanmut.files.wordpress.com/2017/05/understanding-normal-and-clinical-nutrition-8th-edgnv64.pdf>
 13. Nimitphong H, Hollick MF. Vitamin D status and sun exposure in Southeast Asia *Dermato-Endocrinology*. 2013; 5(1):34–7.
 14. Ross A, Manson J, Abrams S, Aloia J, Brannon P, Clinton S. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D Clinical, the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53–8.
 15. Hocaoglu-Emre F, Sanbal D, Oguz O. Vitamin D deficiency and insufficiency according to the current criteria for children: Vitamin D status of elementary school children in Turkey. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2019;11(2):181–8.
 16. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: When to test and how to treat. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(8):752–8.
 17. Gordon C, DePeter K, Feldman H, Grace E, Emans S. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:531–7.
 18. Ahn J, Peters U, D Albanes, Purdue M, Abnet C, Chatterjee N. Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: A nested casecontrol study. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:796–804.
 19. Anderson LN, Cotterchio M, Vieth R, Knight JA. Vitamin D and calcium intakes and breast cancer risk in pre- and postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(6):1699–707.
 20. Wang T, Pencina M, Booth S, Jacques P, Ingelsson E, Lanier K. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117:503–511.
 21. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, Bischoff-Ferrari HA, Tworoger SS, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*. 2007;49(5):1063–9.
 22. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens*. 2007;20:713–719.
 23. Hintzpeter B, Mensink G, Thierfelder W, Muller M, Scheidt-Nave C. Vitamin D status and health correlates among German adults. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62:1079–89.
 24. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber T. Vitamin D status and arterial hypertension: A systematic review. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:621–30.
 25. Liebman B. From sun and sea: New study puts vitamin D and omega-3s to the test. *Nutr Action Heal*. 2009;37. Diunduh dari <https://www.questia.com/magazine/1G1-211235612/from-sun-sea-new-study-puts-vitamin-d-omega-3s>
 26. Munger K, Levin L, Hollis B, Howard N, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006;296:2832–8.
 27. Hansdottr S, Monick MM. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases. *Vitam Horm*. 2011 ; 86: 21737. doi:10.1016/B978-0-12-386960-9.00009-5.
 28. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 2020,12,988; doi:10.3390/nu12040988.
 29. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune system working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*. 2020, 12, 236; doi:10.3390/nu12010236
 30. Schwalfenberg GK. A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency. *Mol Nutr Food Res*. 2011; 55:96–108.
 31. Cui C, Xu P, Li G, et al. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: role of renin-angiotensin system. *Redox Biol* 2019;26:101295. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101295>
 32. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clinical and Experimental Research*. Published online 06 May 2020. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>
 33. Abu-Amer Y, Bar-Shavit Z. Impaired bone marrow-derived macrophage differentiation in vitamin D deficiency. *Cell Immunol*. 1993;151:356–68.
 34. Daneshkhan A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Roy HK, Backman V. The possible role of vitamin D in suppressing cytokine storm and associated mortality in Covid-19 patients. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578>. this version posted May 18, 2020. Diunduh dari <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20058578v4>
 35. Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
 36. Jain SK, Parsanathan R, Achari AE, Kanikarla-Marie P, Bocchini Jr JA. Glutathione stimulates vitamin d regulatory and glucose-metabolism genes, lowers oxidative stress and inflammation, and increases 25-hydroxy-vitamin D levels in blood: A novel approach to treat 25-hydroxyvitamin D deficiency. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2018;29(17). DOI: 10.1089/ars.2017.7462 Diunduh dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6208166/pdf/ars.2017.7462.pdf>
 37. Bergman P, Lindh AU, Bjorkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLOS ONE*. 2013; 8(6): e65835. Diunduh dari <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3686844/>
 38. Wu Y, Jing W, Liu J, Ma Q, Yuan J, Wang Y, et al. Effects of

- temperature and humidity on the daily new cases and new deaths of COVID-19 in 166 countries. *Sci Total Environ.* 2020;729:139051. Diunduh dari <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969720325687>
39. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HBD. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. In : Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Diunduh dari <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21796828/>
40. Yosephin B, Khomsan A, Briawan D, Rimbawan. Peranan ultraviolet B sinar matahari terhadap status vitamin D dan tekanan darah pada wanita usia subur. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional.* 2014;8(6):256–60.
41. Fitzpatrick TB *et al.* Human melanin pigmentation: Role in pathogenesis of cutaneous melanoma. In: Zeise L, Chedekel M, Fitzpatrick T, eds. *Melanin: Its Role in Human Photoprotection.* Overland Park :Valdenmar Publishing Company; 1995:p.177–82.
42. He SY, McCulloch CE, Boscardin J, Chren MM, Linos E, Arron ST. Self-reported pigmentary phenotypes and race are significant but incomplete predictors of Fitzpatrick skin phototype in an ethnically diverse population. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(4):731–7. doi:10.1016/j.jaad.2014.05.023.
43. Tsiaras W, Weinstock M. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol.* 2011;91:115–24. doi:10.2340/00015555-0980
44. Specker B, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang D. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr.* 1985;107(3):372–6.
45. Nakamura K, Nashimoto M, Okuda Y, Ota T, Yamamoto M. Fish as a major source of vitamin D in the Japanese diet. *Nutrition.* 2012;18(5):415–6.
46. Pearce S, Cheetham T. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010;340:b5664 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b5664>
47. Lo C, Paris P, Clemens T, Nolan J, Holick M. Vitamin D absorption syndromes, in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption. *Am J Clin Nutr.* 2001;42:644–9.
48. Holick M. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003;88:296–307.
49. Cannell JJ, Hollis BW, Zasloff M, Heaney RP. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(1):107–18.
50. Pratiwi R. Pengaruh paparan sinar matahari terhadap kadar vitamin D pada bayi usia 7–12 bulan. [Thesis]. Jakarta : Program Pendidikan Dokter Sub Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2019
51. Isfardiyana SH, Safitri SR. Pentingnya melindungi kulit dari sinar ultraviolet dan cara melindungi kulit dengan sunblock buatan sendiri. *Jurnal Inovasi Kewirausahaan.* 2014;3(2):126–33.



Review Article

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) pada Wanita Hamil dan Bayi: Sebuah Tinjauan Literatur

Martina Kurnia Rohmah¹, Arif Rahman Nurdianto²

¹STIKES Rumah Sakit Anwar Medika Sidoarjo

²Puskesmas Trosobo, Sidoarjo

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.476>

Diajukan: 28 Juli 2020

Diterima: 24 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:

STIKES Rumah Sakit Anwar Medika
Sidoarjo

Korespondensi Penulis:

Martina Kurnia Rohmah
Jl. Parengan, Semawut, Balongbendo,
Sidoarjo, Jawa Timur 61262,
Indonesia

E-mail:

martina.kurniarohmah@gmail.com

Latar belakang : Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) merupakan gangguan saluran pernapasan akut yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 dan telah menjadi pandemi di seluruh dunia. COVID-19 telah menjangkit seluruh penduduk dunia tidak terkecuali wanita hamil. Kerentanan wanita hamil terhadap infeksi menjadi latar belakang perlunya studi tentang pengaruh COVID-19 baik pada ibu, janin, maupun bayi yang dilahirkan. Studi ini bertujuan untuk mengetahui gambaran kasus COVID-19 pada ibu hamil, potensi transmisi vertikal, ada tidaknya asam nukleat SARS-CoV-2 pada ASI, pengaruh COVID-19 pada perkembangan janin, serta pengobatan ibu hamil dengan COVID-19.

Metode : Studi ini mengulas dan membandingkan sumber dari artikel penelitian, laporan kasus, dan *review* dari jurnal internasional bereputasi.

Hasil : Sebagian besar kasus COVID-19 yang ditemukan pada wanita hamil adalah tergolong kasus ringan, adanya transmisi vertikal yang rendah dibuktikan dari hasil tes sampel ibu dan bayi, minimnya kasus *spontaneous abortus*, kelahiran bayi prematur, kematian bayi, serta gangguan perkembangan. ASI dari ibu hamil positif COVID-19 juga cukup aman diberikan pada bayi dikarenakan kasus positif asam nukleat SARS-CoV-2 sangat minim ditemukan.

Simpulan : Berdasarkan studi yang komprehensif, COVID-19 pada ibu hamil sejauh ini masih cukup terkendali. Namun demikian perlu adanya tes yang menyeluruh sebab setiap individu memiliki kondisi yang berbeda satu dengan lainnya.

Kata kunci : COVID-19, janin, kehamilan, SARS-CoV-2, transmisi

Corona virus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women and infants: A literature review

Abstract

Background : Corona Virus 2019 (COVID-19) is an acute respiratory tract caused by the SARS-CoV-2 virus and has become a pandemic worldwide. COVID-19 has gathered the entire world population including pregnant women. The vulnerability of pregnant women to infections is become the background was to know the effect of COVID-19 both on the mother, fetus, and baby born. This study aims to determine the description of COVID-19 cases in pregnant women, the potential for vertical transmission, the presence or absence of nucleic acid SARS-CoV-2 in breast milk, the effect of COVID-19 on fetal development, and the treatment of pregnant women with COVID-19.

Methods : This study attempts to review and compare sources from research articles, case reports, and reviews from reputable international journals.

Results : Most cases of COVID-19 found in pregnant women are classified as mild cases, the presence of low vertical transmission is evidenced from the results of mother and baby sample tests, the lack of cases of spontaneous abortion, premature baby births, infant deaths, and developmental disorders. Breastfeeding from COVID-19 positive pregnant women is also quite safe given to infants because positive cases of SARS-CoV-2 nucleic acid are very low.

Conclusion : Based on a comprehensive study, COVID-19 in pregnant women so far is still quite under control. However, there needs to be a thorough test because each individual has different conditions from one another.

Keywords : COVID-19, fetus, pregnancy, SARS-CoV-2, transmission

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan gangguan pada saluran pernapasan akut yang disebabkan oleh *Virus Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang terjadi pertama kali di Wuhan, Provinsi Hubei, Tiongkok pada Desember 2019 dan menyebar dengan cepat di seluruh dunia. Kasus infeksi ini pertama kali berasal dari sebuah Pasar yang menjual berbagai seafood dan hewar liar di kota tersebut. Berdasarkan analisis sampel *Swab* oleh *Chines Centre for Disease Control and Prevention* (CCDC) diketahui terdapat sekuens *genome* SARS-CoV-2 pada subjek penderita dan juga kelelawar yang dicurigai sebagai *hospes revoir*. Hingga saat ini, SARS-CoV-2 dapat tertransmisi dari manusia ke manusia.¹

Badan kesehatan dunia, WHO, mengumumkan COVID-19 sebagai wabah pandemi pada tanggal 30 Januari 2020. Hal ini disebabkan karena begitu cepatnya perkembangan kasus COVID-19 dalam 2 minggu dan telah menyebar di seluruh dunia.² Data menyebutkan bahwa terdapat 7.734 kasus yang telah terkonfirmasi di Cina pada hari itu. Pada tanggal 30 Maret 2020, WHO mengkonfirmasi terdapat 632.146 kasus dengan 30.105 kasus kematian di 203 Negara di seluruh dunia.³ Kementerian Kesehatan Republik Indonesia menyebutkan bahwa terdapat total 1.285 terkonfirmasi positif dengan 114 kematian pada hari itu.⁴

Sebanyak 80% infeksi COVID-19 tergolong asimtomatis maupun dengan gejala ringan (*mild*), 15% sedang (*severe*) yang membutuhkan oksigen, dan 5% berat yang membutuhkan ventilator (WHO, 2020). Gejala COVID-19 muncul setelah masa inkubasi (1-5 hari) yaitu masa dimana virus SARS-CoV-2 masuk

dan menginfeksi saluran pernapasan pasien. Gejala COVID-19 dapat terjadi pada hari ke 7 hingga ke 14 tergantung dari status sistem imun seseorang. Gejala klinis COVID-19 yang sering muncul yaitu panas tinggi (>37.5°C), bersin, sesak napas, dan batuk kering. Manifestasi klinis lain yang mungkin muncul pada pasien diantaranya diare, limfopenia, dan kerusakan paru-paru yang ditunjukkan dari pemeriksaan foto toraks.⁵

Wanita hamil merupakan kelompok yang rentan mengalami gangguan kesehatan khususnya penyakit infeksi dikarenakan adanya perubahan fisiologi tubuh dan mekanisme respon imun di dalam tubuhnya.⁶ Selain itu juga terdapat perubahan imunitas tubuh dari arah Th1 ke arah Th2.⁷ Berdasarkan data kasus wanita terkonfirmasi positif di Amerika Serikat pada Agustus 2020 sejumlah 15.735 jiwa (0,3% dari total kasus terkonfirmasi positif).⁸ Menurut data Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI) Jakarta, 13,7% perempuan hamil lebih mudah terinfeksi Covid-19, dibandingkan mereka yang tidak hamil.⁹

Studi ini dilakukan untuk mempelajari kasus wanita hamil, ada tidaknya kemungkinan transmisi pada janin serta kondisi pasca melahirkan sebab proses kelahiran merupakan proses yang sangat menentukan keselamatan ibu dan bayi. Melalui studi ini juga akan dibahas adanya gangguan perkembangan janin ataupun cacat lahir akibat adanya COVID-19 serta pengaruh COVID-19 pada saat menyusui. Adanya upaya perawatan yang maksimal sangat dibutuhkan untuk menjamin kesehatan dan keselamatan ibu dan bayi.

Kasus COVID-19 pada Wanita Hamil

Dari tempat ditemukannya kasus pertama COVID-19 di Wuhan-Tiongkok, *National Health*

Commission of China mengidentifikasi sebanyak 118 wanita hamil dengan COVID-19 dari 50 Rumah Sakit di seluruh kota Wuhan dari 8 Desember 2019 hingga 20 Maret 2020. Berdasarkan *Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment*, dari 118 kasus COVID-19 yang ditemukan, terdapat 84 (71%) wanita hamil dengan hasil tes PCR menunjukkan positif SARS-CoV-2 dan 34 (29%) orang sisanya menunjukkan gambaran infiltrat pada paru berdasarkan CT scan. Dari data tersebut menunjukkan bahwa jumlah wanita hamil dengan COVID-19 ini menyumbang 0,24% angka kasus COVID-19 pada saat itu. Sebanyak 75 (64%) wanita hamil dengan COVID-19 berada pada trimester ketiga. Dari 118 kasus, sebanyak 112 menunjukkan gejala (*symptomatic*) dan 6 sisanya adalah asimtomatis. Gejala yang paling banyak dirasakan antara lain demam tinggi (75%), batuk (73%), nyeri dada (18%), kelelahan (17%), sesak napas (7%), diare (7%), dan sakit kepala (5%). Berdasarkan tanda klinis juga menyebutkan sebanyak 44% pasien menderita limfopenia dan berdasarkan CT scan menunjukkan terdapat 79% menunjukkan adanya *multiple patchy nodular opacities bilaterally* dan *ground glass opacity* pada paru-paru. Meskipun terdapat banyak penderitanya, tidak ada kematian ibu hamil yang dilaporkan pada saat itu. Dari 118 kasus, 92% merupakan kasus ringan dan 8% sedang dengan 1 orang mendapatkan perawatan dengan ventilator. Berdasarkan ini dilaporkan sebanyak 68 pasien melahirkan (93%) dengan operasi Caesar), 3 kasus abortus, 2 kehamilan ektopik, 14 kelahiran prematur, dan 0 kasus asfiksia pada bayi.¹⁰

Rendahnya kasus abortus pada data awal COVID-19 di Wuhan sejalan dengan kasus yang ditemukan pada 116 kasus wanita hamil dari 25 sampel Rumah Sakit di Cina antara 20 Januari 2020 hingga 24 Maret 2020. Berdasarkan hasil penelitian tersebut diketahui bahwa dari 116 kasus, terdapat 8 kasus Pneumonia sedang (trimester I, II, dan III) dengan tanpa kematian. Hanya 1 dari 8 kasus pneumonia sedang mengalami keguguran (*spontaneous abortion*). Dari 99 pasien yang melahirkan, 6 diantaranya mengalami kelahiran prematur. Berdasarkan uji PCR pada 100 neonatus, 86 diantaranya menunjukkan hasil negatif COVID-19. Setelah dilakukan uji sampel cairan *amniotik* dan *cord blood* pada 10 neonatus didapatkan seluruh sampel menunjukkan hasil yang negatif.¹¹ Kasus bayi lahir prematur dan kematian bayi terjadi pada pasien wanita hamil dengan obesitas, diabetes, hipertensi dan asma. Berdasarkan kasus ini diketahui bahwa kelahiran bayi prematur dan kematian bayi pada wanita hamil dengan COVID-19 dapat terjadi karena adanya faktor lain seperti obesitas dan penyakit penyerta.¹²

Uji hematologi menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar limfosit dan monosit, total sel darah putih, peningkatan jumlah trombosit, dan peningkatan Hb. Uji biokimia menunjukkan bahwa terjadi penurunan

kadar Alanin Aminotransferase (ALT) dan Aspartat aminotransferase (AST), peningkatan laktat dehidrogenase, penurunan kreatinin, fibrinogen dan D-Dimer. Meskipun terjadi penurunan *S-reactive protein*, namun terjadi peningkatan serum ferritin.¹³

Pada umumnya, adanya perubahan fisiologis dan mekanis pada saat kehamilan dapat meningkatkan kerentanan seseorang terhadap infeksi karena pada kehamilan terdapat perubahan sistem kardiorespiratorik seperti peningkatan diafragma sehingga *total lung capacity* juga berkurang. Hal ini dapat mendorong terjadinya gagal napas pada ibu hamil. Ibu hamil pada umumnya mengalami perubahan fisiologi yang memicu perubahan respon imun dari respon Th1 ke arah respon Th2.¹⁴ Th2 merupakan sel limfosit yang memproduksi sitokin anti inflamasi seperti IL-4, IL-10, IL-13, dan TGFβ.¹⁵ Hal tersebut menyebabkan, ibu hamil lebih rentan untuk terinfeksi termasuk terinfeksi SARS-CoV-2. Pada ibu hamil yang telah mengalami infeksi SARS-CoV-2, terjadi peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi yaitu IL-6, IL-12, IL-1β, dan IFNγ yang menyebabkan kerusakan paru-paru. Adanya perubahan hormonal yang mengubah kondisi fisiologi dan sistem imun menjadi Th2 yang lebih dominan, menyebabkan ekspresi sitokin anti inflamasi dapat mengimbangi ekspresi sitokin proinflamasi,¹⁶ seperti IL-6 yang menyebabkan keparahan dan kematian pada pasien COVID-19. Hal ini menyebabkan tingkat keparahan COVID-19 pada ibu hamil lebih rendah dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil.¹⁷

Meski sebagian besar data multisenter menyebutkan bahwa sebagian besar kasus COVID-19 pada ibu hamil ringan dan sedang, pada kondisi sedang dan kritis dapat menyebabkan ibu hamil dapat masuk ruang ICU dan mengalami kematian. Dari 13 pasien kritis COVID-19 yang masuk ruang ICU dengan ventilator di 10 Rumah Sakit di New York, 2 (15%) diantaranya mengalami kematian dan 11 sisanya (85%) dapat keluar dari ruang ICU. Adapun sebagian besar pasien merupakan etnis Hispanic.¹⁸ Namun sejauh ini, belum ada studi yang menghubungkan antara perbedaan etnik dengan tingkat keparahan COVID-19.

Wanita hamil yang terpapar SARS-CoV-2 dapat terjadi baik pada trimester pertama, kedua, maupun ketiga. Pada tahap awal kehamilan, infeksi SARS-CoV-2 mungkin berpotensi dapat mempengaruhi organogenesis dan perkembangan janin, walaupun sejauh ini transmisi SARS-CoV-2 secara vertikal dari ibu kepada janin belum terbukti. Hal yang pasti bahwasannya semakin dini terjadinya kasus infeksi, maka risiko abortus semakin besar sebab kondisi ibu yang menurun dapat mempengaruhi aliran nutrisi dan oksigen melalui plasenta pada perkembangan janin.¹⁹

Kondisi ibu hamil sangat beragam dan sangat menentukan kondisi ibu dan janin selama masa kehamilan dan *post-partum*. Gejala yang timbul pada

setiap wanita bisa sangat berbeda tergantung dari banyak hal, salah satunya kondisi obesitas dan adanya penyakit penyerta. Obesitas pada wanita hamil dengan COVID-19 berpotensi menyebabkan emboli paru (*pulmonary embolism*). Hal ini disebabkan karena kondisi obesitas sangat berkaitan erat dengan aktivasi protrombotik yang memicu terjadinya pembekuan pada pembuluh darah yang menyebabkan risiko terjadinya emboli paru. Selain obesitas, emboli paru juga dapat terjadi jika pasien telah mengalami infeksi pada paru-paru sebelumnya misalkan karena adanya infeksi bakteri seperti *Streptococcus aureus* yang menyebabkan pneumonia. Terjadinya emboli paru pada ibu hamil menyebabkan oksigen saturasi mengalami penurunan ($\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$) dan laju napas hingga 30 kali per menit (*tachypnea*).¹³

Transmisi Vertikal SARS-CoV-2 dari Ibu ke Janin

Transmisi atau penularan COVID-19 secara vertikal mungkin dapat terjadi dari ibu ke janin. Perlu adanya studi kasus dan penelitian yang memadai untuk membuktikan ada tidaknya transmisi vertikal COVID-19 tersebut. Berdasarkan penelitian yang dilakukan di 50 Rumah Sakit di Kota Wuhan menyebutkan, dari 55 kasus kehamilan terinfeksi COVID-19, 46 neonatus yang terlahir tidak menunjukkan adanya transmisi virus SARS-CoV-2 secara vertikal dari ibu ke janinnya.²⁰ Hal ini dibuktikan dengan hasil pemeriksaan cairan amniotik, *cord blood*, ASI, dan hasil swab tenggorokan bayi yang baru lahir yang negatif. Penelitian lain juga menyebutkan bahwa transmisi COVID-19 secara vertikal terbukti tidak terjadi. Hal ini ditunjukkan baik dari hasil laboratorium pada sampel Ibu dan juga sampel neonatus. Pada hari pertama kelahiran, dilakukan pengujian terhadap cairan amnion, *secret vagina*, *cord blood*, plasenta, serum, dan swab anal. Adapun hasil yang didapat, semua sampel tidak ditemukan adanya SARS-CoV-2. Sedangkan hasil pengamatan yang dilakukan pada neonatus sejak hari pertama kelahiran hingga hari ke-14 juga menunjukkan hasil negatif COVID-19 pada sampel swab tenggorokan dan anal, serum, dan urin.²¹

Transmisi vertikal COVID-19 mungkin dapat terjadi namun kasusnya sangat jarang. Dari 179 kelahiran bayi dengan ibu yang terkonfirmasi positif, hanya ditemukan 8 kasus yang dicurigai adanya transmisi vertikal yaitu 5 kasus positif dari hasil RT-PCR SARS-CoV-2 dan 3 kasus dengan IgM reaktif.²² Ada transmisi vertikal juga dapat didukung oleh adanya infeksi pada plasenta Ibu, namun sampai saat ini kasusnya masih sangat jarang.²³

Berdasarkan studi profiling ekspresi *Single-Cell RNA Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2)* pada *Human Maternal-Fetal Interface* (plasenta) ditemukan adanya ekspresi ACE2 yang sangat rendah. Data diperoleh melalui analisis bioinformatik dengan

menggunakan *single cell RNA sequencing database* dari *Array Express* (E-MTAB-6678).²⁴ Hasil penelitian ini mendukung fakta bahwa transmisi vertikal mungkin dapat terjadi dari ibu ke janin dengan kasus yang sangat rendah dikarenakan ekspresi ACE2 pada plasenta ditemukan sangat rendah.

Persalinan pada Wanita dengan COVID-19

Persalinan merupakan tahapan yang penting bagi ibu dan bayi. Setelah perdebatan mengenai ada tidaknya transmisi vertikal, penularan melalui persalinan baik normal (*vaginal delivery*) maupun *Sectio Caesarea* (SC) juga menjadi pertanyaan. Berdasarkan studi kasus menyebutkan bahwa bayi yang dilahirkan secara normal dari ibu yang terinfeksi COVID-19 menunjukkan hasil yang negatif pada tes swabnya. Suatu tindakan persalinan yang baik dapat mencegah terjadinya paparan virus SARS-CoV-2 dari Ibu ke bayi maupun petugas medis.²⁵

Jika dibandingkan antara persalinan ibu hamil normal dengan COVID-19, risiko gagal napas pada wanita hamil dengan COVID-19 lebih berat dibandingkan dengan kondisi normal. Pada ibu hamil dengan COVID-19 diupayakan agar kadar oksigen ibu normal ($\text{PaO}_2 > 70 \text{ mmHg}$ atau sebanding dengan oksigen saturasi $> 95\%$). Selain itu faktor iatrogenik seperti kesalahan diagnosis, komplikasi, dan kekeliruan tenaga medis diminimalisir.¹⁹

Pengaruh COVID-19 pada Perkembangan Bayi

Pada infeksi COVID-19 di usia kelahiran *late pregnant* menunjukkan tidak satupun bayi lahir terkonfirmasi positif dari 7 kelahiran yang terjadi berdasarkan tes RT-PCR. Dari keseluruhan bayi tidak ada yang mengalami asfiksia. Rata-rata berat lahir bayi yang dilaporkan yaitu $2096 \pm 660 \text{ g}$ diantaranya terdapat 2 bayi prematur yang mengalami gejala mendengkur sedang (*mild grunting*) namun mereda dengan bantuan *non-invasive continuous positive airway pressure (nCPAP) ventilation*. Berdasarkan pengamatan X-ray dada ditemukan bahwa 2 kasus bayi premature tersebut mengalami *neonatal respiratory distress syndrome* (NRDS).²⁶

COVID-19 pada trimester ketiga terbukti tidak menimbulkan respon imunitas seluler maupun humoral pada fetus, serta tidak ada aktivitas diferensiasi limfosit yang berlebihan. Tidak satupun dari 51 bayi yang terlahir dari ibu dengan COVID-19 yang menunjukkan gejala seperti demam maupun gangguan pernapasan. Berdasarkan analisis ekspresi sel limfosit diketahui bahwa kadar limfosit secara umum normal yaitu pada CD3, CD4, CD8 dan CD19. Sedangkan pada CD16-CD56 terdapat sedikit penurunan kadar. Hanya ada 1 dari 51 (1,96%) bayi yang mengalami peningkatan sitokin IL-6 yang ekstrim dan ditemukan adanya enterokolitis selama

3 minggu awal paska kelahiran. Namun demikian, 50 dari 51 bayi (98,04%) tidak ditemukan adanya gejala abnormal.²⁷

Pengaruh COVID-19 pada terhadap perkembangan janin selama kehamilan belum banyak diketahui. Sebuah korespondensi menyebutkan bahwa terdapat potensi COVID-19 saat kehamilan dapat memicu terjadinya gangguan perkembangan syaraf (*neurodevelopmental disorder*).²⁸ Hal ini mungkin terjadi sebab COVID-19 dapat mempengaruhi sistem imun dari ibu yang memungkinkan terjadinya perubahan epigenetik pada DNA janin.²⁹ Selain dapat menimbulkan epigenetik, peningkatan kadar sitokin sebagai aktivitas sistem imun dapat memicu terjadinya *Autism Spectrum Disorder* (ASD) dan *Schizophrenia*.³⁰ Peningkatan IL-6 pada ibu hamil juga dapat menimbulkan perubahan struktur otak, gangguan fungsi otak seperti gangguan fungsi memori, serta gangguan neuro psikiatrik.³¹ Namun sejauh ini, belum ada kasus klinis yang menunjukkan adanya gangguan perkembangan syaraf otak pada janin yang terjadi karena adanya COVID-19 pada ibu hamil.

COVID-19 pada Ibu Menyusui

ASI merupakan nutrisi penting bagi kehidupan pertama bayi. Pada kasus kelahiran dengan ibu yang positif COVID-19, inisiasi dini untuk memberikan ASI sangat berbahaya untuk dilakukan. Jika memungkinkan, ASI tidak diberikan langsung namun dengan *npumping*. Namun pertanyaannya adalah, apakah di dalam Air Susu Ibu (ASI) ditemukan asam nukleat virus SARS-CoV-2. Jika di dalam ASI terdapat material genetik virus SARS-CoV-2, hal ini tentu akan menjadi media penularan COVID-19.

Berdasarkan berbagai studi yang telah dilakukan pada berbagai penelitian, diketahui bahwa tidak ditemukan asam nukleat SARS-CoV-2 pada sampel ASI ibu terkonfirmasi positif COVID-19. Sejak hari pertama kelahiran sampai hari ke-14, tidak ditemukan adanya asam nukleat virus SARS-CoV-2 pada sampel ASI dari ibu terkonfirmasi positif.²¹ Begitu juga dengan penelitian lain menyebutkan bahwa tidak ditemukan adanya materi genetik virus SARS-CoV-2 pada sampel ASI dari ibu yang terkonfirmasi positif COVID-19.²⁰ Pada penelitian lain telah dilakukan uji asam nukleat virus SARS-CoV-2 antara tanggal 1 Februari sejak persalinan 5 orang pasien hamil positif COVID-19 hingga 20 Februari 2020. Dilakukan sebanyak 3 kali tes yaitu pada tanggal 4, 5 dan 20 Februari 2020. Dari ketiga tes tersebut, 4 dari 5 sampel ASI menunjukkan hasil negatif.³²

Perawatan Wanita Hamil dengan COVID-19

Berdasarkan studi yang dilakukan pada 13 pasien wanita hamil terkonfirmasi positif COVID-19 di 10 Rumah Sakit

di New York mendapatkan obat anti virus yaitu *hydrochloroquine* sebanyak 11 orang (85%) dan Remdesivir sebanyak 3 orang (23%). Pada pasien dengan gejala pneumonia juga mendapatkan antibiotik sebanyak 12 orang (92%). Seluruh pasien mendapatkan antikoagulan profilaksis dan terapi. Pasien juga mendapatkan immunomodulator seperti kortikosteroid (54%), inhibitor IL-1 (15%), inhibitor IL-6 (38%) dan plasma *convalescent* (15%).¹⁸

Berdasarkan berbagai studi klinis yang ada di Asia, ada berbagai jenis obat antivirus yang diberikan pada ibu hamil. Di Hong Kong, Tiongkok, penggunaan kombinasi lopinavir/ritonavir dan ribavirin sebanyak 41 pasien memiliki resiko yang lebih rendah terhadap *Adverse Events* dibandingkan dengan terapi tunggal ribavirin seperti *Acute Respiratory Disease Syndrome* (ARDS) dan kematian lebih rendah (2,5% dibandingkan 28,8%).³³ Berdasarkan studi yang dilakukan pada 236 pasien di lebih dari 10 rumah sakit di Provinsi Hubei, Tiongkok, diketahui bahwa remdesivir tidak memiliki manfaat klinis yang signifikan secara statistik.³⁴

Pemberian obat pada pasien COVID-19 wanita hamil dengan gejala ringan sebaiknya memperhatikan obat yang non teratogenik. Pasien dengan kebutuhan oksigen yang tinggi pada awal kehamilan perlu dilakukan monitor terhadap kondisi hipoksemia untuk menjamin keselamatan ibu dan bayi. Untuk pasien yang mengalami gejala infeksi berat selama awal kehamilan, prioritas pertama adalah untuk memastikan keselamatan ibu. Keputusan penghentian kehamilan dini harus dipertimbangkan pada faktor-faktor risiko termasuk *viral load*, generasi penularan, kisaran lesi paru oleh CT Scan (lebih dari dua lobus), usia ibu, dan penyakit komorbid ibu (diabetes, penyakit kardiovaskular, dll).¹⁹

Berdasarkan rekomendasi penanganan infeksi virus Corona (COVID-19) pada maternal (wanita hamil, bersalin, dan nifas) Pokjainfeksi saluran reproduksi Perkumpulan Obstetri dan ginekologi Indonesia Tahun 2020, wanita hamil dengan COVID-19 membutuhkan penanganan khusus meliputi antenatal, persalinan, dan post partum. Prinsip-prinsip manajemen COVID-19 pada kehamilan meliputi isolasi awal, prosedur pencegahan infeksi sesuai standar, terapi oksigen, hindari kelebihan cairan, pemberian antibiotik empiris (mempertimbangkan risiko sekunder akibat infeksi bakteri), pemeriksaan SARS-CoV-2 dan pemeriksaan infeksi penyerta yang lain, pemantauan janin dan kontraksi uterus, ventilasi mekanis lebih dini apabila terjadi gangguan pernapasan yang progresif, perencanaan persalinan berdasarkan pendekatan individual / indikasi obstetri, dan pendekatan berbasis tim dengan multidisiplin.³⁵

PEMBAHASAN

Artikel ini merupakan artikel *review* yang disusun

dengan membahas sejumlah artikel penelitian, laporan kasus (*case report*), dan artikel *review* yang didapatkan dari Jurnal Internasional bereputasi. Terdapat sekitar 60 artikel dari sejumlah jurnal bereputasi seperti Elsevier, Scindirect, Lancet, dan sejumlah *publisher* lainnya. Berdasarkan kriteria inklusi maka terdapat 31 artikel yang diulas pada *review* ini.

Berdasarkan studi kasus COVID-19 pada ibu hamil, maka dapat diketahui sejumlah fakta penting antara lain: (1) Kasus COVID-19 pada ibu hamil terbanyak merupakan kategori ringan (*mild*), diikuti sedang (*severe*), dan kritis (*critical*); (2) Hasil pengamatan gejala, hasil pemeriksaan laboratorium, serta CT scan menunjukkan bahwa COVID-19 pada ibu hamil secara umum sama dengan pasien COVID-19 lainnya; (3) Potensi *spontaneous abortion* ibu hamil dengan COVID-19 sangat rendah; (4) Kondisi obesitas dan adanya penyakit penyerta pada ibu hamil dengan COVID-19 dapat meningkatkan risiko bayi lahir prematur bahkan terjadi kematian; (5) semakin dini usia kehamilan terinfeksi COVID-19, maka semakin berpotensi terjadinya *spontaneous abortion*; (6) Obesitas pada wanita hamil dengan COVID-19 berpotensi menyebabkan emboli paru, (7) Perubahan hormonal pada ibu hamil dapat mempengaruhi perubahan status imunitas menjadi lebih rentan terhadap infeksi virus namun mampu menghambat kerusakan organ oleh adanya produksi sitokin anti-inflamasi.

Jika dibandingkan antara beberapa artikel, temuan yang didapatkan menunjukkan fakta yang tidak berbeda. Hampir di semua artikel menyebutkan bahwa kasus COVID-19 tertinggi pada ibu hamil berada pada tingkatan rendah (*mild*). Adapun hal yang mungkin menyebabkan sebagian besar kasus COVID-19 ringan pada ibu hamil karena adanya perubahan hormonal dengan progesteron yang dominan menyebabkan perubahan dominasi sel limfosit Th2 yang lebih banyak memproduksi sitokin anti-inflamasi. Sitokin anti-inflamasi seperti IL-4, IL-10, IL-13, dan TGFβ mampu menyeimbangkan ekspresi sitokin pro-inflamasi yang menyebabkan kerusakan organ terutama IL-6, IL-12, IL-1β, dan IFNγ. Bahkan dalam ulasan di atas, kondisi ibu hamil dengan COVID-19 lebih mudah untuk sembuh dibandingkan dengan wanita biasa sebab perubahan hormonal memicu terjadi perubahan. Begitu juga dengan potensi terjadinya *spontaneous abortion*, dari sejumlah penelitian menunjukkan sedikit kejadian bahkan tidak ada sama sekali kasus *spontaneous abortion* dari sejumlah ibu hamil terkonfirmasi positif COVID-19. *Spontaneous abortion* dapat terjadi karena berbagai faktor seperti faktor janin (kelainan genetik), faktor ibu (usia, anemia, hipertensi, solusi plasenta, diabetes mellitus), infeksi, faktor gaya hidup, dan lingkungan (gangguan fisik). Ibu hamil dengan COVID-19 memiliki risiko peningkatan Angiotensin II karena ACE2 mengalami gangguan fungsi oleh SARS-CoV-2. Hal ini menyebabkan ibu hamil

dengan COVID-19 berisiko lebih tinggi mengalami gangguan metabolik yang dapat memicu terjadinya *spontaneous abortion*. Namun dengan adanya peningkatan faktor antiinflamasi oleh Th2 menyebabkan ibu hamil mampu menurunkan potensi peradangan dan kerusakan jaringan. Jika dilihat dari segi kemungkinan terjadinya infeksi, SARS-CoV-2 tidak terbukti dapat tertransmisi secara vertikal dari ibu ke janin sehingga kecil kemungkinan menjadi faktor pemicu *spontaneous abortion*.

Ada tidaknya pengaruh kejadian COVID-19 pada ibu hamil terhadap kondisi kehamilan, janin, bayi yang dilahirkan serta kondisi ASI yang diproduksi juga menjadi pembahasan yang sangat vital. Berdasarkan kajian literatur diperoleh sejumlah fakta penting antara lain: (1) Transmisi vertikal SARS-CoV-2 dari ibu ke janin hampir tidak terjadi dibuktikan dengan hasil pemeriksaan Cairan Amnion dan Serum Bayi yang dilahirkan negatif mengandung asam nukleat SARS-CoV-2. Pada sejumlah penelitian yang telah dipaparkan di atas, terbukti kejadian transmisi vertikal sangat jarang terjadi, dan ekspresi reseptor ACE-2 sangat rendah baik pada trimester pertama, kedua dan ketiga. Namun demikian, masih perlu penelitian lebih banyak lagi berkaitan dengan transmisi vertikal; (2) proses persalinan normal (*vaginal delivery*) tidak terbukti mentransmisikan virus SARS-CoV-2 dari ibu ke bayi dibuktikan dari hasil tes swab negatif; (3) Pada persalinan ibu hamil positif COVID-19 diupayakan agar kadar oksigen saturasinya normal yaitu >95%; (4) Asam nukleat SARS-CoV-2 hampir tidak ditemukan pada ASI dari Ibu Hamil positif COVID-19.

Dari sejumlah artikel terkait dengan transmisi vertikal, sebagian besar menyebutkan bahwa transmisi vertikal SARS-CoV-2 dari ibu ke janin tidak terjadi didukung dari pemeriksaan sampel ibu (cairan amniotik, cairan vagina, *cord blood*, serum, dan swab anal) dan sampel bayi (swab tenggorokan bayi, serum darah bayi, dan urin). Meskipun demikian terdapat satu dua artikel yang menyebutkan masih ditemukan adanya transmisi vertikal pada sebagian kasus dengan jumlah yang sangat jarang. Adanya perbedaan hasil penelitian ini mungkin berkaitan dengan adanya ekspresi ACE2 pada sel plasenta yang sangat rendah, sehingga kasus transmisi vertikal mungkin terjadi namun sangat jarang. Proses persalinan normal yang tidak terbukti mentransmisikan SARS-CoV-2 secara vertikal sebab tidak ditemukan asam nukleat SARS-CoV-2 pada cairan vagina. Transmisi SARS-CoV-2 pada cairan ASI sebagian besar tidak terbukti pada sejumlah besar penelitian. Adanya sampel cairan ASI yang positif mengandung asam nukleat SARS-CoV-2 sangat jarang terjadi. Namun fakta ini juga menjadi perhatian agar seluruh tes dapat dilakukan baik pada sampel ibu maupun sampel bayi termasuk juga sampel ASI. Sebab ASI merupakan nutrisi penting di kehidupan pertama bayi, maka ASI dapat diberikan

selagi tidak ada kontak langsung antara ibu dan bayi dan pengambilan ASI dilakukan dengan protokol kesehatan yang baik.

Meskipun infeksi SARS-CoV-2 saat ini dirasa sangat mengkhawatirkan, belum ada laporan dan bukti yang cukup mengenai pengaruh COVID-19 pada ibu hamil terhadap perkembangan janin yang dikandungnya. Laporan dan bukti tersebut masih sangat minim dan terbatas. Namun demikian, dari sejumlah laporan kasus dan penelitian, diketahui bahwa pengaruh COVID-19 pada ibu sangat jarang menimbulkan pengaruh pada janinya dibuktikan dengan angka dan bukti yang sangat rendah. Sejumlah laporan kasus dan penelitian menunjukkan fakta penting diantaranya: (1) Berat lahir bayi rendah tanpa asfiksia, (2) terjadi *mild grunting* dan segera mereda dengan bantuan *non-invasive continuous positive airway pressure* (nCPAP) *ventilation*, (3) hampir tidak ada demam dan gangguan pernapasan, (4) tidak ada respon imun pada fetus, serta (5) gangguan perkembangan syaraf (*neurodevelopment disorder*). Adanya bukti yang minim ini menunjukkan masih perlu banyaknya penelitian berkaitan dengan pengaruh COVID-19 ibu hamil terhadap ada tidaknya gangguan perkembangan janin. Secara teoritis, jika transmisi vertikal dari ibu ke janin tidak terjadi maka gangguan perkembangan juga sangat rendah. Namun yang perlu dipahami bahwa, COVID-19 yang terjadi pada ibu hamil mungkin berpengaruh terhadap kadar oksigen dan respon imun ibu yang mempengaruhi keadaan janin. Jikalau pun terjadi transmisi vertikal, maka perubahan epigenetik dan tingginya IL-6 pada janin menjadi faktor yang mungkin dapat menyebabkan gangguan perkembangan pada janin.

Antivirus yang banyak diberikan pada ibu hamil dengan COVID-19 antara lain *hydroxychloroquine*, remdesivir, lopinavir, ritonavir, dan ribavirin. Belum ada penelitian yang spesifik bagaimana antivirus tersebut digunakan pada penderita COVID-19. Antivirus yang dipakai ini didasarkan pada pendekatan aktivitasnya pada penyakit infeksi virus lain misalnya *hydroxychloroquine* untuk malaria, remdesivir untuk Ebola, Lopinavir dan Ritonavir untuk HIV, dan Ribavirin untuk Hepatitis. *Hydrochloroquine* memiliki aktivitas menghambat ikatan antara SARS-CoV-2 dengan reseptor ACE2, *transport* protein virus ke nukleus, serta sintesis protein virus dan replikasi virus. Remdesivir berperan untuk menonaktifkan protein virus di dalam sel inang. Lopinavir berperan menonaktifkan enzim protease virus. Ribavirin berperan sebagai analog guanosisin untuk merusak RNA atau DNA virus.

Beberapa studi antivirus untuk COVID-19 ibu hamil juga telah dilakukan. Berdasarkan studi klinis penggunaan *hydroxychloroquine* terbukti dapat digunakan dengan aman bagi ibu hamil.³⁶ Berdasarkan uji klinis Fase 3 baik di Amerika Serikat dan Cina, penggunaan Remdesivir pada wanita hamil dengan COVID-19

(ringan hingga sedang) terbukti aman digunakan.¹⁷ Lopinavir/ritonavir dan ribavirin lebih aman diberikan pada ibu hamil dengan kombinasi dengan risiko *Adverse Event* lebih rendah dibandingkan dengan terapi tunggal.³³

SIMPULAN

Berdasarkan studi yang komprehensif, COVID-19 pada ibu hamil ditemukan sebagian besar kasus ringan, adanya transmisi vertikal yang rendah dibuktikan dari hasil tes sampel ibu dan bayi, minimnya kasus *spontaneous abortus*, kelahiran bayi prematur, kematian bayi, serta sedikit gangguan perkembangan. ASI dari ibu hamil positif COVID-19 juga cukup aman diberikan pada bayi dikarenakan kasus positif asam nukleat SARS-CoV-2 sangat minim ditemukan. Meskipun demikian perlu adanya uji yang menyeluruh sebab setiap individu memiliki kondisi yang berbeda satu dengan lainnya. Sejauh ini, penelitian terkait dengan SARS-CoV-2 dan COVID-19 pada wanita hamil masih terus berkembang dan memerlukan studi lebih lanjut terkait penelitian terbaru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol*. 2020;92(4):401-402. doi:<https://doi.org/10.1002/jmv.25678>
2. WHO. Novel Coronavirus (2019-NCoV) Situation Report - 12. World; 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200201-sitrep-12-ncov.pdf?sfvrsn=273c5d35_2.
3. World Health Organization. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 70*. World; 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200330-sitrep-70-covid-19.pdf?sfvrsn=7e0fe3f8_4.
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Situasi COVID-19*. Indonesia; 2020. <https://www.kemkes.go.id/>.
5. Rohmah MK, Nurdianto, AR. Perspective of molecular immune response of sars-cov-2 infection. *Jurnal Teknologi Laboratorium*. 2020; 9(1):58-66.
6. Nurdianto, AR, Aryati, Suryokusumo MG, Mufasirin, Suwanti LT *et al*. Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on IL-17, Fetal Body Weight and Total Fetus in Pregnant Rattus Norvegicus Infected with Tachyzoite Toxoplasma Gondii. *Systematic Reviews in Pharmacy*. 2020; 11(3):628-34.
7. Nurdianto AR, Aryati, Mohammad GS, Mufasirin. Downregulates of icam1 expression in myometrium from pregnant rattus norvegicus infected with tachyzoite of toxoplasma gondii with hyperbaric oxygen therapy. *Hang Tuah Medical Journal*. 2019;17:77-83.
8. CDC. Center for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Cases in the U.S. CDC. 2020 [cited 13 Agustus 2020]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>.
9. Wijaya, C. Hamil Saat Pandemi COVID-19: Mau Periksa Disuruh Pulang Hingga Harus Tunggu Hasil Tes COVID-19 Meski Sudah Sudah Buka Delapan. BBC News. 2020 [cited 13

- Agustus 2020]. Available from: <https://www.bbc.com/indonesia/indonesia-53476188>.
10. Chen L, Li Q, Zheng D, Jiang H, Wei Y, Zou Li, *et al*. Clinical characteristics of pregnant women with covid-19 in wuhan, china. *Nengl j med*. 2020;382(25): 1–3. DOI: 10.1056/NEJMc2009226.
11. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, *et al*. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol*.2020;223:111.e1–14.
12. Lokken EK, Walker CL, Delaney S, Kachikis A, Kretzer NM, *et al*. Clinical characteristics of 46 pregnant women with a severe acute respiratory syndromwcoronavirua 2 infection in Washington State. *Am J Obstet Gynecol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.031>.
13. Martinelli I, Ferrazzib E, Ciavarella A, Errab R, Iurlarob E, *et al*. Pulmonary embolism in a young pregnant woman with COVID-19. *Elsevier*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.022>.
14. Nurdianto AR, Suryokusumo MG. Efek Proteksi Dari Terapi Oksigen Hiperbarik Terhadap Ekspresi Bcl-2 Miometrium Rattus Norvegicus Bunting Yang Terinfeksi Oleh Tachyzoite Toxoplasma Gondii Protective. *Jurnal Ilmiah Kedokteran*. 2020 (1):85–96.
15. Nurdianto, AR, Aryati, Suryokusumo MG, Mufasirin. Effect of hyperbaric oxygen therapy to ifn gamma and tnf alpha expression in pregnant rattusnovergicus infected with tachyzoite of *Toxoplasma gondii*. *Bali Medical Journal*. 2019;8(1):94–100.
16. Nurdianto, A. R. Effect of hyperbaric oxygen therapy on ICAM-1 expression in artery spiralis of pregnant Rattus norvegicus infected by Tachyzoite from Toxoplasma gondii. *EurAsian Journal of BioSciences Eurasia J Biosci*. 2020; 14:1757–1762.
17. Dashraath P, Wong JIJ, Lim XK, Lim LM, Li S, *et al*. Coronavirus disease 2019 (covid-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetric and Gynecologic*.2020. Special Report: 521–529.
18. Blitz MJ, Rochelson B, Minkoff H, Meirowitz N, Prasannan L, *et al*. Maternal mortality among women with coronavirus disease 2019 admitted to the intensive care unit. *Am J ObstetGynecol* 2020; 1–4e5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.06.020>.
19. Briet J, McAuliffe FM, Baalman JH. Is termination of early pregnancy indicated in women with COVID-19. *Correspondence/European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*.2020; 251:266284.
20. Chen H, Guo JMS, Chen W. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of covid-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical record. *Lancet*. 2020;392(10226): 809–15.
21. Peng Z, Wang J, Mo J, Duan W, Xiang G, *et al*. Unlikely SARS-CoV-2 vertikal transmission from mother to chlid: a case report. *Journal of Infection and Public Health*. 2020; 13:818–820.
22. Egloff C, Vauloup-Fellous C, Picone O, Mandelbrot L, Roques P. Evidance and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2. *Journal of Clinical*. 2020; 128.
23. Chen S, Huang B, Luo DJ, Li X, Yang F, *et al*. Pregnant women with new corona virus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases. 2020. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138>.
24. Zheng QL, Duang T, Jin LP. Single cell rna expression profiling of ace2 and axl in the human maternal-fetal interface. *Reproductive and Developmental Medicine*. 2020; 4(1):7–10.
25. Valente RP, Moucho, Tavares, Vilam Montenegro, Rodrigues. Vaginal delivery in a woman infected with SARS-CoV-2 the first case reported in Portugal. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*.2020; 250: 253–254.
26. Yang P, Wang X, Liu P, Wei C, He B *et al*. Cilinical characteristic and risk assessment of newborns born to mothers with Covid-19. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127:1–5.
27. Liu P, Zheng J, Yang P, Wang P, Wang X, *et al*. The immunologic status of newborns born to SARS-CoV-2 infected mother in Wuhan, China. *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology*. 2020; 146 (1): 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.038>.
28. Martin-Filho PR, Santos HP, Santos VS. COVID-19 during pregnancy: Potential risk for neurodevelopmental disorders in neonates? *European Journal of Obstetrics & Gynecological and Reproductive Biology*. 2020; 250: 255–256.
29. Estes MI, Mc Allis AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorder. *Science*. 2016;353:772–7.
30. Rudolph MD, Graham AM, Freczko E, Miranda-Domingues O, Rasmussen JM, *et al*. Maternal IL-6 during pregnancy can be estimated from newborn brain connectivity and predicts future working memory in offspring. *Nat Neurosci*. 2018. 21: 765–72.
31. Rasmussen JM, Graham AM, Enteringer S, Gilmore JH, Styner M, *et al*. Variation in fronto-limbic while matter and cognitive development in early life. *Neuroimage*.2019;185:825–35.
32. Zhu C, Liu W, Su H, Li S, Shereen MA, *et al*. Breastfeeding risk from detectable severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in breastmilk. *Journal of Infection*. 2020: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.001>.
33. Zhao, X., Jiang, Y., Zhao, Y., Xi, H., Liu, C. *et al*. Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Disease*. 2020:1–12. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03897-6>
34. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, *et al*. Remdesivir in adults with severe COVID-19: A randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
35. POGI. Rekomendasi Penanganan Infeksi Virus Corona (COVID-19) pada Maternal (Hamil, Bersalin, dan Nifas) [Internet]. POGI. 2020 [cited 13 Agustus 2020]. Available from: <https://pogi.or.id/publish/wp-content/uploads/2020/03/Rekomendasi-Penanganan-Infeksi-COVID-19-pada-maternal.pdf>.
36. Kaplan YC, Koren G. Use of hydroxychloroquine during pregnancy and breastfeeding: An update for the recent coronavirus pandemic (COVID-19). *Motherisk International Journal*. 2020: 1–6.



Review Article

Obat Kumur *Povidone Iodine* sebagai Tindakan Pra-Prosedural untuk Mengurangi Risiko Penularan SARS-CoV-2 dalam Praktik Kedokteran Gigi

Latifah Fitriani Rakhman

Departemen Ilmu Kedokteran Gigi Komunitas, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Indonesia

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.477>

Diajukan: 28 Juli 2020
Diterima: 27 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:
Departemen Ilmu Kedokteran Gigi Komunitas,
Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Indonesia

Korespondensi Penulis:
Latifah Fitriani Rakhman
Jl. Salemba Raya IV, Jakarta, 10430,
Indonesia

E-mail:
latifahfitriani@gmail.com

Latar belakang : Kasus COVID-19 menurut WHO per 25 Juli 2020 adalah 15.581.009 kasus terkonfirmasi positif, 635.173 kasus kematian, mencakup 216 negara/wilayah di dunia. Sebuah artikel *New York Times* menyebut dokter gigi sebagai profesi yang paling rentan terpapar infeksi nosokomial virus SARS-CoV-2. Air liur diketahui mengandung *viral load* SARS-CoV-2 yang tinggi hingga $1,2 \times 10^8$ /per ml. *Povidone iodine* (PVP-I) menunjukkan aktivitas *in vitro* terhadap berbagai virus, termasuk SARS-CoV dan MERS. Studi terbaru membuktikan homologi SARS-CoV-2 dengan SARS-CoV mencapai 82%, sehingga ada optimisme bahwa PVP-I juga efektif terhadap SARS-CoV-2 seperti halnya SARS-CoV yang terbukti dapat dinonaktifkan dengan PVP-I. Studi ini mengulas dan melaporkan hasil penelitian terkait penggunaan PVP-I oral terhadap SARS-CoV-2 dalam kasus klinis dan penelitian *in vitro*.

Metode : *Article review* dilakukan dengan mengumpulkan jurnal ilmiah secara online menggunakan keyword "*povidone iodine*", "*povidone iodine covid-19*", "*povidone iodine oral rinse*", dan "*povidone iodine in dental practice*". Sumber data primer dengan kriteria seleksi data kemudian diskriminasi. Kriteria inklusi yaitu jurnal yang diterbitkan selama lima tahun terakhir.

Hasil : Hasil studi *in vitro* dengan uji *viralkill time* PVP-I 1,0% terhadap sel Vero-E6 yang dilakukan oleh Eggers, *et al.* menunjukkan 99,99% efektif terhadap SARS-CoV-2 dalam waktu 30 detik dari kontak. Sedangkan Paranjape, *et al.* mengusulkan penggunaan 0,5% PVP-I sebagai desinfeksi oral. Keduanya telah dilakukan uji toksisitas dan hasilnya tidak ada alergi yang dilaporkan.

Simpulan : PVP-I dapat diberikan sebagai upaya pra-prosedural tindakan perawatan gigi yaitu meminta pasien berkumur dengan 1,0% PVP-I 10 ml selama 30 detik sebelum perawatan gigi dimulai. PVP-I telah terbukti sebagai terapi yang aman digunakan sebagai obat kumur.

Kata kunci : SARS-CoV-2, *povidone iodine*, obat kumur, pra-prosedural, praktik dokter gigi

Povidone iodine mouthwash as a pre-procedural treatment to reduce the risk of SARS-CoV-2 transmission in dental practice

Abstract

Background : The incidence of COVID-19 has increased in a short time. The COVID-19 case according to WHO as of July 25, 2020 were 15,581,009 positive confirmed cases, 635,173 fatal cases. It occurs in 216 countries/regions in the world. A New York Times article referred dentists as the profession most vulnerable to nosocomial infection of the SARS-CoV-2 virus. Saliva is known to contain a high SARS-CoV-2 viral load of up to 1.2×10^8 /per ml, therefore, the dentist is categorized as high risk subject. Povidone-iodine (PVP-I) shows *in vitro* activity against various viruses, including SARS-CoV and MERS. Recent studies prove the homology of SARS-CoV-2 with SARS-CoV reaches 82%. With high homology rates, there is optimism that PVP-I is also effective against SARS-CoV-2 as well as SARS-CoV which is proven to be deactivated with PVP-I. This study was to review the research results related to the use of oral PVP-I against SARS-CoV-2 in clinical case and *in vitro* research.

Methods : Article review was conducted by collecting scientific journals online using certain keywords: "povidone iodine", "povidone iodine covid-19", "povidone iodine oral rinse", and "povidone iodine in dental practice". Primary data sources were chosen with data selection criteria and then screened. Inclusion criteria are journals published during the last five years.

Results : *In vitro* study results with a 1,0% PVP-I viral kill time test of Vero-E6 (American Type Culture Collection) cells, conducted by Eggers, et.al. showed 99,99% virucidal activity against SARS-CoV-2 within 30 seconds of contact. While Paranjape, et al. propose the use of 0,5% PVP-I as an oral disinfection. Both have been tested for toxicity and no allergic results have been reported.

Conclusion : PVP-I can be safely administered as a pre-procedural in dental treatment, which is intended for use in the patient, i.e to rinse with 1,0% PVP-I 10 ml for 30 seconds before dental treatment. PVP-I has been proven as a safe therapy as a mouthwash.

Keywords : SARS-CoV-2, povidone iodine, mouthwash, pre-procedural, dental practice

PENDAHULUAN

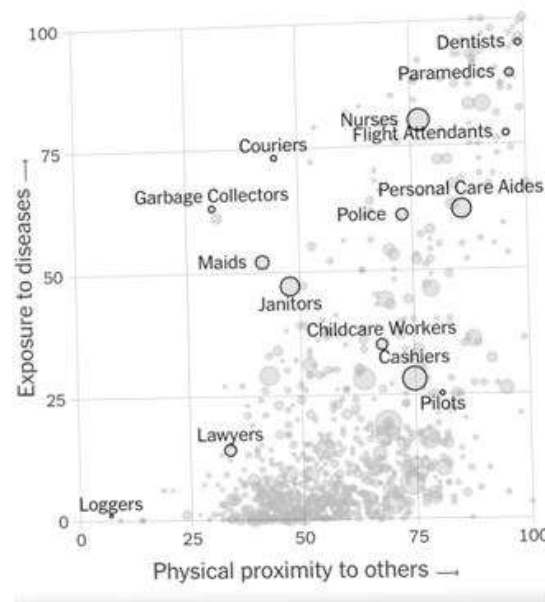
Wabah baru yang muncul pertama kali di kota Wuhan, China pada akhir Desember 2019 segera menjadi topik hangat berita di berbagai negara karena penyebarannya yang sangat cepat. WHO sebagai Organisasi Kesehatan Dunia telah mendeklarasikan wabah tersebut sebagai pandemi pada tanggal 11 Maret 2020. Kejadian di Wuhan akhirnya diidentifikasi sebagai *novel coronavirus* (2019-nCoV), anggota ketujuh dari keluarga virus korona yang menginfeksi manusia. Pada 11 Februari 2020, WHO menamai virus baru tersebut sebagai "Corona Virus Disease (COVID-19)".¹ Ada bukti kuat bahwa novel coronavirus ini memiliki kesamaan dengan spesies coronavirus yang ditemukan pada kelelawar.² Komite Internasional tentang Taksonomi Virus (ICTV) memberi nama coronavirus novel ini sebagai "SARS-CoV-2" karena disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) - virus coronavirus (CoV)-2. SARS-CoV-2 berdasarkan analisis filogenetik memiliki kemiripan yang dekat dengan beta-coronavirus lain seperti SARS-CoV, pertama kali diidentifikasi pada tahun 2002 dan MERS-CoV, yang pertama kali diidentifikasi pada tahun 2012 di Timur Tengah.³

Angka kejadian COVID-19 telah meningkat secara eksponensial dalam waktu singkat. Update jumlah kasus COVID-19 menurut WHO per 25 Juli 2020 adalah 15.581.009 kasus terkonfirmasi positif, 635.173 kasus kematian mencakup 216 negara/wilayah di dunia.⁴ Novel coronavirus termasuk dalam keluarga virus RNA berantai tunggal yang dikenal sebagai *Coronaviridae*⁵

yang diketahui bersifat *zoonosis* atau ditularkan dari hewan ke manusia. Namun penelitian terbaru telah membuktikan bahwa SARS-CoV-2 dapat menular dari manusia ke manusia.⁶

Gejala klinis khas pasien yang menderita COVID-19 adalah demam, batuk, dan kelelahan dengan rontgen dada abnormal, dan gejala yang kurang umum adalah produksi dahak, sakit kepala, dan diare. Sensasi rasa abnormal (*dysgeusia*) juga telah dilaporkan.⁷ Sekitar 80% dari pasien COVID-19 hanya memiliki gejala ringan yang menyerupai gejala seperti flu dan alergi musiman, yang dapat menyebabkan peningkatan jumlah kasus yang tidak terdiagnosis.⁹ Pasien tanpa gejala ini dapat bertindak sebagai *reservoir* untuk munculnya infeksi. Meskipun SARS-CoV-2 dikenal sangat mudah ditularkan oleh pasien simptomatik, perlu diperhatikan bahwa masa inkubasi dapat berkisar dari 0 hingga 24 hari, oleh karena itu penularan dapat terjadi sebelum gejala muncul.^{8,10}

Hasil penelitian menunjukkan jumlah *viral load* SARS-CoV-2 yang tinggi ditemukan di rongga hidung, nasofaring, rongga mulut, dan orofaring, dengan *viral load* tertinggi dalam nasofaring. Karena itu, rute penularan virus SARS-CoV-2 secara langsung dapat disebabkan oleh batuk atau bersin dari seseorang yang terinfeksi SARS-CoV-2 yang kemudian menginfeksi individu dalam radius sekitar satu meter. Rute penularan penting lainnya adalah jika droplet seseorang yang terinfeksi SARS-CoV-2 menempel pada permukaan benda mati dan kemudian disentuh oleh yang lain.¹¹ Air liur diketahui mengandung *viral load* COVID-19 yang



Gambar 1. Urutan Profesi yang Rentan Terpapar SARS-CoV-2
(Artikel New York Times 2020, *The Workers Who Face the Greatest Coronavirus Risk*)

tinggi hingga $1,2 \times 10^8$ / per ml.¹² Bahkan beberapa mikroliter kontaminasi saliva pada permukaan atau instrumen dapat membawa banyak partikel virus menular.

Penelitian *in vitro* telah menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 dapat berikatan dengan angiotensin 2 manusia dengan mengubah sel-sel positif enzim (ACE-2). Di dalam tubuh, jaringan hidung dan mulut memiliki ekspresi tinggi ACE-2 sebagai reseptor utama COVID-19. Sel goblet hidung dan sel bersilia memiliki ekspresi ACE-2 tertinggi. Selain itu, ACE-2 juga terkonsentrasi di kelenjar ludah.¹²

Sebuah artikel di *New York Times* menyebut dokter gigi sebagai profesi yang paling rentan terpapar infeksi nosokomial virus SARS-CoV-2 dibandingkan dengan profesi kesehatan lainnya. Analisis data ini menggunakan basis data informasi ketenagakerjaan oleh Pemerintah Amerika Serikat. Analisis tersebut didasarkan pada dua indikator yaitu frekuensi terpapar penyakit dan infeksi dan kedekatan pekerja dengan orang lain. Dokter gigi memiliki indeks (skala 0–100) yang tinggi dari kedua indikator, masing-masing 95 dan 99. Sementara paramedis berada di indeks 93 dan 97.¹³ Hal ini disebabkan karena dokter gigi hanya berjarak beberapa sentimeter ketika bekerja menangani pasien.

Karena terapi atau vaksin untuk SARS-CoV-2 sampai saat ini belum ditemukan, penanganan COVID-19 masih bergantung pada tindakan suportif, seperti menggunakan masker, menjaga jarak, mencuci tangan dengan baik, dan desinfeksi benda-benda yang sering disentuh untuk memutus mata rantai penyebaran SARS-CoV-2. Selama melakukan prosedur perawatan

gigi, dokter gigi diminta untuk menggunakan alat pelindung diri (APD) yang lengkap, menjaga kebersihan tangan serta memastikan adanya sirkulasi udara dalam ruangan. Selain itu, dokter gigi direkomendasikan untuk melakukan tindakan pra-prosedural.¹⁴ Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa SARS-CoV dan MERS-CoV sangat rentan terhadap *povidone iodine*, maka penggunaan 0,2% *povidone iodine* dalam bentuk obat kumur sebagai tindakan pra-prosedural bagi pasien sangat dianjurkan.¹⁵

PVP-I menunjukkan aktivitas *in vitro* terhadap berbagai virus,¹⁷ termasuk SARS-CoV-2 dan MERS-CoV.¹⁸ Penelitian menunjukkan PVP-I efektif mengurangi aktivitas viral sebanyak 99,99% dengan konsentrasi terendah efektif terhadap MERS adalah 1% dan 0,23% adalah konsentrasi efektif terendah terhadap SARS-CoV yang ditunjukkan dalam dua studi *in vitro* setelah 15 detik dan 2 menit kontak.^{12,18} PVP-I masuk dalam Daftar Obat Esensial WHO, yang mengidentifikasi obat-obatan penting untuk sistem perawatan kesehatan fungsional. Selain itu, PVP-I jenis obat kumur juga termasuk dalam R&D *blueprint* WHO untuk terapi eksperimental melawan COVID-19.

PVP-I menjadi harapan besar bagi dunia kedokteran, khususnya kedokteran gigi sebagai upaya untuk memutus penyebaran SARS-CoV-2 karena dokter gigi adalah profesi yang selalu terpapar air liur selama prosedur perawatan gigi sehingga sangat rentan terinfeksi SARS-CoV-2. Oleh karena itu, *article review* ini bertujuan untuk mengulas hasil penelitian terkait penggunaan PVP-I terhadap SARS-CoV-2 dalam kasus klinis dan penelitian *in vitro* pada praktik kedokteran gigi

untuk mengurangi risiko penularan nosokomial dalam bentuk obat kumur.

METODE

Proses *article review* dilakukan dengan cara mengumpulkan jurnal ilmiah secara *online* yang telah dipublikasikan dengan menggunakan istilah pencarian atau *keyword* tertentu. *Keyword* yang digunakan adalah “*povidone iodine*”, “*povidone iodine covid-19*”, “*povidone iodine oral rinse*”, dan “*povidone iodine in dental practice*”. Sumber data primer dengan kriteria seleksi data yang diperoleh diantaranya jurnal nasional maupun internasional. Jurnal-jurnal tersebut kemudian diskriming. Kriteria inklusi yaitu jurnal yang diterbitkan selama lima tahun terakhir. Berdasarkan hasil skimming, terdapat dua penelitian tentang *povidone iodine* sebagai obat kumur kaitannya dengan SARS-CoV-2.

Tabel 1 menunjukkan komparasi penelitian *in vitro* oleh Eggers, *et al.* dan studi klinis oleh Paranjape, *et al.* mengenai efek PVP-I terhadap SARS-CoV-2 dalam bentuk obat kumur. Hasil penelitian Eggers, *et al.* membuktikan, berdasarkan uji *viralkill time*, PVP-I 1,0% efektif 99,99% terhadap titer SARS-CoV-2 dan menunjukkan aktivitas virucidal yang cepat dalam waktu 30 detik dari kontak. Penelitian ini juga membuktikan bahwa tidak ada efek sitotoksik pada uji

toksisitas PVP-I 1,0%.

Hasil uji klinis yang dilakukan oleh Paranjape, *et al.* di Sushrut ENT Hospital pada bulan Mei 2020 kepada pasien rawat jalan maupun rawat inap dan tenaga kesehatan menunjukkan dari total 332 koresponden, tidak ada alergi yang dilaporkan, dan hanya 7 orang mengaku merasa tidak nyaman menggunakan obat kumur PVP-I. Meskipun uji klinis ini tidak terbukti secara signifikan, penelitian ini mungkin mengurangi titer virus SARS-CoV-2.

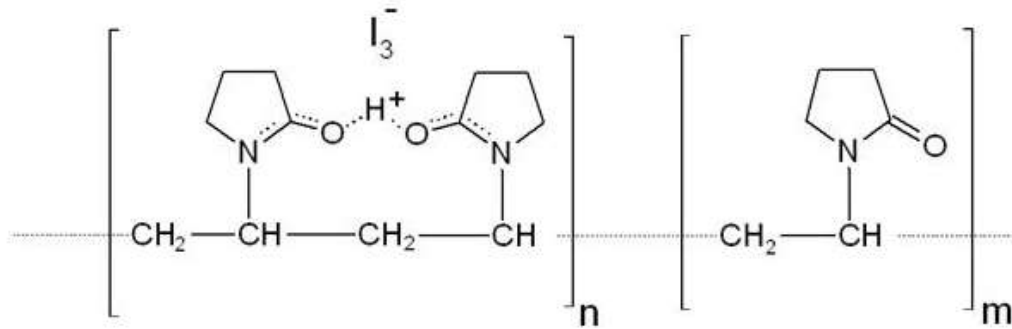
PEMBAHASAN

Cepatnya penyebaran SARS-CoV-2 di seluruh dunia mempengaruhi hampir seluruh aspek kehidupan, termasuk prosedur perawatan gigi. Pada 16 Maret 2020, *American Dental Association* merekomendasikan agar dokter gigi menunda prosedur elektif untuk tiga minggu ke depan dan sebagai gantinya hanya menyediakan perawatan gigi untuk keadaan darurat.²² Menutup praktik gigi selama pandemi dapat mengurangi jumlah individu yang terkena, tetapi akan meningkatkan penderitaan dari individu yang membutuhkan perawatan gigi mendesak, yang tentunya akan membebani departemen *emergency* rumah sakit. Oleh karena itu tindakan perawatan gigi yang tepat dan hati-hati sangat diperlukan untuk mencegah penyebaran

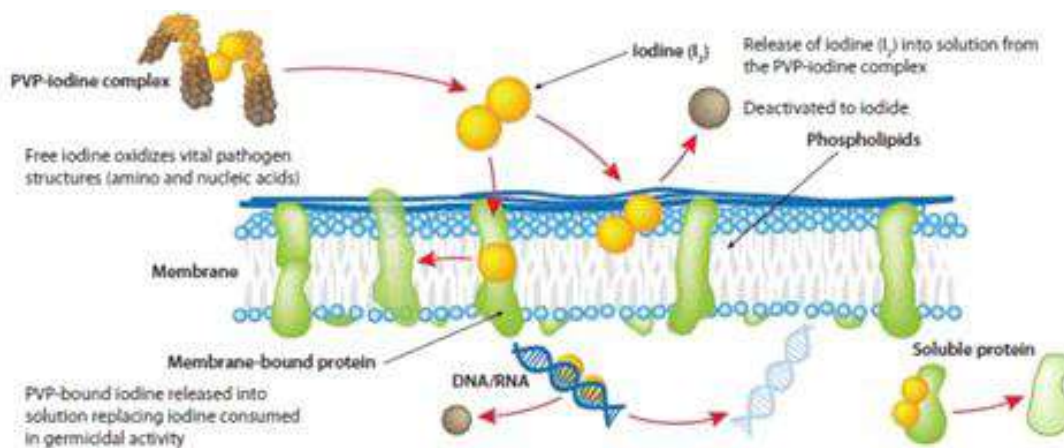
TABEL 1

Komparasi penelitian PVP-I terhadap SARS-CoV-2 dalam bentuk obat kumur

Sediaan	Jenis Penelitian	Prosedur Penelitian	Hasil Penelitian
PVP-I 1,0%	Studi <i>in vitro</i> untuk menguji efektivitas virucidal dari desinfektan sesuai standar <i>European Chemicals Agency</i> (ECHA). ²⁰	Dilakukan uji <i>viralkill time</i> PVP-I 1,0% terhadap sel Vero-E6 (<i>American Type Culture Collection</i>) yang merupakan kultur virus SARS-CoV-2 selama 30 detik.	- Berdasarkan uji <i>viralkill time</i>, PVP-I efektif 99,99% terhadap titer SARS-CoV-2 dan menunjukkan aktivitas virucidal yang cepat - Tidak ada efek sitotoksik pada uji toksisitas PVP-I 1,0%.
PVP-I 0,5%	Studi klinis dilakukan pada pasien rawat jalan maupun rawat inap (baik positif COVID-19 maupun negatif COVID-19) dan tenaga kesehatan di Sushrut ENT Hospital pada bulan Mei 2020. ²¹	0,5% PVP-I ke dalam rongga mulut dan digunakan sebagai obat kumur. Pasien dan tenaga kesehatan diminta berkumur dengan lembut atau ditahan di belakang tenggorokan selama 30 detik sebelum dimuntahkan.	- Berdasarkan penelitian virucidal <i>in vitro</i> PVP-I 1,0%, diasumsikan bahwa dengan menggunakan konsentrasi dua kali lebih kuat (0,5% PVP-I) akan efektif untuk memungkinkan pengenceran sebagai konsentrasi efektif yang tepat dari PVP-I dalam air liur. Meskipun tidak terbukti, penelitian ini mungkin mengurangi titer virus SARS-CoV-2. - Dari total 332 koresponden, tidak ada alergi yang dilaporkan, dan hanya 7 orang mengaku merasa tidak nyaman menggunakan obat kumur PVP-I



Gambar 2. Struktur Povidone Iodine (Eggers, 2018)



Gambar 3. Mekanisme Kerja PVP-I (Wada, 2016)

infeksi nosokomial dalam praktik dokter gigi.

Yodium telah diakui sebagai agen bakterisida yang efektif tahun 1800-an. *Povidone iodine* (yodium dengan polimer yang larut dalam *air polyvinyl pyrrolidone*/PVP-I) ditemukan pada tahun 1955 di Industrial Laboratorium Toksikologi di Philadelphia oleh HA Shelanski dan MV Shelanski. PVP-I merupakan suatu kompleks polimer sintetik *polyvinyl pyrrolidone* (*povidone*) yang berikatan hidrogen dengan unsur yodium (I_3). Di dalam larutan air, ekuilibrium kimiawi yang terbentuk membuat hanya sedikit yodium yang dilepas sebagai yodium bebas (I_2).¹⁶

Aktivitas mikrobisida dari povidone iodine diakibatkan oleh pelepasan yodin bebas (I_2) dari kompleks *polyvinyl pyrrolidone*. Saat *povidone iodine* melepaskan yodin, ion povidon-H terbentuk, mengubah kompleks tersebut menjadi 'polielektrolit' yang berikatan dengan dinding sel mikro organisme yang bermuatan negatif. Bentuk bebas yodium cepat menembus mikroba kemudian mendenaturasi protein-protein yang sensitif pada membran. I_2 membunuh mikroorganisme dengan cara mengoksidasi struktur penting patogen (protein,

DNA/RNA), sehingga berakibat lisis dan kematian sel.¹⁶

PVP-I menjadi perhatian utama karena kemampuannya untuk menonaktifkan coronavirus dan sejarah klinis yang panjang tentang manfaat povidone iodine dalam dunia kedokteran. PVP-I digunakan secara luas di seluruh dunia sebagai agen cuci tangan (biasanya larutan 7,5% yang mengandung agen berbusa), untuk pra-prosedural antisepsis kulit²³ (biasanya larutan 10%), dalam operasi mata²⁴ (sering diencerkan hingga 5%) dan dalam operasi mulut.¹⁸

Studi terbaru membuktikan homologi SARS-CoV-2 dengan SARS-CoV mencapai 82%. Dengan angka homologi yang tinggi tersebut, ada optimisme bahwa PVP-I juga efektif terhadap SARS-CoV-2 seperti halnya SARS-CoV yang terbukti dapat dinonaktifkan oleh PVP-I.²⁰ Hasil penelitian Eggers *et al.* tentang studi *in vitro* PVP-I 1,0% dengan uji *viralkill time* terhadap sel Vero-E6 (*American Type Culture Collection*) yang merupakan kultur virus SARS-CoV-2 telah menjadi angin segar bagi dunia kedokteran gigi. Angka *viral kill time* yang mencapai 99,99% yang menunjukkan aktivitas virucidal terhadap SARS-CoV-2 dalam waktu 30 detik

dari kontak. PVP-I diharapkan dapat menjadi upaya tenaga medis, khususnya dokter gigi untuk mencegah penularan SARS-CoV-2. PVP-I telah terbukti sebagai terapi yang aman bila digunakan sebagai obat kumur.

Paranjape, *et al.* berlandaskan penelitian dari Eggers, *et al.* tersebut mengusulkan penggunaan 0,5% PVP-I sebagai desinfeksi oral, selain APD yang telah direkomendasikan, dengan asumsi bahwa dengan menggunakan konsentrasi dua kali lebih kuat (0,5% PVP-I) akan efektif untuk memungkinkan pengenceran sebagai konsentrasi efektif yang tepat dari PVP-I dalam air liur. Meskipun tidak terbukti, penelitian ini mungkin mengurangi titer virus SARS-CoV-2.

Beberapa hal yang menjadi pertimbangan Paranjape, *et al.* untuk melakukan pengujian pada pasien dan tenaga kesehatan adalah:

1. Studi sebelumnya membuktikan efektivitas PVP-I terhadap MERS dan SARS-CoV,
2. Kesamaan struktural SARS CoV, SARS CoV 2 dan MERS,
3. 0,5% PVP-I mudah disiapkan dan tidak mahal,
4. PVP-I telah terbukti sebagai terapi yang aman bila digunakan sebagai obat kumur,
5. Mudah untuk diberikan kepada pasien dan tenaga kesehatan,
6. Tidak ada alergi yang dilaporkan.²¹

Namun studi tersebut memiliki keterbatasan yaitu belum adanya studi kuantitatif yang memperkirakan pengurangan total titer virus SARS-CoV-2 dan durasi waktu aktivitas antivirus tersebut berlangsung.²¹

Berdasarkan data yang tersedia, kami merekomendasikan dilakukannya pra-prosedural sebelum perawatan gigi dilakukan sebagai upaya memutus mata rantai SARS-CoV-2. PVP-I tersedia secara komersial di Indonesia sebagai obat kumur 1,0%. Sebelum tindakan perawatan gigi dimulai, pasien diminta untuk berkumur dengan 10 ml PVP-I 1,0% selama 30 detik, kemudian dimuntahkan. Pasien juga dapat diminta untuk berkumur pada area belakang kerongkongan dengan kepala 45° ke belakang dan berbunyi 'rrrrrrr' selama 30 detik kemudian dimuntahkan untuk hasil maksimal.²⁵ Bagi pasien atau tenaga kesehatan yang asimtomatik namun berada di area *high risk* seperti ahli THT, dapat berkumur dengan PVP-I sebanyak 4 kali sehari.²⁶

Masyarakat yang menggunakan PVP-I 1,0% sebagai obat kumur, diharapkan membaca dan mengikuti aturan pakai atau *safety precaution* dari produk obat kumur tersebut.²⁷ Meskipun efek positif PVP-I untuk SARS-CoV-2 mulai nyata terlihat, penelitian lebih lanjut tetap dibutuhkan untuk mengetahui inaktivasi SARS-CoV-2 dalam studi klinis sebagai upaya mencegah penularan SARS-CoV-2 pada pasien maupun tenaga kesehatan. Selain itu, edukasi kepada masyarakat untuk menjaga protokol kesehatan harus tetap digalakkan, yaitu menggunakan masker, menjaga jarak, mencuci

tangan dengan rutin dan benar, serta desinfeksi permukaan benda yang sering disentuh.

SIMPULAN

Hasil penelitian Eggers, *et al.* tentang studi *in vitro* PVP-I 1,0% dengan uji *viralkill time* terhadap sel Vero-E6 (*American Type Culture Collection*) yang merupakan kultur virus SARS-CoV-2 menunjukkan aktivitas virucidal terhadap SARS-CoV-2 mencapai angka 99,99% dalam waktu 30 detik dari kontak. Hal ini dapat disimpulkan bahwa PVP-I dapat mengurangi risiko penularan SARS-CoV-2. Paranjape, *et al.* berlandaskan penelitian dari Eggers, *et al.* melakukan uji klinis kepada pasien dan tenaga medis dan hasilnya tidak ada alergi yang dilaporkan. PVP-I telah terbukti sebagai terapi yang aman bila digunakan sebagai obat kumur. Oleh karena itu, PVP-I dapat diberikan sebagai upaya pra-prosedural tindakan perawatan gigi yaitu meminta pasien untuk berkumur dengan 1,0% PVP-I 10 ml selama 30 detik kemudian dimuntahkan. Pasien juga dapat diminta untuk berkumur pada area belakang kerongkongan dengan kepala 45° ke belakang dan berbunyi 'rrrrrrr' selama 30 detik kemudian dimuntahkan untuk mendapatkan hasil maksimal. Bagi pasien atau tenaga kesehatan yang asimtomatik namun berada di area *high risk* seperti ahli THT, dapat berkumur dengan PVP-I sebanyak 4 kali sehari.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. World Health Organization. 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>
2. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;14.
3. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and sources of endemic human coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2018; 100:163–88.
4. World Health Organization. *Coronavirus disease (COVID-19) pandemic* [Internet]. World Health Organization. 2020; <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
5. Johns Hopkins University and Medicine. *Coronavirus Resource Center*: John Hopkins University. 2020. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382(8):727–33.
7. Giacomelli A, Laura Pezzati L, Conti F, *et al.* Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; 71(15):889. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa3300>
8. Z. Wu, J.M. McGoogan. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from

- the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;10.1001/jama.2020.2648
9. W. Guan, Z. Ni, Y. Hu, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. medRxiv. 2020;https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.06.20020974v1
10. C. Rothe, M. Schunk, P. Sothmann, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. N Engl J Med. 2020;382:970-971
11. Zou, L, Ruan, F, Huang, M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N Engl J Med. 2020;382(12):1177-1179.
12. To KK-W, Tsang OT-Y, Chik-Yan Yip C, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2020;361:1319.
13. Gamio, Lazaro. The Workers Who Face the Greatest Coronavirus Risk [Internet]. New York Times. 2020. https://www.nytimes.com/interactive/2020/03/15/business/economy/coronavirus-worker-risk.html
14. World Health Organisation. Interim recommendations on obligatory hand hygiene against transmission of COVID-19. World Health Organization. 2020;https://www.who.int/who-documents-detail/interim-recommendations-on-obligatory-hand-hygiene-against-transmission-of-covid-19
15. Eggers M, Koburger-Janssen T, Eickmann M, Zorn J. In vitro bactericidal and virucidal efficacy of povidone-iodine gargle/mouthwash against respiratory and oral tract pathogens. Infect Dis Ther. 2018;7(2):249-59.
16. Wada H, Nojima Y, Ogawa S, et al. Relationship between virucidal efficacy and free iodine concentration of povidone-iodine in buffer solution. Biocontrol Sci. 2016;21(1):21-7. https://doi.org/10.4265/bio.21.21.
17. González-Martín-Moro J, Zarallo-Gallardo J. Iodine povidone. A new paradigm in the treatment of adenoviral conjunctivitis? Povidonayodada. ¿Un nuevo paradigma en el tratamiento de la conjuntivitis adenovírica? Arch Soc Esp Oftalmol. 2019;94(11):521-2. https://doi.org/10.1016/j.oftal.2019.07.013
18. Silas MR, Schroeder RM, Thomson RB, Myers WG. Optimizing the antiseptic protocol: effectiveness of 3 povidone-iodine 1.0% applications versus a single application of povidone-iodine 5.0. J Cataract Refract Surg. 2017;43(3):400-4. https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2017.01.007
19. World Health Organisation. WHO R&D Blueprint COVID 19 Experimental Treatments [Internet]. World Health Organisation. 2020;https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/covid-classification-of-treatment-types-rev.pdf
20. Eggers, Maren, et al. Povidone-Iodine Demonstrates Rapid In Vitro Virucidal Activity Against SARS-CoV-2, The Virus Causing COVID-19 Disease. Infect Dis Ther. 2020;https://doi.org/10.1007/s40121-020-00316-3
21. Paranjape, Mandar, et al. Repurposing 0.5% povidone iodine solution in otorhinolaryngology practice in Covid 19 pandemic. Am J Otolaryngol Journal. 2020;https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102618
22. American Dental Association. ADA recommending dentists postpone elective procedures [Internet]. American Dental Association. 2020;https://www.ada.org/en/publications/ada-news/2020-archive/march/ada-recommending-dentists-postpone-elective-procedures
23. Urias DS, Varghese M, Simunich T, Morrissey S, Dumire R. Preoperative decolonization to reduce infections in urgent lower extremity repairs. Eur J Trauma Emerg Surg. 2018;44(5):787-93. https://doi.org/10.1007/s00068-017-0896-1
24. Koerner JC, George MJ, Meyer DR, Rosco MG, Habib MM. Povidone-iodine concentration and dosing in cataract surgery. Surv Ophthalmol. 2018;63(6):862-8. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2018.05.002
25. Kirk-Bayley J, Challacombe S, Sunkaraneni VS, Combes J. The use of Povidone Iodine nasal spray and mouthwash during the current COVID-19 pandemic may protect healthcare workers and reduce cross infection. http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3563092
26. Mady, Leila J, et al. Consideration of povidone-iodine as a public health intervention for COVID-19: Utilization as "Personal Protective Equipment" for frontline providers exposed in high-risk head and neck and skull base oncology care. Oral Oncology. 2020;https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104724
27. Produk informasi Betadine Obat Kumur Antiseptik. 2016.



Review Article

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pada Anak (Studi Literatur)

Dimas Tri Anantyo², Ayu Anggraini Kusumaningrum¹, Arsita Eka Rini²,
Adhie Nur Radityo², Kamilah Budhi Rahardjani², Gatot Irawan Sarosa²

¹Rumah Sakit Nasional Diponegoro

²Divisi Perinatologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.479>

Diajukan: 28 Juli 2020

Diterima: 11 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:

Divisi Perinatologi
Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro

Korespondensi Penulis:

Dimas Tri Anantyo
Jl. Prof. Soedarto, Tembalang, Semarang,
Jawa Tengah 50275,
Indonesia

E-mail:

dimastrianantyo@lecturer.undip.ac.id

Latar belakang : Pandemi Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh virus SARS CoV-2 ini berawal dari Wuhan, China, menyebar ke lebih dari 200 negara dan mengakibatkan puluhan ribu kematian termasuk anak. Studi literatur yang membahas COVID-19 pada orang dewasa mulai bermunculan, namun pada anak masih terbatas. Dalam studi literatur ini kami mengulas beberapa artikel ilmiah dan literatur terbaru tentang COVID-19 pada anak yang dipublikasikan sejak Januari 2020 hingga akhir Juli 2020, khususnya manifestasi klinis dan pemeriksaan penunjang.

Metode : Mengulas publikasi 35 literatur ilmiah mengenai COVID-19 anak pada jurnal seperti Pubmed, Google Scholar, Science Direct, The Lancet sejak Januari hingga Juli 2020.

Hasil : Kejadian COVID-19 pada anak lebih rendah dan memiliki gejala yang lebih ringan dibandingkan orang dewasa. Gejala yang sering muncul adalah batuk, faring hiperemis, dan demam. Belum ada bukti jelas mengenai kejadian transmisi intrauterine yang dilaporkan. Prognosis menunjukkan respon terapi yang baik dan pemulihan yang lebih cepat dibandingkan dengan orang dewasa.

Simpulan : Kejadian COVID-19 lebih rendah, manifestasi klinis lebih ringan dan prognosis lebih baik pada anak dibandingkan dengan orang dewasa.

Kata kunci : COVID-19, anak, studi literatur

Coronavirus disease in children (A literature review)

Abstract

Background : DThe Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic caused by the SARS CoV-2 virus originated in Wuhan, China, spread to more than 200 countries and resulted in tens of thousands of deaths including children. Literature studies discussing COVID-19 in adults are starting to emerge, but in children it is still limited. In this literature study, we review some of the latest scientific articles and literature on COVID-19 in children published from January 2020 to the end of July 2020, in particular clinical manifestations and supporting examinations.

Methods : Reviewing 35 scientific literatures about children with COVID-19 in journals such as Pubmed, Google Scholar, Science Direct, The Lancet from January to July 2020.

Results : The incidence of COVID-19 in children was lower and had milder symptoms than adults. Symptoms that often appear are cough, hyperemic pharynx, and fever. There was unclear proof of intrauterine transmission. The prognosis of children with COVID-19 showed a good response to therapy and faster recovery compared to adults.

Conclusion : The incidence of COVID-19 is lower, the clinical manifestations are milder, and the prognosis is better in children compared to adults.

Keywords : COVID-19, children, literature study

PENDAHULUAN

Sejak Desember 2019 dikota Wuhan, China, melaporkan kejadian pneumonia, selanjutnya diketahui penyebabnya adalah novel coronavirus (SARS-CoV-2) dan dikenal sebagai *coronavirus disease 2019* (COVID-19).^{1,2} Virus ini termasuk jenis *family coronavirus* ke-tujuh dan karena penyebarannya yang luas, pada 11 Maret 2020, *World Health Organization* (WHO) menetapkan wabah ini sebagai pandemi.³ Menurut data yang dihimpun sejak 16 Maret 2020, terdapat 168.000 kasus terkonfirmasi dan 6500 kematian di seluruh dunia.⁴ Berdasarkan data 26 Maret 2020, terdapat 81.340 kasus terkonfirmasi positif di China, dan Amerika Serikat menjadi negara di luar Cina yang menduduki peringkat pertama jumlah tertinggi kasus terkonfirmasi positif COVID-19 dengan jumlah 83507 kasus.⁵

Kejadian kasus terkonfirmasi positif COVID-19 pada anak memang relatif jarang, pada tanggal 4 Februari 2020 di Jerman ditemukan 2 anak yang terkonfirmasi, dan di Filipina 1 anak berusia 5 tahun juga terkonfirmasi. Kasus COVID-19 juga terbukti dapat terjadi pada neonatus dengan kasus pertama dilaporkan di Wuhan, Cina pada neonatus usia 3 hari.⁶ *Wuhan Institute of Virology* menemukan bukti yang menjelaskan bahwa kemungkinan penularan SARS-CoV-2 berasal dari kelelawar, dan virus SARS-CoV masuk dengan cara terikat pada reseptor sel *angiotensin converting enzyme 2* (ACE-2).⁵

Walaupun kasus COVID-19 pada anak relatif rendah, namun hal ini masih diragukan. Penelitian ini dilakukan dengan cara studi literatur, dan mempelajari berbagai aspek berbeda perihal COVID-19 pada anak.

METODE

Peneliti menelaah beberapa literatur ilmiah baik yang

sudah dipublikasi maupun belum dipublikasi (*pre-print* atau *pre-proof accepted*) di PubMed Central, Google Scholar, Science Direct, Elsevier yang dipublikasikan sejak Januari 2020 hingga Maret 2020. Kata kunci yang digunakan untuk mencari jurnal terkait adalah 'COVID-19' atau 'SARS-CoV2' dengan kombinasi kata '*Pediatrics*' atau '*Neonatus*' atau '*Infant*'.

Kriteria inklusi yang digunakan adalah literatur ilmiah yang diterima di jurnal terindex, literatur ilmiah dengan Bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia, dan fokus literatur mengenai COVID-19. Kriteria eksklusi apabila literatur yang tidak menggunakan bahasa Inggris atau Bahasa Indonesia, tidak ada nama penulis atau referensi, dan artikel dari jurnal yang tidak terindex. Pada akhirnya, terdapat 35 literatur ilmiah yang memenuhi syarat kriteria inklusi dan data terkait perhal informasi COVID-19 pada pediatri ditelaah dan dianalisis menjadi naskah studi literatur.

HASIL

1. Kejadian Covid-19 pada Anak

Diperkirakan pada anak kurang dari 10 tahun, kurang dari 1% terinfeksi COVID-19 dan 2,4% diantaranya berusia kurang dari 18 tahun. Tingkat kematian COVID-19 pada anak di bawah 10 tahun hampir 0.⁷ Berdasarkan studi COVID-19 pediatrik, 2143 anak-anak dengan pemeriksaan laboratorium yang terkonfirmasi atau terduga kasus, sebagian besar pasien anak-anak (94,1%) didiagnosis sebagai asimtomatik, atau dengan penyakit ringan atau sedang.⁸ Meskipun kasus COVID-19 jarang terjadi pada bayi baru lahir, dilaporkan terdapat sembilan anak dirawat di rumah sakit yang didiagnosis dengan COVID-19 di Cina dari 8 Desember 2019, hingga 6 Februari 2020. Kasus anak pertama yang terkonfirmasi di Shenzhen, Cina pada 20 Januari 2020 hingga 6 Februari

2020, terdapat 230 kasus COVID-19 pada anak-anak (≤ 18 tahun).⁹ Kasus infeksi neonatal dengan SARS-CoV-2 telah dilaporkan di Cina, dengan yang termuda adalah 30 jam setelah kelahiran.²

Tim Epidemiologi Tanggap Darurat Pneumonia nCov Cina melakukan penelitian dengan 72.314 subyek dan menemukan bahwa sekitar 2% dari 44.672 kasus COVID-19 yang dikonfirmasi adalah anak-anak berusia 0-19 tahun.¹⁰ Dari jumlah tersebut, terdapat 0,9% berusia di bawah 10 tahun. Satu anak meninggal pada kelompok usia 10-19 tahun dan tidak ada anak berusia 0-9 tahun yang meninggal.¹¹ Tidak ada informasi lebih lanjut tentang anak yang meninggal dan apakah tes COVID-19 dilakukan sebelum atau setelah kematian. Data Italia, pada 18 Maret 2020, melaporkan bahwa hanya 1,2% dari 22.512 kasus dengan COVID-19 adalah anak-anak tanpa kematian.¹² Dari 4226 kasus COVID-19 yang terdeteksi di AS hingga 16 Maret 2020, 5% adalah anak-anak. Tidak ada satu pun dari 123 anak-anak AS dengan COVID-19 yang meninggal sejauh ini.¹³ Hal ini membuktikan bahwa ulasan ini dapat mengidentifikasi satu kematian pada anak-anak dengan COVID-19 hingga 18 Maret 2020.¹¹

Dong Y, dkk melaporkan dari 2143 anak yang didiagnosis dengan COVID-19 secara klinis 90% diantaranya tanpa gejala, atau gejala ringan atau sedang. Sisanya (0,6-5,2%) menderita gejala berat dan kritis. Menurut klasifikasi keparahan penyakit yang digunakan oleh beberapa publikasi Cina, penyakit parah didefinisikan sebagai dispneu, sianosis sentral dan saturasi oksigen kurang dari 92%.¹⁰ Keadaan kritis lain seperti gagal napas, kadang-kadang terjadi ARDS, syok, dan tanda-tanda kegagalan multi-organ, seperti ensefalopati, gagal jantung, koagulasi abnormal, dan gagal ginjal akut.¹⁰

Kejadian COVID-19 dengan gejala yang parah dan kritis adalah 10,6% pada anak-anak berusia < 1 tahun, 1-5 tahun (7,3%), 6-10 tahun (4,2%), 11-15 tahun (4,1%) dan 16-17 tahun (3,0%). Setengah dari anak-anak dengan COVID-19 kritis dalam penelitian ini berusia kurang dari 1 tahun dan kejadian tinggi pada keadaan yang parah terlihat pada anak-anak yang sangat muda. Dari 171 anak yang dirawat di Rumah Sakit Anak Wuhan, tiga (1,8%) memerlukan perawatan intensif dan semua dari mereka memiliki komorbid.^{10,14}

2. Transmisi pada Anak

COVID-19 sangat infeksius dan semua populasi secara umum rentan terinfeksi melalui droplet dan kontak antar manusia menjadi rute transmisi utama.^{2,3} Transmisi aerosol dan fecal-oral masih memungkinkan terjadi, karena asam nukleat SARS-CoV-2 juga terdeteksi di sampel feses pasien.⁹ Neonatus usia 17 hari anak dari tenaga medis di Cina yang terkonfirmasi COVID-19 dilaporkan terkonfirmasi COVID-19.⁵

Berdasarkan data *National Health Commission of*

China, terdapat 3 kasus neonatus dari 171 kasus terkonfirmasi COVID-19 yang dilaporkan hingga tanggal 20 Februari 2020. Pasien terkonfirmasi COVID-19 termuda berusia 30 jam, lahir dari ibu yang terkonfirmasi COVID-19.³ Dalam rangka memastikan kemungkinan *vertical/intrauterine transmission*, dilakukan penelitian pada 9 ibu hamil yang terkonfirmasi COVID-19 di *Zhongnan Hospital Wuhan University* pada tanggal 2-31 Januari 2020, dan setelah anak lahir secara *Section Caesarea*, sampel cairan amnion, kord, swab faring neonatus, dan ASI diambil untuk menilai apakah ada *vertical mother-fetus transmission*, dan hasilnya semua sampel negatif. Hal ini menjelaskan bahwa penularan secara *vertical transmission* masih harus dikaji lebih lanjut.¹⁵

Data penelitian yang diambil di Cina pada 9 anak terkonfirmasi positif COVID-19 menjelaskan bahwa semua anak memiliki riwayat kontak dengan minimal 1 anggota keluarga yang terkonfirmasi COVID-19, dimana 7 anak tinggal di Wuhan, Cina atau memiliki anggota keluarga yang bepergian ke Wuhan. Laporan kasus di Singapura, terdapat anak usia 6 bulan yang asimtomatik, namun karena riwayat kontak erat dengan kedua orangtuanya yang terkonfirmasi COVID-19 akhirnya anak dirawat di Rumah sakit, satu hari kemudian anak usia 6 bulan terkonfirmasi COVID-19.⁵

Berdasarkan data epidemiologi penelitian sebelumnya, 56% (34 dari 61 anak) anak dengan COVID-19 memiliki riwayat kontak erat dengan keluarga. Analisis epidemiologi yang dilakukan pada 31 anak di 6 provinsi di Cina utara menemukan bahwa 68% anak memiliki riwayat kontak dengan orang dewasa yang terkonfirmasi COVID-19, 3% memiliki kontak dengan pasien asimtomatik.⁵ Terdapat penelitian yang juga menjelaskan transmisi COVID-19 lewat *fecal-oral*, dimana peneliti mengamati perubahan pada asam nukleat sampel swab tenggorok dan sampel feses. Hasilnya menjelaskan bahwa pada anak, hasil RT-PCR pada sampel feses masih ada 20 hari setelah hasil RT-PCR swab tenggorokan negatif dan tidak terdapat gejala pada anak.^{8,16}

Pada kasus neonatal, masih belum jelas apakah dapat terjadi transmisi melalui transplasental atau *route transcervical* maupun melalui paparan lingkungan. Penting untuk memperjelas apakah dan bagaimana SARS-CoV-2 mencapai janin, sehingga untuk mencegah infeksi neonatal, patut mengoptimalkan manajemen kehamilan dan akhirnya lebih memahami biologi SARS-CoV-2. Studi kasus di Perancis memaparkan seorang ibu hamil dengan demam dan batuk berdarah, positif SARS-CoV-2 dari sampel darah, swab nasofaring, swab vagina, dan cairan amnion. Pada laporan kasus seorang bayi laki-laki dengan APGAR Score 4 dan dilakukan resusitasi neonatus. Swab nasofaring, dan swab anal diperiksa dengan RT-PCR pada umur 1 jam, 3 hari, dan 18 hari menunjukkan positif SARS-CoV-2.¹⁷

3. Manifestasi Klinis pada Anak

Manifestasi klinis pasien COVID-19 memiliki spektrum yang luas, mulai dari tanpa gejala (asimtomatik), gejala ringan, pneumonia, pneumonia berat, ARDS, sepsis, hingga syok sepsis. Gejala ringan didefinisikan sebagai pasien dengan infeksi akut saluran napas atas tanpa komplikasi, bisa disertai dengan demam, fatigue, batuk (dengan atau tanpa sputum), anoreksia, malaise, nyeri tenggorokan, kongesti nasal, atau sakit kepala.^{2,9} Pasien tidak membutuhkan suplementasi oksigen. Haiyan Qiudkk, menjabarkan 17 (47%) dari 36 anak memiliki tipe klinis ringan, dengan sepuluh (28%) pasien tanpa gejala dan tujuh (19%) menunjukkan gejala pernapasan atas akut. Sisanya, 19 (53%) pasien anak memiliki tipe klinis sedang, karakteristik pneumonia ringan. Tidak ada kasus parah dan sakit kritis yang terlihat.¹⁶ Pada beberapa kasus pasien juga mengeluhkan diare dan muntah.^{2,9}

Pasien COVID-19 dengan pneumonia berat ditandai dengan demam, ditambah salah satu dari gejala: (1) frekuensi pernapasan $>30 \times / \text{menit}$ (2) distress pernapasan berat, atau (3) saturasi oksigen 93% tanpa bantuan oksigen.⁷ Sebagian besar anak yang terinfeksi memiliki manifestasi klinis ringan, dan prognosinya baik. Sebagian besar pasien anak pulih dalam 1 hingga 2 minggu setelah onset dan sangat jarang berkembang menjadi infeksi saluran pernapasan yang lebih berat.²

Dong Y dkk, mengamati 171 anak-anak dengan penyakit yang dikonfirmasi dan menyajikan gejala yang lebih rinci. Gejala yang paling umum adalah batuk (48,5%), eritema faring (46,2%) dan demam setidaknya $37,5^\circ\text{C}$ (41,5%). Para peneliti melaporkan bahwa 32,1% dari anak-anak mengalami demam di atas 38°C dan di antaranya $38,1\text{--}39,0^\circ\text{C}$. Gejala lain adalah diare (8,8%), kelelahan (7,6%), rinore (7,6%) dan muntah (6,4%).¹⁰ Empat dari 171 anak (2,3%) memiliki saturasi oksigen rendah kurang dari 92%. Perlu dicatat bahwa beberapa publikasi COVID-19 telah menetapkan saturasi oksigen rendah yang dimaksud adalah di bawah 93% atau 94%. Sebagian besar anak menunjukkan takipnea (28,7%) dan takikardia (42,1%) saat masuk rumah sakit.¹⁸

Studi lain menunjukkan bahwa saat masuk, gejala yang sering adalah demam (13 [36%]) dan batuk kering (tujuh [19%]). Dari 13 pasien dengan demam, empat (11%) memiliki suhu tubuh $38,5^\circ\text{C}$ atau lebih tinggi dan sembilan (25%) memiliki suhutubuh $37,5\text{--}38,5^\circ\text{C}$. Gejala lain jarang dicatat, termasuk sakit tenggorokan (dua [6%]), kongesti faring (satu [3%]), dyspnea atau tachypnea (satu [3%]), dan muntah atau diare (dua [6%]). Tidak ada gejala neurologis atau tanda-tanda gagal jantung, hati, atau ginjal yang dilaporkan.¹⁹ Pneumonia ditambah demam atau batuk terlihat pada 11 (30%) pasien anak dan 8 (22%) menderita pneumonia sebagai satu-satunya gejala. Sepuluh (28%) anak-anak tidak menunjukkan gejala pneumonia, 5 (14%) melaporkan demam saja, dan 2 (5%) hanya menderita batuk kering.¹⁹

4. Diagnosis Covid-19 pada Anak

Diagnosis COVID-19 pada anak diperoleh dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Beberapa negara memiliki kriteria dan prosedur tertentu dalam mendiagnosis COVID-19 pada anak. Di Indonesia, penegakan diagnosis COVID-19 pada anak dilakukan berdasarkan Panduan Klinis Tatalaksana COVID-19 pada Anak yang diterbitkan oleh Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI).²⁰ Pada anamnesis perlu ditanyakan adanya manifestasi klinis dari COVID-19 dan faktor risiko yang berkaitan dengan infeksi SARS-CoV-2 (riwayat berada di wilayah transmisi selama 14 hari sebelum timbul gejala). Setelah itu dilakukan pemeriksaan fisik untuk menentukan derajat keparahan penyakit, dan dapat dilakukan pemeriksaan penunjang sesuai indikasi, diantaranya pemeriksaan laboratorium darah, pencitraan, RT-PCR, dan *rapid test*. Status anak yang dicurigai terinfeksi SARS-CoV-2 diklasifikasikan sebagai Orang Tanpa Gejala (OTG), Orang Dalam Pemantauan (ODP), Pasien Dalam Pengawasan (PDP), kasus probabel, dan kasus konfirmasi (tabel 1). Anak yang berstatus PDP diklasifikasikan lagi menjadi 4 kategori berdasarkan tingkat keparahan penyakitnya (tabel 2).^{20,21}

Berdasarkan keputusan menteri yang tertuang pada Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/413/2020 tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Covid-19, klasifikasi berubah menjadi kontak erat, kasus *probable*, kasus suspek, dan kasus konfirmasi.²²

Beberapa studi di luar negeri juga menyantumkan kriteria diagnosis COVID-19 pada anak dan neonatus. Hao Hong dkk di China menyebutkan penegakan diagnosis COVID-19 pada neonatus harus memenuhi seluruh kriteria berikut: (1) setidaknya terdapat 1 gejala klinis (suhu tubuh yang tidak stabil, atau lemah, atau sesak napas), (2) X-foto thoraks menunjukkan kelainan berupa *milled glass opacities* baik unilateral maupun bilateral, (3) terdapat keluarga/pengasuh pasien yang terdiagnosis COVID-19, dan (4) kontak dekat dengan orang yang mungkin atau telah terkonfirmasi terinfeksi SARS-CoV-2, pasien dengan pneumonia yang tidak khas, atau hewan liar di pasar hewan.²

Dalam studi kohort observasional yang dilakukan oleh Haiyan Qiudkk di 3 rumah sakit di Provinsi Zhejiang, China, dilakukan skrining dan investigasi epidemiologis pada seluruh pasien anak (usia 0–16 tahun) yang memiliki gejala batuk, demam, dan terdapat gambaran radiologis, atau ada riwayat kontak dekat dengan pasien terinfeksi atau berada di wilayah transmisi, kemudian untuk mengonfirmasi infeksi SARS-CoV-2 dilakukan pemeriksaan RT-PCR.¹⁹

Di Iran, neonatus yang lahir dari ibu dengan positif COVID-19 harus diisolasi dan diskruining.⁴ Pada pasien anak yang dicurigai terinfeksi COVID-19 (batuk

TABEL 1
Klasifikasi status anak yang dicurigai terinfeksi SARS-CoV-2 di Indonesia^{20,21}

Status	Definisi
Orang tanpa Gejala (OTG)	Seseorang yang tidak bergejala dan memiliki risiko tertular dari orang konfirmasi COVID-19.
Orang dalam Pemantauan (ODP)	Anak yang demam ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) atau riwayat demam atau gejala gangguan sistem pernapasan seperti pilek/sakit tenggorokan/batuk, tanpa gejala pneumonia dan tidak ada penyebab lain berdasarkan gambaran klinis yang meyakinkan dan memenuhi kriteria epidemiologis (pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala, memiliki riwayat perjalanan atau tinggal di luar negeri yang melaporkan transmisi lokal atau riwayat perjalanan atau tinggal di area transmisi lokal di Indonesia).
Pasien dalam Pengawasan (PDP)	- Anak yang mengalami demam ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) atau ada riwayat demam, disertai salah satu gejala/tanda penyakit pernapasan seperti: batuk/pilek/nyeri tenggorokan/pneumonia ringan hingga berat (berdasarkan gejala klinis dengan atau tanpa pemeriksaan radiologis) dan tidak ada penyebab lain berdasarkan gambaran klinis yang meyakinkan dan memenuhi kriteria epidemiologis. - Anak dengan demam ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) atau riwayat demam atau ISPA dan pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat kontak dengan kasus konfirmasi atau probabel COVID-19. - Anak dengan gejala ISPA berat/pneumonia berat di area transmisi lokal di Indonesia yang membutuhkan perawatan di rumah sakit dan tidak ada penyebab lain berdasarkan gambaran klinis yang meyakinkan.
Kasus probabel	Pasien dalam pengawasan yang diperiksa untuk COVID-19 tetapi inkonklusif (tidak dapat disimpulkan).
Kasus konfirmasi	Anak yang terinfeksi COVID-19 dengan hasil pemeriksaan laboratorium positif.

TABEL 2
Klasifikasi anak yang berstatus PDP menurut IDAI²⁰

Klasifikasi	Keterangan
Asimtomatik	Anak dengan hasil positif COVID-19 tanpa manifestasi klinis
ISPA atas	Demam, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, fatigue, nyeri kepala, myalgia atau rasa tidak nyaman
Pneumonia	ISPA atas disertai dengan minimal salah satu kriteria berikut : takipneu, dispnea, saturasi oksigen $< 92\%$, hipoksemia
Kasus kritis	Gagal napas membutuhkan ventilator Sepsis

kering, menggigil, atau tanpa demam) dilakukan penegakan diagnosis sesuai algoritma (gambar 1), sehingga kemudian dapat diklasifikasikan menjadi kasus definitif (anak dengan riwayat, gejala dan tanda yang mengarah kepada COVID-19, disertai dengan hasil CT-scan thoraks yang abnormal dan hasil PCR positif), terduga/*suspected* (anak dengan riwayat, gejala dan tanda dan hasil CT scan thoraks yang abnormal yang mengarah kepada COVID-19, dengan hasil PCR yang

negatif), atau ditolak/*rejected* (anak dengan hasil PCR negatif dan hasil CT scan thoraks abnormal yang disebabkan oleh penyakit selain COVID-19).²³

TRANSMISI VERTIKAL IBU DAN ANAK

Beberapa penelitian yang menguji cairan amnion, darah plasenta, dan swab tenggorokan neonatus tidak menunjukkan terdapatnya virus SARS CoV-2. Pemeriksaan RT-PCR tes juga menunjukkan hasil

TABEL 3
Klasifikasi Status Pasien yang dicurigai terinfeksi SARS-CoV-2 di Indonesia²²

Status	Definisi
Kontak erat	Orang yang memiliki riwayat kontak dengan kasus <i>probable</i> atau konfirmasi Covid-19. Riwayat yang dimaksud: a. Kontak tatap muka b. Sentuhan fisik c. Orang yang memberikan perawatan langsung tanpa menggunakan APD
Kasus <i>probable</i>	Kasus suspek dengan ISPA berat/meninggal dengan gambaran klinis yang meyakinkan Covid-19 dan belum ada hasil pemeriksaan laboratorium <i>real time</i> PCR
Kasus suspek	Seseorang yang memiliki salah satu dari kriteria berikut: a. Orang dengan ISPA dan pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat perjalanan atau tinggal di negara/wilayah Indonesia yang melaporkan transmisi lokal b. Orang dengan salah satu gejala/tanda ISPA dan pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat kontak dengan kasus konfirmasi/ <i>probable</i> Covid-19 c. Orang dengan ISPA berat/pneumonia berat yang membutuhkan perawatan di rumah sakit dan tidak ada penyebab lain berdasarkan gambaran klinis yang meyakinkan
Kasus konfirmasi	Seseorang dinyatakan positif terinfeksi virus Covid-19 yang dibuktikan dengan pemeriksaan laboratorium <i>real time</i> . Kasus konfirmasi dibagi menjadi 2: a. Kasus konfirmasi dengan gejala (simptomatik) b. Kasus konfirmasi tanpa gejala (asimptomatik)

negatif.^{15,24} Tidak menutup kemungkinan penularan nosokomial dapat terjadi.^{6,25} Memperpendek waktu persalinan dan meminimalisir kontak antara cairan tubuh ibu dan neonates saat persalinan perlu dilakukan sebagai salah satu langkah preventif penularan.⁶ Kasus lain di Vietnam yaitu seorang Ibu penderita COVID-19 dan bayinya yang tertular oleh neneknya secara nosokomial, diisolasi bersama, ibu memakai masker bedah, mempraktikkan *hand hygiene*, dan ibu melanjutkan menyusui bayinya.²⁵

Sebuah studi menyatakan dari 70 bayi baru lahir, dilahirkan dari ibu dengan infeksi SARS-CoV-2 yang telah terkonfirmasi, dari sembilan studi yang berbeda dianalisis secara kumulatif, enam puluh lima neonatus (92,9% kasus) dari tujuh penelitian independen terbukti negatif untuk infeksi transplasenta menurut swab orofaringeal atau nasofaring yang dilakukan pada jam-jam pertama atau hari-hari kehidupan; empat pasien (5,7% kasus) memiliki infeksi dini terdeteksi pada hari kedua kehidupan, dan penularan vertikal tidak dapat disingkirkan. Satu pasien memiliki usap tenggorokan negatif tetapi jumlah IgM dan IgG positif, dan dianggap mungkin terinfeksi dalam rahim. Secara kumulatif, pada 5 dari 70 kasus (7,1% neonatus), transmisi vertikal tidak dapat disingkirkan.²⁶

6. Pemeriksaan Penunjang Pada Anak

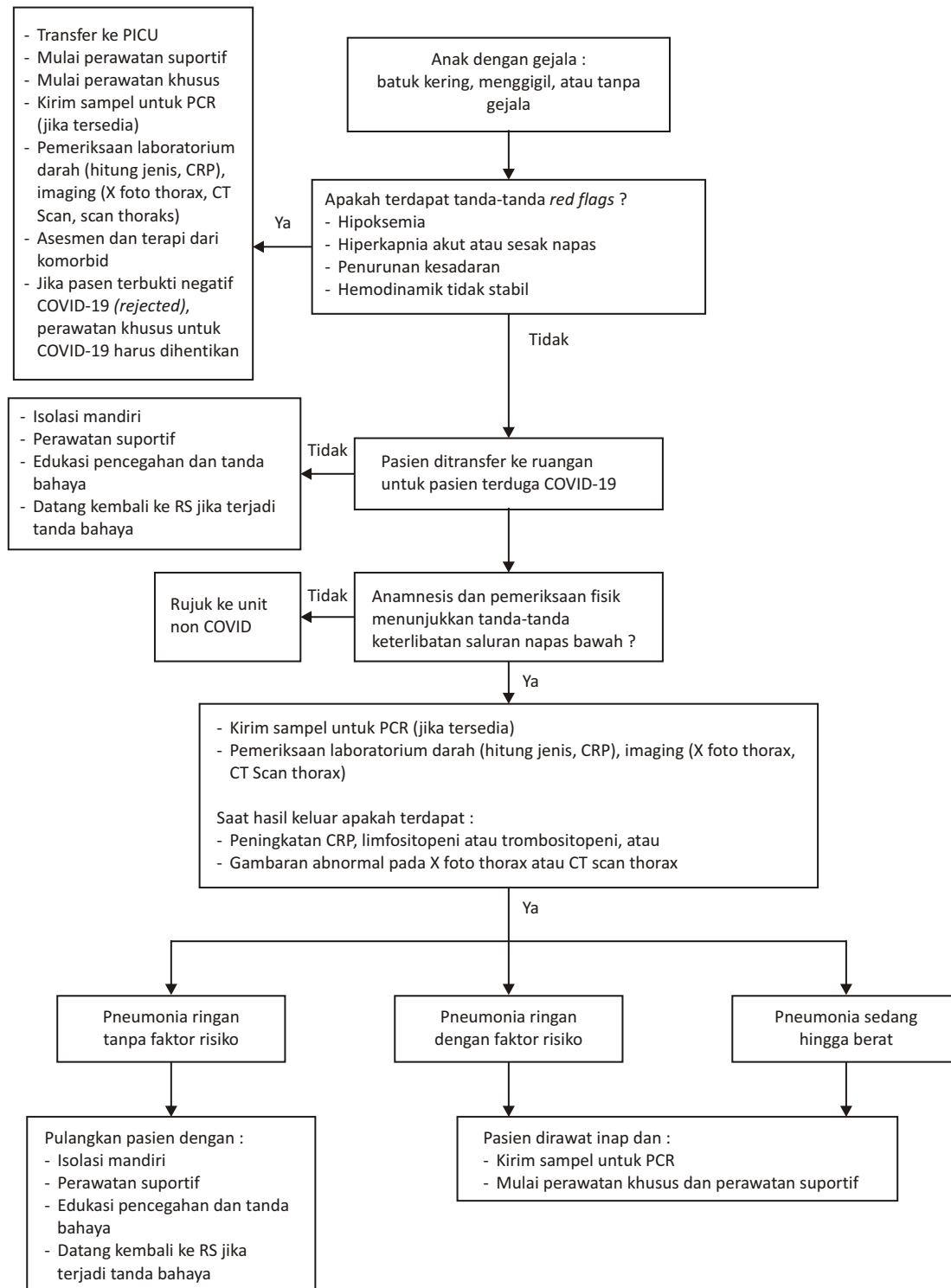
Pemeriksaan laboratorium seperti darah rutin, hitung jenis, *C-reactive protein* (CRP), prokalsitonin, *creatinine*

kinase, fungsi hepar, dan bilirubin dapat dikerjakan sesuai indikasi. Haiyan dkk dalam studinya melaporkan ditemukan leukopenia pada 19% kasus, limfositopenia pada 31% kasus, dan peningkatan prokalsitonin pada 17% kasus. Limfositopenia, peningkatan prokalsitonin dan penurunan *creatinine kinase* didapatkan lebih banyak pada anak yang lebih tua.²³ Hampir 76% kasus COVID-19 pada anak di Iran menunjukkan jumlah leukosit yang normal. Peningkatan prokalsitonin, CRP, *creatinine kinase*, dan enzim hepar telah dilaporkan namun tidak memiliki nilai diagnosis yang signifikan.⁴ Trombositopenia juga kadang dijumpai.⁷

Modalitas pencitraan yang menjadi pilihan pada kasus COVID-19 adalah CT-scan thoraks. X-foto thoraks kurang memberikan hasil yang meyakinkan, karena pada banyak kasus tidak menunjukkan kelainan. Pada hasil CT-scan thoraks dapat ditemukan gambaran konsolidasi, *ground glass opacity*, penebalan peribronkial, bahkan pada fase kritis dapat ditemukan gambaran *white lung appearance*.²⁷

Pemeriksaan diagnostik untuk SARS-CoV-2 adalah *Real Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR), yang direkomendasikan oleh WHO untuk pasien-pasien yang termasuk dalam suspek COVID-19. Sampel yang diambil untuk RT-PCR berasal dari swab nasofaring. *Rapid test* juga dapat dilakukan namun memiliki potensi *false negative*. Pemeriksaan kultur virus tidak direkomendasikan untuk diagnosis SARS-CoV-2.^{7,20}

Pemeriksaan diagnostik untuk SARS-CoV-2 adalah *Real Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR),

Gambar 1. Algoritma diagnosis COVID-19 pada anak di Iran²³

yang direkomendasikan oleh WHO untuk pasien-pasien yang termasuk dalam suspek COVID-19. Sampel yang diambil untuk RT-PCR berasal dari swab nasofaring. *Rapid test* juga dapat dilakukan namun memiliki potensi *false negative*. Pemeriksaan kultur virus tidak direkomendasikan untuk diagnosis SARS-CoV-2.^{11,28}

6. Pencegahan, Pengobatan Dan Prognosis Pada Anak

Pencegahan merupakan hal yang ditekankan. Penerapan peraturan penutupan sementara sekolah dengan melakukan pembelajaran di rumah, *social distancing*, dan penjagaan jarak dengan orang dengan potensi penularan

TABEL 4

Ringkasan kumpulan artikel berdasarkan metode

No.	Judul	Penulis	Jurnal, waktu terbit	Ringkasan
Sistematic Review				
1.	Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults ³	Jonas F Ludvigson	Journal Acta Paediatrica, 2020	Tim epidemiologi respon kegawatdaruratan pneumonia akibat Novel Coronavirus menyatakandari 72314 subyek, 2% terkonfirmasi terinfeksi, dimana 0,9% adalah anak-anak di bawah 10 tahun. 1,2 % dari seluruh pasien di Itali per Maret 2020 adalah anak-anak. Tidak ada laporan kematian. Dari 2134 anak, 34,1% didiagnosa berdasarkan tes laboratorium dan manifestasi klinis seperti ISPA, demam, nyeri tenggorokan, nyeri otot, dan kelelahan. Prognosis pada 171 pasien anak baik dan hanya membutuhkan 1-2 minggu terapi. Terapi pada anak adalah terapi suportif, antibiotik, dan antiviral.
2.	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in Pediatrics and the Role of Pediatricians: A Systematic Review ⁴	Seyed Javad Seyedi, Reza Shojaeian, Mehran Hiraifar, Ahmad Mohammadi-pour, Seyed Ali Alamdaran	Iranian Journal of Pediatrics, 29 Maret 2020	Anak yang lahir dari ibu dengan COVID-19 harus diisolasi dan di skrining, serta tidak disarankan untuk diberi ASI.
3.	COVID-19 epidemic: disease characteristics in children ⁵	She Jiatong, <i>et al.</i>	Virology Journal, 31 Maret 2020	Per 26 Maret 2020, data di Cina menunjukkan 2,4% pasien adalah anak <18 tahun. Sembilan dari 14 anak usia 8 bulan – 16 tahun yang positif SARS-Cov-2 tidak bergejala dan 5 anak lainnya menunjukkan gejala distress pernafasan ringan (3 pneumonia, 2 dengan komorbid). <0,02% dari kasus COVID-19 adalah anak-anak.
4.	Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know ⁹	Qi Lu, <i>et al.</i>	Journal of Medical Virology, 1 Maret 2020	Transmisi vertikal masih diragukan karena pada pemeriksaan amnion, plasenta, ASI mendapatkan hasil negatif. Terapi pada neonates hampir sama dengan dewasa namun diberi surfaktan, iNO, HFOV dengan dosis lebih tinggi.
5.	Understanding of COVID-19 in children from different perspectives of traditional Chinese medicine and western medicine ¹⁴	Zhu Yueling, <i>et al</i>	Chinese Traditional and Herbal Drugs	Dari 171 anak yang diterapi di Rumah Sakit Anak Wuhan, 3 (1,8%) membutuhkan ICU dan mempunyai komorbid.

No.	Judul	Penulis	Jurnal, waktu terbit	Ringkasan
Sistematic Review				
6.	Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China:an observational cohort study ¹⁹	Haiyan Qiu, <i>et al.</i>	Elsevier, 25 Maret 2020	Pada periode 17 Januari–1 Maret 2020, 36 anak terinfeksi dengan ISPA berat. Rute transmisi adalah dengan kontak erat keluarga 32 (89%) pasien, riwayat terpapar pada area endemis 12 (33%) pasien, 8 (22%) pasien adalah keduanya. Gejala tersering adalah demam pada 13 (36%) anak, 4 (11%) dengan suhu $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ dan 9 (15%) anak dengan suhu $37,5\text{--}38,5^{\circ}\text{C}$; dan batuk kering pada 7 (19%) anak. (53%) pasien memiliki tipe klinis sedang dengan pneumonia; (47%) ringan, dan 10 pasien tidak menunjukkan gejala (28%) atau memiliki gejala pernapasan atas akut sebanyak 7 pasien (19%). Hasil pemeriksaan laboratorium abnormal yang sering ditemukan adalah creatinine kinase MB yang meningkat 11 (31%), menurunnya limfosit 11 (31%), leukopenia 7 (19%), dan kenaikan prokalsitonin 6 (17%).
7.	Proposal for prevention and control of the 2019 novel coronavirus disease in newborn infants ³⁴	Li F, <i>et al.</i>	BMJ Journal, 20 Februari 2020	Bayi baru lahir dipertimbangkan dalam populasi berisiko tinggi. <i>Infant</i> yang tersuspek COVID-19 harus diisolasi dan dimonitoring baik dengan maupun tanpa gejala. Para tenaga medis harus menggunakan APD. Pemberian ASI dihindari terlebih dahulu hingga ibu sembuh dengan hasil swab negatif 2x berturut-turut.
8.	Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement ³⁵	Shen K, <i>et al</i>	Journal of Perinatology, 7 Februari 2020	Diagnosis COVID-19 bisa berdasarkan epidemiologi dan manifestasi klinis. Manajemen dilakukan berdasarkan derajat keparahan penyakit. Terapi meliputi simptomatis, penggunaan oksigen, dan antivirus. Pencegahan dan control infeksi sangat penting.
Literature Study				
1.	Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini Coronavirus Disease 2019: Review of Current Literatures ⁷	Adityo Susilo, C. Martin Rumende	Journal of Internal Medicine in Indonesia, 2020	Manifestasi klinis dari COVID-19 berspektrum luas, mulai dari asimtomatik, gejala ringan, pneumonia, pneumonia berat, ARDS, sepsis hingga syok sepsis.
2.	COVID-19 in newborns and children: state of the art ³²	Paraluppi V <i>et al.</i>	Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine, 28 Maret 2020	Tidak ada data yang mengindikasikan transmisi fetal-maternal, tapi bayi baru lahir dari ibu yang terkonfirmasi dalam risiko yang tinggi untuk tertular. Ditemukan RT PCR pada swab anus positif meskipun pada nasofaring sudah negatif. Penggunaan steroid bisa memperburuk prognosis.
3.	Are children less susceptible to COVID-19 ³¹	Ping-Ing Lee, <i>et al.</i>	Journal of Microbiology, Immunology, and Infection	Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit China menyatakan 44.672 kasus terkonfirmasi, 416 (0,9%) adalah anak-anak usia kurang dari 10 tahun dan 549 (1,2%) adalah anak 10–19 tahun. Anak-anak memiliki aktivitas yang cenderung jarang di luar rumah, perubahan maturase dari sistem <i>transport axonal</i> , lebih banyak imunitas <i>innate</i> dan sistem respirasi lebih sehat dibandingkan orang dewasa. ACE–2 reseptor memburuk seiring bertambahnya usia.

No.	Judul	Penulis	Jurnal, waktu terbit	Ringkasan
Perspective Article				
1.	Clinical characteristics of Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants, and children ²	Hao Hong, <i>et al.</i>	Journal Pediatrics- Neonatology, 24 Februari 2020	Pasien dengan COVID-19 termuda adalah seorang bayi berusia 30 jam di China. Neonatus dapat didiagnosis dengan demam/tidak mau menetek, distress pernafasan, unilateral/bilateral <i>glass opacity</i> pada rontgen thorax, riwayat kontak erat dengan anggota keluarga yang positif.
2.	COVID-19 in children: More than meets the eye ⁸	Stefan H.F Hagmann	Elsevier Travel Medicine and Infectious Disease, 26 Maret 2010	94,1% dari 2134 anak asimtomatik. Sebuah studi mengamati SARS-CoV-2 pada sampel feses dan virus bertahan lebih lama pada gastrointestinal dibandingkan pada sistem respirasi.
3.	The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) China, 2020. ¹¹	Zhang Y <i>et al.</i>	Chinese Journal of Epidemiology, 2020	Dari 72.314 subyek, 2% (44.672) pasien terkonfirmasi COVID-19 adalah anak usia 0–19 tahun. 0,9% diantaranya usia di bawah 10 tahun. 1 anak meninggal pada kelompok usia 10–19 tahun, tidak ada data kematian pada anak usia 0–9 tahun.
4.	SARS-CoV-2 Infection in Children ¹⁸	Lu X <i>et al.</i>	The New England Journal of Medicine, 18 Maret 2020	Gejala paling sering adalah batuk (48,5%), faring hiperemis (46,2%), dan demam 37,5°C (41,5%), di atas 38,5°C dan (32,1%), dan tersering 38,1–39,0°C. Dapat terjadi diare (8,8%), kelelahan (7,6%), rhinore (7,6%), dan muntah (6,4%). 4 (2,3%) dari 171 anak memiliki saturasi oksigen yang rendah yaitu kurang dari 92%. Beberapa publikasi menyatakan sebagian penderita COVID-19 mengalami penurunan saturasi oksigen yaitu di bawah 93–94%. Pada anak, takipneu terjadi pada 28,7% dan takikardi 42,1%. Prognosis dari kasusnya di luar provinsi Hubei menyatakan kebanyakan anak akan sembuh dalam 1–2 minggu.
5.	Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records ¹⁵	Huijun Chen, <i>et al.</i>	Elsevier, 12 Februari 2020	Studi observasi dari 9 kasus COVID-19 pada wanita hamil di RS Universitas Zhongnan dari 2 Januari hingga 31 Januari 2020. Setelah melahirkan, sampel amnion, plasenta, dan nasofaring dari neonates, ASI diambil untuk melihat transmisi vertikal. Hasilnya negatif, dan seluruh bayi baru lahir tidak menunjukkan tanda asfiksia.
Retrospective Study				
1.	Clinical and CT imaging features of COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children ³⁹	Huanhuan Liu, Fang Liu, Jinning Li, <i>et al</i>	Journal of Infection Elsevier, 2 Maret 2020	CT scan thorax memegang peranan penting dalam mendeteksi dan mendiagnosis Pneumonia COVID-19 dengan sensitivitas dan efisiensi tinggi dibandingkan X-Foto Thorax. Pada anak didapatkan konsolidasi dan <i>ground glass opacity</i>

No.	Judul	Penulis	Jurnal, waktu terbit	Ringkasan
Jurnal proceeding				
1.	Evolution of the immune system in humans from infancy to old age ³⁸	Simon. K, <i>et al.</i>	The royal society, Januari 2015	Sistem kekebalan bawaan telah dibentuk oleh evolusi untuk merespons secara efisien infeksi akut pada orang muda, untuk beradaptasi dengan kehamilan, dan untuk beradaptasi dengan infeksi kronis pada orang tua. Respons menurun seiring usia. Perubahan paling kritis lainnya dalam sistem kekebalan bawaan penuaan adalah peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti IL-beta, 1L-6, IL-18, dan TNF-alpha.
Case Report				
1.	A Case Report of Neonatal 2019 Coronavirus Disease in China ⁶	Shaoshuai Wang, <i>et al.</i>	Clinical Infectious Diseases Oxford University, 12 Maret 2020	Kasus pertama dari neonatus yang terinfeksi terjadi di Wuhan, Cina, pada neonatus yang berusia 3 hari. COVID-19 pada neonatus menyebabkan gawat janin, kelahiran prematur, trombositopenia, dan kelainan fungsi hati.
2.	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. ¹²	Livingston E, Bucher K, 18 Maret 2020	American Medical Association.	Rentang waktu gejala, onset, dan diagnosis COVID-19 pada tahun 2020. Data Italia, pada 18 Maret 2020, melaporkan bahwa hanya 1,2% dari 22.512 kasus dengan COVID-19 adalah anak-anak tanpa kematian.
3.	Prolonged Viral Shedding in Feces of Pediatric Patients with Coronavirus Disease ¹⁶	Yu-Han Xing, <i>et al.</i>	Journal of Microbiology, Immunology, and Infection, 25 Maret 2020	Dari 17 Januari – 23 Februari 2020, ada anak yang terinfeksi di Qingdao, Provinsi Shandong, dan diuji sampel usap faring dan feses. Hasil penelitian menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 menetap dalam tinja selama lebih dari 20 hari setelah feses swab negatif.
4.	Infants born to mothers with a new coronavirus (COVID-19) ²⁴	Chen Yan, <i>et al.</i>	Frontier in Pediatrics, 26 Maret 2020	Tak satu pun dari empat bayi yang baru lahir dari ibu dengan penularan infeksi COVID-19 terdeteksi. RT-PCR tetap menjadi standar deteksi infeksi COVID-19.
5.	The first infant case of COVID-19 acquired from a secondary transmission in Vietnam ²⁵	Le Hai <i>et al.</i>	The Lancet, 23 Maret 2020	Seorang pasien wanita berusia 3 bulan menjadi kasus bayi pertama COVID-19 di Vietnam. Dengan gejala pernapasan atas ringan (tidak seperti kelompok keluarga yang dilaporkan di mana anak bungsu tidak terinfeksi), infeksi ditularkan sekunder dari kontak dekat dengan keluarga (nenek). Ibu tidak memiliki gejala dan hasil tes negatif. Ibu disarankan untuk memakai masker wajah bedah, mempraktikkan kebersihan tangan, dan terus menyusui bayi.
6.	Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection ¹⁷	Vivanti, A.J., Vauloup-Fellous, C., Prevot, S. <i>et al.</i>	Nature Communication, 14 Juli 2020	SARS-CoV-2 menyebabkan: (1) viremia ibu, (2) infeksi plasenta yang ditunjukkan oleh imunohistokimia dan viral load yang sangat tinggi; peradangan plasenta, seperti yang ditunjukkan oleh pemeriksaan histologis dan imunohistokimia, dan (3) viremia neonatal setelah infeksi plasenta. Neonatus dipelajari secara klinis, melalui pencitraan, dan ditindaklanjuti. Neonatus memiliki manifestasi neurologis, mirip dengan pasien dewasa.

No.	Judul	Penulis	Jurnal, waktu terbit	Ringkasan
Case Series				
1.	Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. ¹⁰	Dong Y <i>et al.</i>	American Academy of Pediatrics, 2020	Diperoleh 731 (34,1%) kasus yang terkonfirmasi laboratorium dan 1.412 (65,9%) kasus yang dicurigai. Usia rata-rata semua pasien adalah tujuh tahun (kisaran interkuartil: 2-13), dan 1.213 kasus (56,6%) adalah laki-laki. Lebih dari 90% dari semua pasien adalah kasus tanpa gejala, ringan, atau sedang. Kami melakukan penelitian retrospektif pada karakteristik epidemiologi dari 2.143 pasien anak dengan COVID-19. Anak-anak didefinisikan sebagai orang yang berusia kurang dari 18 tahun. Per 8 Februari 2020, 2143 pasien anak dengan COVID-19 dilaporkan ke CDC Cina (Tabel 1). Secara keseluruhan, 731 (34,1%) pasien diidentifikasi sebagai kasus yang dikonfirmasi laboratorium, dan 1412 (65,9%) adalah kasus yang diduga. Di antara pasien tersebut, total 1.213 kasus (56,6%) adalah anak laki-laki dan tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik antara pasien anak laki-laki dan perempuan. Derajat keparahan pasien pada kasus yang dikonfirmasi dan dugaan, 94 (4,4%), 1091 (50,9%), dan 831 (38,8%) pasien didiagnosis sebagai kasus tanpa gejala, ringan, atau sedang, dalam setiap kasus tertentu, memberikan kontribusi total untuk 94,1% dari semua kasus. Proporsi kasus kritis adalah 10,6%, 7,3%, 4,2%, 4,1% dan 3,0% untuk kelompok usia masing-masing <1, 1–5, 6–10, 11–15 dan ≥16 tahun. Selain itu, seorang bocah lelaki berusia 14 tahun dari provinsi Hubei meninggal pada 7 Februari 2020.
2.	A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features ¹⁰	Cai J, <i>et al.</i>	Infectious Diseases of America Oxford University, 28 Februari 2020	Anak-anak memiliki gejala yang lebih ringan daripada orang dewasa. Demam dan batuk ringan adalah gejala umum. Virus dalam sistem respirasi lebih lama pada anak-anak dengan COVID ringan, yang menjadi tantangan untuk pengendalian infeksi. Frekuensi tinggi RNA (83,3%) terdeteksi dalam tinja pada pasien dengan gejala ringan.

No.	Judul	Penulis	Jurnal, waktu terbit	Ringkasan
Weekly Report				
1.	Morbidity and Mortality Weekly Report (March 16, 2020) Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) United States, February 12 March 16, 2020 ¹³	CDC COVID-19 Response Team	US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention, 16 Maret 2020	Di Amerika Serikat, per tanggal 16 Maret 2020, 4.226 kasus COVID-19 telah dilaporkan. Sejak 14 Maret 2020, meningkat menjadi 500 atau lebih kasus per hari. Di antara 2.449 pasien, 6% pasien berusia ≥85, 25% pasien berusia 65–84 tahun, 18% pasien berusia 55–64 tahun, dan 45–54 tahun, dan 29% pasien berusia 20–44 tahun. Hanya 5% dari kasus yang dilaporkan pada anak-anak berusia 0–19 tahun. 508 (12%) pasien dirawat di rumah sakit, 9% berusia ≥85 tahun, 36% berusia 65–84 tahun, 17% berusia 55–64 tahun, 18% berusia 45–54 tahun, dan 20% berusia 20–44 tahun. Kurang dari 1% dari rawat inap berusia ≤19 tahun. Persentase orang yang dirawat di rumah sakit meningkat dengan usia, dari 2–3% di antara orang berusia ≤19 tahun menjadi ≥31% di antara orang dewasa berusia ≥85 tahun. Dari 121 pasien yang diketahui telah dirawat di ICU, 7% kasus yang dilaporkan adalah orang dewasa ≥85 tahun, 46% orang dewasa berusia 65–84 tahun, 36% orang dewasa berusia 45–64 tahun, dan 12% orang dewasa berusia 20–44 tahun. Tidak ada perawatan ICU yang dilaporkan di pada anak usia ≤19 tahun. Persentase perawatan di ICU terendah adalah orang dewasa berusia 20–44 tahun (2–4%) dan tertinggi berusia 75–84 tahun (11–31%).
Brief Report				
1.	A Well Infant With Coronavirus Disease 2019 With High Viral Load ⁴⁰	Kam, Kai-qian, <i>et al.</i>	Infection Disease of America, 3 April 2020	Anak asimtomatik berusia 6 bulan dengan coronavirus disease 2019 (COVID-19) memiliki swab nasofaring yang positif secara terus-menerus hingga hari ke 16 perawatan dan virus RNA pada feses. Pasien-pasien ini cenderung memainkan peran penting dalam penularan dari manusia ke manusia di masyarakat.
Expert Statement				
1.	An Algorithmic Approach to Diagnosis and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Iranian Expert's Consensus Statement ²³	Abdollah Karimi, Sedigheh Rafiei Tabatabaei, Maryam Rajabnejad, Zahra Pourmoghad-das, Hamid Rahimi, <i>et al.</i>	Archives of Pediatric Infectious Disease, The Official Journal of Pediatric Infections Research Center, SBUMS	Dapat dipastikan seorang anak dengan riwayat, tanda-tanda, dan gejala yang disarankan untuk COVID-19, bersama-sama dengan CT scan dada abnormal dan tes PCR positif didefinisikan sebagai kasus COVID-19 terkonfirmasi. Seorang anak dengan riwayat, tanda-tanda, dan gejala, dan CT scan dada abnormal (jika penyebab lain untuk CT abnormal dikesampingkan), dengan tes PCR negatif didefinisikan sebagai dugaan kasus COVID-19. Seorang anak dengan tes PCR negatif dan CT scan dada abnormal karena penyebab lain kecuali COVID-19 didefinisikan sebagai kasus COVID-19 yang ditolak.

No.	Judul	Penulis	Jurnal, waktu terbit	Ringkasan
Article Review				
1.	Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of fecal transmission ²⁷	Yuan Tian, Long Rong, WeidongNian, Yan He	Alimentary Pharmacology & Therapeutics Wiley, 26 Maret 2020	Pengujian PCR tinja seakurat deteksi PCR spesimen dari sistem respirasi. Pada 36% (5/14) -53% (39/73) sampel feses PCR positif, 2–5 hari kemudian dari dahak PCR positif. Ekskresi feses bertahan setelah ekskresi dahak pada 23% (17/73) - 82% (54/66) pasien selama 1–11 hari. Yang <i>et al.</i> menemukan bahwa spesimen tinja tiga dari tujuh pasien tetap positif setelah tes usap tenggorokan negatif. Penelitian lain kemudian mengkonfirmasi hasilnya. Proporsi pasien yang sampel tinjanya positif adalah antara 36% dan 53% dari semua kasus yang dikonfirmasi.
Correspondence				
1.	Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak ²⁸	Guang Hai Wang <i>et al.</i>	The Lancet, 3 Maret 2020	Isolasi dan karantina adalah hal penting dalam kontribusi pencegahan COVID-19. Namun, menyebabkan efek buruk pada kesehatan psikologis, fisik, dan mental anak. Perlunya metode pembelajaran yang efektif dari sekolah, pendidikan, dan khususnya perawatan orang tua, dapat meminimalkan efek ini pada anak-anak selama wabah COVID-19.
Consensus				
1.	Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition) ³⁵	Wang L, <i>et al.</i>	Annals of Translational Medicine, 24 Februari 2020	Manifestasi klinis infeksi 2019-nCoV pada neonatus mungkin tidak spesifik. Sangat penting untuk memantau dan mengidentifikasi dengan cermat. Departemen neonatal harus dibagi lagi menjadi bangsal transisi, karantina, dan umum. Ruang bersalin dan transportasi neonatal harus dilengkapi dengan peralatan pelindung, larutan desinfektan, dan desinfektan tangan. Dokter dan perawat dilengkapi dengan peralatan pelindung dan menerima dukungan psikologis. Dukungan keluarga harus diberikan dalam hal perpisahan dan depresi ibu.
Research Letter				
1.	Detection of novel coronavirus by RT-PCR in stool specimen from the asymptomatic child, China ³⁶	Tang A, <i>et al.</i>	Emerging Infectious Disease, 9 Maret 2020	Per 30 Januari 2020, seorang anak laki-laki berusia 10 tahun yang tidak menunjukkan gejala memiliki hubungan dekat dengan dua pasien dengan COVID-19 yang terkonfirmasi secara laboratorium. Swab nasofaring 15 hari setelah kontak erat terakhir dan pengujian spesimen ini untuk SARS-CoV-2 dengan menggunakan RT-PCR negatif. Namun, pada 1 Februari (17 hari setelah kontak terakhirnya), spesimen tinja positif untuk SARS-CoV-2 oleh RT-PCR.

No.	Judul	Penulis	Jurnal, waktu terbit	Ringkasan
Comment				
1.	A contingency plan for the management of the 2019 novel coronavirus outbreak in neonatal intensive care units ³³	Wang J, <i>et al.</i>	The Lancet, 7 Februari 2020	Manajemen umum, dan inisiasi bantuan pernapasan, jika perlu. Kemanjuran antivirus tidak pasti. Sementara antimikroba hanya diresepkan pasien rawat inap dengan infeksi bakteri yang dikonfirmasi. Pada neonatus yang kritis, penggantian surfaktan paru dosis tinggi, NO inhalasi, ventilasi frekuensi tinggi mungkin berguna. Glukokortikoid IV dapat dicoba dalam beberapa kasus sulit.
Article in press				
1.	Epidemiological update on SARS-CoV-2 infection in Spain. Comments on the management of infection in pediatric ⁴¹	Calvo C, <i>et al.</i>	Anales de Pediatría, 9 Maret 2020	Dari 63 pasien anak-anak yang diuji, 13 pasien terkonfirmasi COVID-19, 15 pasien dengan gejala dan faktor risiko, 35 anak dengan penyakit pernapasan berat di rumah sakit. Gejala klinis yang paling umum adalah pneumonia, dengan atau tanpa mengi. Lima anak ditemukan positif, 2 dari mereka berhubungan langsung dengan kelompok konfirmasi, dua kontak dengan orang-orang yang berhubungan dengan kelompok konfirmasi, dan satu anak tanpa penyebab penularan yang jelas. Jumlah anak-anak dengan kasus asimtomatik menunjukkan pentingnya pengujian dan skrining lebih lanjut.
Research				
1.	Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation ²⁶	Wrapp D, <i>et al.</i>	Science, 19 Februari 2020	2019-nCoV dan SARSCoV berbagi fungsi reseptor inang yang sama <i>angiotensin-converting enzyme-2</i> (ACE2), tetapi protein 2019-nCoV S mengikat <i>angiotensin-converting enzyme 2</i> (ACE2) dengan afinitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan sindrom pernapasan akut (SARS) -CoV. SARS-directed mAbs tidak harus bersifat reaktif silang, dan isolasi antibodi di masa mendatang dan upaya desain terapi akan mendapat manfaat dari menggunakan protein 2019-nCoV S sebagai probe.

merupakan hal yang penting dilakukan.²⁸

Anak tanpa gejala infeksi yang berarti dan anak dengan gejala ringan tanpa ditemukan tanda bahaya, dapat melakukan protokol isolasi di rumah selama 14 hari. Tidak diperlukan terapi spesifik atau obat-obatan. Terapi simptomatis dan suportif seperti bedrest, pemenuhan kecukupan kalori, dan pemeliharaan elektrolit serta keseimbangan asam basa tubuh lebih ditekankan.²⁹⁻³¹ Orangtua diberikan edukasi tentang proteksi dan tanda bahaya. Tatalaksana suportif lainnya seperti pemberian tipiretik (acetaminofen pada demam >38,5°C), antiemetik, dan obat-obatan suportif. Antibiotik dan antiviral tidak direkomendasikan pada kelompok ini, karena efikasinya belum jelas.²³

Kunci pengobatan yang efektif adalah identifikasi dan isolasi pasien seawal mungkin.⁹ Anak yang memiliki gejala harus dipantau apakah terdapat tanda bahaya

(hipoksemia dengan saturasi O₂<90%, bernapas cepat, penurunan kesadaran, dan hemodinamik yang tidak stabil), penyakit komorbid, dan faktor risiko perburukan gejala seperti umur yang lebih muda, penyakit pulmoner yang mendasari, dan kondisi immunokompromis.⁸ Apabila terdapat kecenderungan untuk terjadinya pneumonia berat, perlu dilakukan tatalaksana di ruang isolasi di rumah sakit. Anak yang terinfeksi wajib diisolasi pada ruangan dengan tekanan negatif atau kamar dengan metode *high-efficiency particulate air* (HEPA) filter.^{9,23} Jika terjadi hipoksia, oksigen perlu diberikan, dan bila perlu diberikan nasal *high flow therapy* atau pemasangan ventilasi non-invasif. Jika belum ada perbaikan, ventilasi invasif menggunakan *lung protective strategies* direkomendasikan. Bila masih belum membaik, diberikan *prone position ventilation*, *lung recruitment*, dan bila kasus berat, *Extracorporeal Membrane Lung* (ECMO)

dapat dipertimbangkan.^{2,29}

Surfaktan dosis tinggi, inhalasi nitric oxide, nebulasi interferon $\alpha 2b$ dapat diberikan pada anak dengan kondisi kritis dan gagal napas. Immunoglobulin intravena dianjurkan pada beberapa penelitian. Pemberian kortikosteroid tidak direkomendasikan pada MERS dan SARS, karena dapat memperburuk prognosis.³² Namun, pada penelitian lain, pemberian glukokortikoid intravena diperbolehkan pada anak dengan kondisi tak stabil hingga kritis.³³ Anak dengan gejala pneumonia berat atau dengan penyakit pemberat dianjurkan pemberian *hydroxychloroquine* (3–5 mg/kg/hari 2 kali sehari) dikombinasikan dengan oseltamivir (3mg/kg/dosis, 2 kali sehari) selama 5 hari.^{3,23} Konsensus grup di China merekomendasikan tiga kriteria pemulangan pasien dari RS yaitu resolusi gejala sistem pernapasan dan temuan radiologis, hasil negatif pada dua kali SARS-CoV2 tes berturut-turut (2 hari), tidak ada demam dalam 3 hari. Pemutusan rute transmisi juga sangat penting dan ditekankan.^{29,34,35}

Dalam beberapa penelitian, tidak sedikit kasus asimtomatik pada anak.^{33,36} Terdapat teori dan bukti bahwa penyebaran virus SARS CoV2 dapat memanjang lewat RNA virus yang ditemukan di feses, swab anus, dan sekresi nasal anak yang positif COVID-19 sehingga dapat memfasilitasi penyebaran *fecal-oral* di komunitas. Perhatian lebih pada anak terutama pada anak yang belum dapat melakukan buang air secara mandiri, pengawasan oleh wali, pencegahan kontak langsung, dan peningkatan hygiene penting dilakukan.^{8,16,36}

COVID-19 pada anak cenderung memiliki gejala yang ringan, respon terapi yang baik, serta waktu penyembuhan yang lebih singkat daripada orang dewasa. Imunitas innate yang dominan pada anak, ACE-2 enzim reseptor pada anak yang belum matur sehingga penempelan virus SARS-CoV-2 terganggu, marker inflamasi seperti interleukin-6 yang cenderung rendah, dan saluran pernapasan anak yang lebih sehat daripada orang dewasa, menjadi beberapa sebab prognosis COVID-19 pada anak lebih baik.^{18,26,37,38}

SIMPULAN

COVID-19 terjadi pada anak dengan prevalensi yang relatif jarang. Penyakit ini ditransmisikan melalui droplet dan kontak antar manusia, namun masih memungkinkan terjadi transmisi dengan cara lainnya. Manifestasi klinis COVID-19 memiliki spektrum yang luas, dan sebagian besar kasus tidak menunjukkan gejala. Diagnosis COVID-19 diperoleh dari anamnesis, pemeriksaan fisik dan penunjang, di beberapa negara memiliki kategori dan prosedur tertentu dalam mendiagnosis COVID-19 pada anak. Beberapa pemeriksaan penunjang dapat dilakukan pada kasus ini, dan yang direkomendasikan adalah RT-PCR. Terapi COVID-19 pada anak disesuaikan dengan tingkat

keparahan penyakit, dan respon terapi pada anak cenderung baik. Pencegahan potensi penularan juga penting untuk dilakukan.

DAFTAR PUSTAKA

- Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health – The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. Vol. 91, International journal of infectious diseases. IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2020. p. 264–6.
- Hong H, Wang Y, Chung H-T, Chen C-J. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children. *Pediatr Neonatol*. 2020 Apr;61(2):131–2.
- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2020;109(6):1088–95.
- Seyedi S, Shojaeian R, Hiradfar M, Mohammadipour A, Alamdaran SA. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in Pediatrics and the Role of Pediatricians: A Systematic Review. *Iran J Pediatr*. 2020 Apr 1;In Press.
- She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol*. 2020 Jul;92(7):747–54.
- Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clin Infect Dis*. 2020;
- Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones*. 2020;7(1):45.
- Stefan HF H. COVID-19 in children: More than meets the eye. *Travel Med Infect Dis*. 2020;(January).
- Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):564–7.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics*. 2020 Mar 16;145:e20200702.
- Zhang Y. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. *Chinese J Epidemiol* (by Nov Coronavirus Pneumonia Emerg Response Epidemiol Team). 2020;
- Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020 Mar;
- Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Mar;69(12):343–6.
- Zhu Y-L, Yang B, Wu F. Understanding of COVID-19 in children from different perspectives of traditional Chinese medicine and western medicine. *ELSEVIER*. 2020;4(51):883–7.
- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet [Internet]*. 2020;395(10226):809–15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
- Xing YH, Ni W, Wu Q, Li WJ, Li GJ, Wang W Di, et al. Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019. *J Microbiol Immunol Infect [Internet]*. 2020;53(3):47380. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.021>
- Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, Zupan V, Suffee C, Do Cao J, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun [Internet]*. 2020;11(1):3572. Available

- from: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>
18. X L, L Z, H D. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020;416-8.
 19. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(6):689-96. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30198-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5)
 20. IDAI. Panduan Klinis Tata Laksana COVID-19 pada Anak. Idoi [Internet]. 2020;33. Available from: https://covid19.idionline.org/wp-content/uploads/2020/04/15.IDAI_.pdf
 21. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disese (COVID-19). 2020. 0-115 p.
 22. Keputusan Menteri Kesehatan Nomor HK.01.07/Menkes/413/2020 tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Covid-19.
 23. Karimi A, Rafiei Tabatabaei S, Rajabnejad M, pourmoghaddas zahra, Rahimi H, Armin S, *et al*. An Algorithmic Approach to Diagnosis and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children: Iranian Expert's Consensus Statement. *Arch Pediatr Infect Dis*. 2020 Mar 12;In Press.
 24. Chen Y, Peng H, Wang L, Zhao Y, Zeng L, Gao H, *et al*. Infants Born to Mothers With a New Coronavirus (COVID-19). *Front Pediatr* [Internet]. 2020;8:104. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2020.00104>
 25. Le HT, Nguyen L V, Tran DM, Do HT, Tran HT, Le YT, *et al*. The first infant case of COVID-19 acquired from a secondary transmission in Vietnam. Vol. 4, *The Lancet. Child & adolescent health*. 2020. p. 405-6.
 26. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, *et al*. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* (80-). 2020;367(6483):1260-3.
 27. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2020/03/31. 2020 May;51(9):843-51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32222988>
 28. Wang G, Zhang Y, Zhao J, Zhang J, Jiang F. Mitigate the effects of home confinement on children during the COVID-19 outbreak. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2020/03/04. 2020 Mar 21;395(10228):945-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32145186>
 29. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, *et al*. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr*. 2020 Jun;16(3):22331.
 30. Chen Z-M, Fu J-F, Shu Q, Chen Y-H, Hua C-Z, Li F-B, *et al*. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr*. 2020 Jun;16(3):240-6.
 31. The Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Recommendations for the diagnosis, prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection in children. *Chinese J Pediatr*. 2020 Mar;58(3):169-74.
 32. Paraluppi V, Pintus MC, Fanos V, Marcialis A. COVID-19 in newborns and in children : the state of the art. 2020;9(1):1-13.
 33. Wang J, Qi H, Bao L, Li F, Shi Y. A contingency plan for the management of the 2019 novel coronavirus outbreak in neonatal intensive care units. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2020 Apr;4(4):258-9.
 34. Li F, Feng ZC, Shi Y. Proposal for prevention and control of the 2019 novel coronavirus disease in newborn infants. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. 2020.
 35. Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, Mu D, *et al*. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). *Ann Transl Med* [Internet]. 2020 Feb;8(3):47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32154287>
 36. Tang A, Tong Z-D, Wang H-L, Dai Y-X, Li K-F, Liu J-N, *et al*. Detection of Novel Coronavirus by RT-PCR in Stool Specimen from Asymptomatic Child, China. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jun;26(6):1337-9.
 37. Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z, *et al*. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Feb;
 38. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proceedings Biol Sci*. 2015 Dec;282(1821):20143085.
 39. Liu H, Liu F, Li J, Zhang T, Wang D, Lan W. Clinical and CT imaging features of the COVID-19 pneumonia: Focus on pregnant women and children. *J Infect* [Internet]. 2020;80(5):e7-13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.007>
 40. Kam K, Yung CF, Cui L, Tzer Pin Lin R, Mak TM, Maiwald M, *et al*. A Well Infant With Coronavirus Disease 2019 With High Viral Load. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Feb 28; Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201>
 41. Calvo C, Tagarro A, Otheo E, Epalza C, Sanz Santaufemia FJ, Llorente Romano M, *et al*. Epidemiological update on SARS-CoV-2 infection in Spain. Comments on the management of infection in pediatrics. *An Pediatr*. 2020;92(4):239-40.



Review Article

Ensefalitis pada Infeksi *Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)*: Sebuah Tinjauan Literatur

Retnaningsih¹, Aditya Kurnianto¹, Dodik Tugasworo¹, Yovita Andhitara¹,
Rahmi Ardhini¹, Hari Wahono Satrioaji², Jethro Budiman²

¹Departemen Neurologi, RSUP Dr. Kariadi Semarang

²Program Studi Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.483>

Diajukan: 06 Agustus 2020
Diterima: 27 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:
Departemen Neurologi,
RSUP Dr. Kariadi,
Semarang

Korespondensi Penulis:
Retnaningsih
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
retnaningsihsaraf2020@yahoo.com

Latar belakang : Infeksi *Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)* pertama kali terdeteksi pada Desember 2019 di Cina dan telah menyebar dengan cepat ke seluruh dunia. *World Health Organization (WHO)* baru-baru ini mengumumkan COVID-19 merupakan pandemi dunia dengan lebih dari 180.000 kasus dilaporkan hingga saat ini. Manifestasi neurologis dari COVID-19 berkaitan dengan penyakit serebrovaskular akut, gangguan kesadaran, dan kasus ensefalopati nekrotik hemoragik akut. Tujuan dari tinjauan literatur ini adalah mengkaji secara teori berdasarkan literatur tentang hubungan ensefalitis dan infeksi COVID-19.

Metode : Review literatur

Pembahasan : Ensefalitis dapat menyertai penyakit virus, seperti pada infeksi COVID-19. Ensefalitis virus mempengaruhi anak-anak, dewasa muda, atau pasien lanjut usia. Virus *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* dapat masuk ke sistem saraf pusat melalui nervus olfaktorius.

Simpulan : Diagnosis ensefalitis COVID-19 dapat ditegakkan dengan anamnesis; pemeriksaan fisik; dan pemeriksaan penunjang berupa laboratorium darah, CT scan kepala, MRI serebral, EEG, analisa cairan serebrospinal, dan pemeriksaan PCR SARS-CoV-2 dari cairan serebrospinal.

Kata kunci : COVID-19, ensefalitis, neurologi

Encephalitis in corona virus disease 2019 (COVID-19): A literature review

Abstract

Background : Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) infection was first detected in December 2019 in China and has spread rapidly throughout the world. World Health Organization recently announced COVID-19 is a world pandemic with more than 180,000 reported cases. Neurological manifestations of COVID-19 were an acute cerebrovascular disease, impaired consciousness, and acute hemorrhagic necrotic encephalopathy. The aim of this literature review is to analyse theoretically based on literature about encephalitis in COVID-19.

Methods : A literature review

Discussion : Encephalitis can accompany viral diseases, such as COVID-19. Viral encephalitis affects children, young adults, or elderly patients. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) enters the central nervous system via the olfactory nerve.

Conclusion : Covid-19 encephalitis can be detected by anamnesis, physical examination, and supporting examination: blood laboratory finding, head CT scan, cerebral MRI, EEG, cerebrospinal fluid (CSF) analysis, and PCR test of SARS-CoV-2 by CSF.

Keywords : COVID-19, encephalitis, neurology

PENDAHULUAN

Infeksi *Corona Virus Disease* 2019 (COVID-19) pertama kali terdeteksi pada bulan Desember 2019 di Cina dan telah menyebar dengan cepat ke seluruh dunia. *World Health Organization* (WHO) baru-baru ini mengumumkan COVID-19 sebagai pandemi dunia dengan lebih dari 180.000 kasus. COVID-19 awalnya muncul sebagai penyakit dari hewan, yang sekarang menyebar dengan cepat dari orang ke orang.¹⁻³ Gejala khas COVID-19 dapat berkisar dari ringan hingga berat terkait dengan penyakit pernapasan, dengan gejala paling umum adalah demam, batuk, dan sesak napas.⁴ Lansia, terutama yang memiliki komorbid seperti bronkitis kronis, emfisema, gagal jantung, atau diabetes, lebih mungkin mengalami infeksi COVID-19 yang serius.^{4,5} Penyakit serebrovaskular termasuk sebagai komorbid pada pasien COVID-19 dan mengakibatkan komplikasi pernapasan yang lebih parah.⁴⁻⁷ Sebagai contoh penelitian yang melaporkan ensefalopati iskemik pada 20% dari 113 pasien meninggal dengan terinfeksi COVID-19.⁸ Baru-baru ini sebuah studi yang mengevaluasi 214 pasien yang didiagnosis COVID-19 dari Tiongkok, dan ditemukan bahwa 36% pasien memiliki manifestasi neurologis, termasuk penyakit serebrovaskular akut dan gangguan kesadaran, serta kasus ensefalopati nekrotik hemoragik akut.^{9,10} Hubungan antara infeksi virus dan penyakit serebrovaskular bukanlah hal baru. Hal ini sejalan dengan infeksi *middle east respiratory syndrome corona virus* (MERS-CoV) di Arab Saudi yang memiliki manifestasi berat pada sistem neurologis. Bukti keterkaitan antara COVID-19 dan kelainan neurologis masih jarang dan membutuhkan penelitian lebih lanjut.⁴⁻⁷

Ensefalitis adalah peradangan otak dari berbagai kemungkinan penyebab, termasuk infeksi virus. Secara keseluruhan, virus merupakan penyebab paling umum dari ensefalitis pada manusia. *Centers for Disease Control*

(CDC) memperkirakan insiden tahunan antara 1500–3000 kasus baru per tahun pada ensefalitis *Arboviral* di Amerika Serikat. Meskipun jenis virus penyebab ensefalitis dilaporkan beragam setiap tahun, CDC mencurigai bahwa ada lebih banyak kasus lagi yang tidak dilaporkan.¹¹ Ensefalitis dapat berasal dari penyakit virus yang umum seperti pada infeksi pernapasan. Ensefalitis virus sering terjadi pada anak-anak, dewasa muda, dan lanjut usia. Keterlibatan faktor lainnya seperti sifat agen virus tertentu, status kekebalan tubuh, faktor genetik, dan faktor lingkungan juga berpengaruh pada infeksi ini.^{11,12} Banyak laporan tentang ensefalitis pada infeksi COVID-19 namun tinjauan pustakanya masih terbatas. Tujuan dari tinjauan literatur ini adalah mengkaji secara teori berdasarkan literatur tentang hubungan ensefalitis dan infeksi COVID-19.

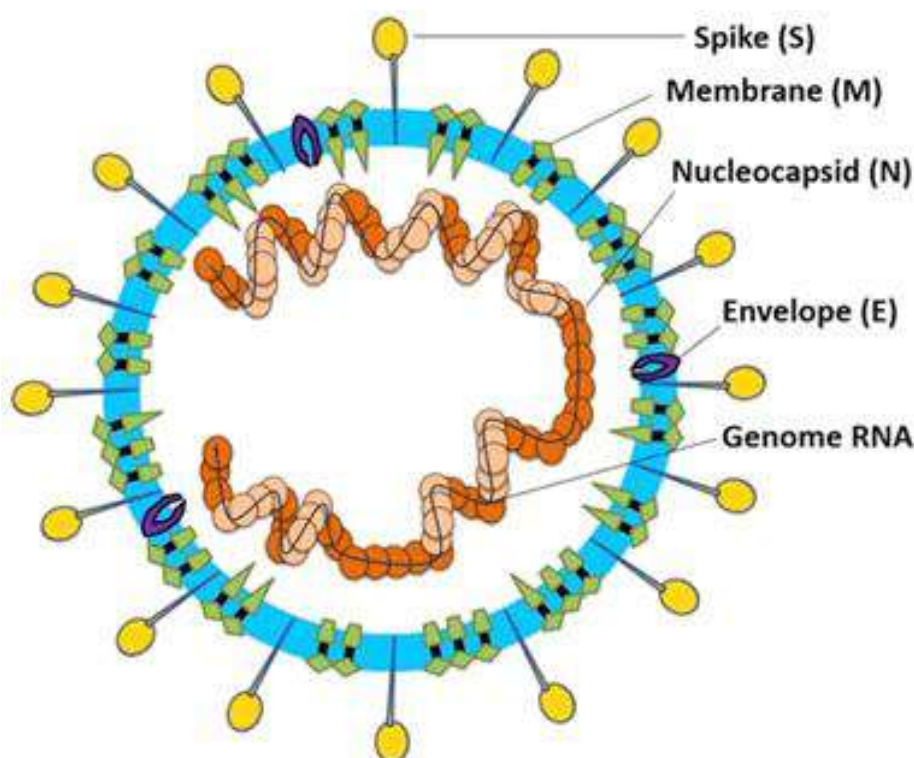
METODE

Para penulis mengkaji dan meninjau 42 literatur ilmiah yang terpublikasi di pangkalan data jurnal elektronik terkait hubungan ensefalitis dan infeksi COVID-19.

PEMBAHASAN

Epidemiologi COVID-19

Infeksi COVID-19 telah menyebar luas di lebih dari 250 negara, hingga pada 12 Maret 2020, COVID-19 ditetapkan sebagai pandemi global oleh WHO.^{4,13,17} Laporan dari WHO pada tanggal 16 Agustus 2020 menyebutkan bahwa terdapat 21.294.845 kasus COVID-19 secara global dengan 761.779 kematian. Kasus positif pertama di Indonesia tercatat pada tanggal 2 Maret 2020, dan sampai tanggal 16 Agustus 2020, terdapat 137.468 kasus yang terkonfirmasi COVID-19 dengan 6.071 kematian.¹⁴



Gambar 1. Struktur coronavirus¹¹

Coronavirus

Coronavirus merupakan patogen pada saluran pernafasan dan saluran cerna. Mereka juga mewakili satu keluarga virus yang mengandung sifat neurotropik dan neuroinvasif di berbagai inang termasuk manusia, babi, dan tikus.¹¹ Coronavirus merupakan kelompok virus dengan *enveloped*, virus RNA positif *polyadenylated* rantai tunggal yang memiliki genom terbesar di antara virus RNA lainnya. Mereka dapat mereplikasi dalam sitoplasma sel yang terinfeksi menggunakan RNA polimerase yang diterjemahkan dari RNA genomik setelah virus entri masuk ke dalam.^{3,11,18,19} Virus korona tidak tersegmentasi, dengan rantai tunggal positif genom virus RNA dengan ukuran rata-rata 26–32 kilobase. Virion mempunyai nukleokapsid yang terdiri dari genom RNA dan protein nukleokapsid terfosforilasi (N) yang ada dalam lapisan fosfolipid bilayer dan tertutup glikoprotein (S). protein membran (M) (glikoprotein transmembrane tipe III) dan selubung protein (E) terletak di antara protein S dalam selubung virus.¹¹

Coronavirus pertama kali menargetkan diri pada permukaan saluran pernapasan dan mukosa kemudian tergantung dari inang dan *strain* virus, dapat menyebar ke jaringan lain (otak, mata, hati, ginjal, dan limpa) dan menyebabkan berbagai kelainan seperti pneumonia, ensefalitis, demielinasi neuro degeneratif, hepatitis, enteritis, dan nefritis. *Human coronavirus* (HCoV) terdiri dari lima jenis strain yang berbeda diantaranya HCoV-

229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1 dan agen penyebab *severe acute respiratory syndrome* (SARS), bernama *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV). Di antara lima *strain* ini, setidaknya HCoV-229E, HCoV-OC43 dan SARS-CoV memiliki sifat neuroinvasif dan dapat dideteksi pada otak manusia.^{11,20} Beberapa coronavirus yang baru kini telah diidentifikasi, termasuk tiga yang menginfeksi manusia: *alphacoronavirus*, *betacoronaviruses* dan MERS-CoV.^{20,21}

Strain virus HCoV-229E,-OC43,-NL63 dan -HKU1 adalah penyebab endemik di dunia dan ada dalam genotipe yang berbeda-beda. Pada individu dengan imunokompeten, virus biasanya menginfeksi saluran pernapasan bagian atas, di mana 15–30% disertai infeksi saluran pernapasan atas seperti : rinitis, faringitis,serta otitis.²⁰ Virus ini merupakan patogen yang sangat oportunistik sehingga HCoV dapat mencapai saluran pernapasan bagian bawah dan dikaitkan dengan penyakit yang lebih parah, seperti bronkitis, bronchiolitis, pneumonia, eksaserbasi asma dan sindrom gangguan pernapasan.^{20,22} HCoV adalah kelompok virus yang menyerang sistem pernapasan dan secara alami dapat mencapai sistem saraf pusat (SSP) pada manusia dan berpotensi mengakibatkan gejala neurologis. Secara molekuler, struktur dan model replikasi human coronavirus menyerupai coronavirus pada hewan yang bersifat neuroinvasif seperti PHEV (*porcine hemagglutinating encephalitis virus*), FCoV (*feline coronavirus*) dan strain MHV (virus hepatitis tikus) dari

MuCoV, yang semuanya dapat mencapai SSP dan menginduksi berbagai jenis neuropatologi. MHV merupakan jenis coronavirus yang sering mengakibatkan gangguan neurologis jangka pendek dan jangka panjang. Semua data ini dapat menyimpulkan keterlibatan HCoV dalam penyakit neurologis.²⁰

Virus penyebab ensefalitis

a. Alfavirus

Alfavirus berasal dari genus keluarga togaviridae yang terdiri dari sekelompok virus RNA terselubung, yang sebagian besar ditularkan oleh nyamuk. Infeksi *equine encephalitis viruses* (EEVs) dapat mengakibatkan ensefalitis yang fatal. Ensefalitis alfa yang menjadi perhatian pada masyarakat adalah *alphavirus eastern equine encephalitis* (AEEV), *virus ensefalitis equine venezuela* (VEEV) dan *virus western equine encephalitis* (WEEV).^{23,24}

b. Virus chikungunya

Manifestasi neurologis pada infeksi virus chikungunya telah dijelaskan antara tahun 1960 – 1970-an, tetapi kasus tidak terdokumentasi dengan baik. Selama wabah yang terjadi pada tahun 2005–2006 di Pulau Réunion, tanda-tanda neurologis dilaporkan pada 12% pasien. Pada anak-anak dan dewasa, manifestasi neurologis meliputi penurunan kesadaran, defisit saraf kranial, kejang, penurunan refleks tendon dalam, psikosis, hemi / paraparesis, paraplegia dan gerakan yang tidak disadari.²³ Terlepas dari infeksi lewat penularan nyamuk, virus chikungunya dapat ditularkan dari ibu yang terinfeksi kepada bayi yang baru lahir. Meskipun jarang, infeksi virus chikungunya dapat menyebabkan ensefalopati berat pada hampir setengah dari kasus yang terjadi. Manifestasi klinis berupa pembengkakan otak, koagulasi intravaskular, pendarahan otak atau serebelar, hematoma serebelar dan hematemesis. Lesi otak terdiri dari edema dengan perubahan iskemik di korteks frontal, oksipital dan kapsula interna, serta mengakibatkan perdarahan, demielinasi dan kavitas yang terletak di subkortikal periventricular substansi alba.^{23,24}

c. Virus West Nile

Pasien dengan infeksi virus *west nile* tiba-tiba timbul gejala demam akut seperti gejala flu yang tidak spesifik. Di antara individu dengan infeksi SSP, ensefalitis atau meningitis dapat terjadi. Namun pada pasien lansia lebih sering terjadi ensefalitis. Gejala kelemahan otot yang terjadi dengan hampir mirip dengan sindrom Guillain-Barré. Paralisis flaksid akut juga dapat terlihat pada pasien. Kejang dilaporkan pada sekitar 30% pasien. Kecacatan neurologis terlihat pada lebih dari setengah pasien pada 1 tahun setelah terinfeksi. Teori yang menjelaskan infeksi langsung ke sel endotel, dibawa leukosit ke dalam SSP, melintasi persimpangan endotel, pengangkutan retrograde aksonal langsung dari neuron

perifer yang terinfeksi. Banyak nodul mikroglial dan astrogliosis dapat terjadi baik pada substansi agrisea maupun substansi alba yang melibatkan seluruh neuraksis.^{23–25}

Pada substansi agrisea, nodul mikroglial sering dikaitkan dengan neuronofagia dan kehilangan neuron. Beberapa daerah otak, termasuk korteks serebral, hipokampus, serebelum, batang otak dan sumsum tulang belakang sangat terpengaruh. Masih belum jelas bagaimana virus dapat menyebabkan cedera saraf, tetapi kemungkinan besar beberapa mekanisme dapat berkontribusi. Selain itu, infeksi neuron berhubungan dengan beberapa sitokin dan kemokin, yang mendorong invasi leukosit ke dalam SSP dan peradangan saraf. Selain itu, ada bukti bahwa virus west nile juga menginfeksi sel glial, dan astrosit yang berkontribusi terhadap kematian neuron dengan melepaskan mediator neurotoksik.^{23,24}

d. Virus Japanese Ensefalitis

Gejala ekstra piramidal dan defisit neurologis fokal telah dilaporkan pada infeksi virus ini. Pasien dapat berakibat dengan menurunnya kesadaran, tanda-tanda herniasi batang otak, tekanan intrakranial meningkat, kejang dan demam, cenderung mengalami prognosis yang buruk. Kecacatan terlihat pada 50% orang yang sembuh. Selain itu, seringkali disertai dengan gejala hemiparesis akibat virus melintasi sawar darah otak untuk memasuki sistem saraf pusat. Masih ada ketidakpastian tentang bagaimana virus melintasi sawar darah otak. Salah satu teori adalah mekanisme 'trojan horse', di mana virus diangkut melintasi sawar darah otak melalui makrofag atau monosit. Teori lain yang membahas pengangkutan virus melintasi endotelium, dan kerusakan sawar darah otak akibat berbagai sitokin proinflamasi.^{23,24}

e. Virus Influenza

Infeksi virus influenza dikaitkan dengan beragam penyakit neurologis sejak pandemi flu Spanyol tahun 1918 dan pandemic H1N1 (flu babi) tahun 2009, yang berhubungan dengan wabah ensefalitis. Walaupun jarang, virus influenza dapat menyebabkan manifestasi neurologis pada sekitar 1/3 kasus di anak-anak.^{17,18} Virus influenza dapat menginfeksi otak dengan cara merusak langsung atau menyebabkan apoptosis pada neuron dan sel glia, lalu masuk melalui saraf perifer atau sawar darah otak yang rusak dan menyebabkan badai sitokin pada SSP. Manifestasi neurologis dapat juga terjadi akibat badai sitokin sistemik, ataupun kombinasi antara badai sitokin sistemik dan kerusakan langsung dari virus. Manifestasi neurologis akibat virus influenza sering disebut ensefalitis/ensefalopati terkait influenza, yang dapat muncul pada awal kejadian penyakit atau pada tingkat lanjut dari penyakit. Manifestasi neurologis terkait influenza dapat berupa perubahan status mental, vertigo, status epileptikus, kejang demam, meningitis,

stroke, parkinsonisme, dan penyakit demielinisasi. Antivirus dengan golongan inhibitor neuraminidase dan agen imunomodulator (steroid, immunoglobulin intravena) dapat diberikan namun efikasinya masih terbatas. Pemeriksaan penunjang terkait kelainan neurologis dapat berupa pemeriksaan PCR dari sampel cairan serebrospinal maupun MRI serebral.^{26,27}

Ensefalitis pada COVID-19

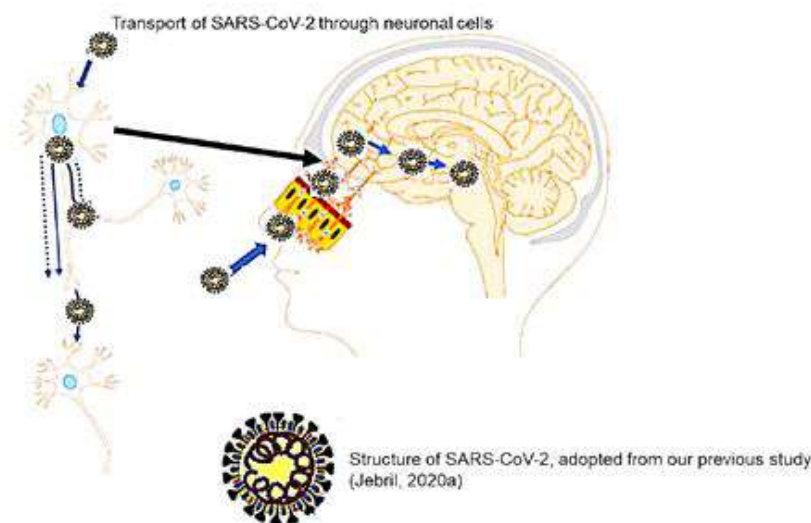
Ensefalitis mengacu pada peradangan di parenkim otak yang disebabkan oleh patogen, termasuk kerusakan neuron dan lesijaringan saraf. Ensefalitis ditandai dengan onset akut, dan gejala umum termasuk sakit kepala, demam (terutama demam tinggi), muntah, kejang, dan kesadaran gangguan. Diagnosis dini virus ensefalitis sangat penting.¹¹ Dalam epidemi pneumonia yang sedang berlangsung, pengobatan tim Rumah Sakit Ditan Beijing mengkonfirmasi keberadaan virus *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* dalam cairan serebrospinal pasien dengan COVID-19 melalui genom *sequencing*, dengan demikian secara klinis memverifikasi ensefalitis virus. Ini memberikan dasar yang kuat untuk corona virus yang bisa menyebabkan ensefalitis.²⁸

Ensefalopati toksik infeksi, juga dikenal sebagai ensefalitis toksik akut yang mengacu pada jenis sindrom disfungsi otak reversibel yang disebabkan oleh berbagai faktor seperti toksemia sistemik, gangguan metabolisme, dan hipoksia selama proses infeksi akut. Perubahan patologi dasar pada penyakit ini termasuk edema serebral, tanpa ada bukti peradangan pada analisis cairan serebrospinal. Gejala klinisnya dapat meliputi sakit kepala, disforia, gangguan mental, dan delirium.^{11,28} Pasien yang terkena dampak serius mungkin mengalami disorientasi, kehilangan kesadaran,

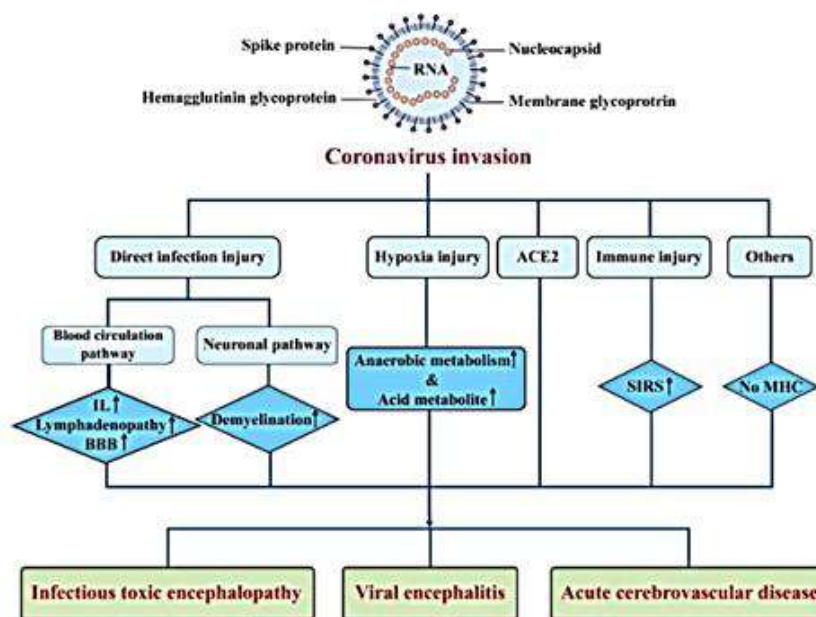
koma, dan lumpuh. Infeksi virus akut juga merupakan penyebab penting penyakit ini, sebagai contoh infeksi pernapasan yang disebabkan oleh corona virus. Pasien dengan COVID-19 sering menderita hipoksia dan viremia berat, yang berpotensi menyebabkan ensefalopati toksik. Apalagi hampir 40% penderita COVID-19 mengalami sakit kepala, kesadaran terganggu, dan otak lainnya gejala disfungsi. Hal tersebut menjadikan studi otopsi yang melaporkan bahwa edema telah terdeteksi di jaringan otak COVID-19 pasien. Secara kolektif, temuan ini memberikan bukti bahwa COVID-19 dapat menyebabkan ensefalopati toksik infeksi.^{29,30}

a. Transmisi pada Nervus Olfaktorius

Infeksi saluran pernapasan atas karena virus adalah penyebab umum disfungsi penciuman, sebagian karena epitel penciuman terletak berdekatan dengan epitel pernapasan, tempat replikasi beberapa virus yang menyebabkan infeksi saluran pernapasan bagian atas dan karena neuron penciuman (nervus olfaktorius) langsung mengakses ke lingkungan. Virus memanfaatkan koneksi langsung ini melalui bulbus olfaktorius untuk memasuki SSP. Virus memasuki SSP melalui bulbus olfaktorius secara infeksi langsung ke neuron sensorik penciuman dan transportasi anterograde melalui saraf penciuman. Setelah di bulbus olfaktorius, virus menyebar trans-neuronal ke semua koneksi bulbus olfaktorius. Virus ini merusak epitel penciuman dan bulbus olfaktorius yang menyebabkan gangguan pada penciuman.³¹ Proses diskriminasi aroma dimulai melalui epitel penciuman ketika aroma mengikat reseptor bau pada neuron sensorik penciuman. Neuron tersebut memproyeksikan akson ke dendrit neuron proyeksi (dalam glomeruli penciuman) dari bulbus olfaktorius. Neuron proyeksi kemudian mengirimkan



Gambar 2. Mekanisme penyakit otak yang disebabkan SARS-CoV-2 melalui neuroepithelium¹²



Gambar 3. Patogenesis cedera sistem saraf yang disebabkan oleh coronavirus³⁵
 ACE2: *angiotensin-converting enzyme 2*; IL: *interleukin*; MHC: *major histocompatibility complex*;
 SIRS: *systemic inflammation response system*

akson lebih dalam ke otak, sebagian besar ke korteks penciuman primer tetapi juga ke koneksi sekunder dan tersier dari bulbus olfaktorius. Interneuron pada bulbus olfaktorius memodulasi sinyal yang dikirim oleh neuron proyeksi ini. Semua interneuron olfaktorius menggunakan asam *gamma-aminobutyric* sebagai neurotransmiternya, namun beberapa juga mengekspresikan dopamin.^{12,31}

b. Invasi virus pada sistem saraf pusat (SSP)

Invasi virus memiliki efek yang merusak sistem saraf. Setiap jenis virus dapat menyebabkan berbagai patologi di antara inang yang berbeda. Patologi ini dapat berbeda berdasarkan area saraf yang terinfeksi. Istilah "virus sitolitik" mengacu pada virus yang men atau membunuh sel inangnya setelah replikasi.²⁵ SARS-CoV-2 berbagi reseptor inang yang sama dengan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE-2), komponen penting dari sistem *renin-angio-tensin* otak (RAS).³²

Sebenarnya, virus dapat memasuki SSP melalui pembuluh darah, neuron (saraf penciuman dan trigeminal), cairan serebrospinal, dan sistem limfatik. Penyebaran hematogen melibatkan keberadaan virus dalam aliran darah dan penyebaran virus ke SSP secara *retrograde* terjadi ketika virus menginfeksi neuron dan menggunakan sistem transportasi dalam sel-sel untuk mendapatkan akses ke SSP.²³ Penyebaran virus dalam jaringan otak dapat disertai dengan peradangan saraf dan disfungsi endotel pembuluh darah, yang telah dilaporkan berkontribusi pada peningkatan kognitif,

terutama pada pasien yang lemah atau lanjut usia.³² Rute hematogen melibatkan keberadaan virus dalam darah di mana virus dapat tetap bebas untuk jangka waktu tertentu sebelum menginfeksi sel endotel dari penghalang sawar darah otak, atau menginfeksi leukosit yang akan menjadi reservoir virus untuk penyebaran menuju SSP.³³

Dalam saluran respirasi, masih belum jelas jenis kerusakan apa yang mungkin disebabkan oleh HCoV dalam sel epitel saluran pernapasan setelah infeksi. Satu laporan menunjukkan bahwa inokulasi HCoV-229E intranasal eksperimental kepada sukarelawan manusia yang menyebabkan gangguan epitel hidung, menyebabkan kerusakan sel bersilia dan penurunan yang signifikan dalam jumlah sel dan penurunan frekuensi silia. Meskipun mereka menunjukkan bahwa setelah infeksi keempat strain HCoV yang bersirkulasi mulai tumbuh dan dilepaskan secara preferensial pada sisi apikal sel, jumlah virus yang rendah tetapi signifikan juga ditemukan dilepaskan dari sisi basolateral.³⁴ Hal ini menunjukkan bahwa, walaupun infeksi HCoV, sebagian besar waktu, terbatas pada lumen saluran udara karena tidak menimbulkan gangguan penting pada epitel, mereka dapat, dalam keadaan tertentu, melewati penghalang epitel dan mendapatkan akses ke aliran darah atau getah bening, di mana mereka dapat menginfeksi leukosit dan akibatnya menyebar ke jaringan lain, termasuk SSP.^{34,35}

Infeksi sel monosit/makrofag dan sel dendritik oleh HCoV-229E, HCoV-OC43, dan HCoV-229E

menunjukkan bahwa HCoV di satu sisi dapat memanipulasi sistem kekebalan tubuh dan di sisi lain menggunakan sel dendritik untuk menyebar ke jaringan lain, termasuk SSP, di mana mereka dapat dikaitkan dengan jenis lain patologi.³³ Makrofag yang terinfeksi HCoV-229E akan memfasilitasi perjalanan virus ke jaringan lain termasuk SSP, terutama pada individu yang mengalami gangguan kekebalan tubuh. SARS-CoV juga terbukti menginfeksi monosit dan sel dendritik, di mana ia memodulasi kekebalan bawaan. Sel-sel ini juga bisa berfungsi sebagai reservoir bagi virus untuk mencapai dan mempertahankan diri virus di SSP. HCoV dan SARS-CoV mampu menginfeksi sel endotel manusia dari BBB dalam kultur terutama setelah viremia.³⁴ Setelah infeksi intranasal, HCoV-OC43 dan SARS-CoV terbukti menginfeksi saluran pernapasan pada tikus dan menjadi neuroinvasif. Menariknya, strain MHV neurotropik dari *murine coronavirus* (MuCoV) juga mencapai CNS melalui saraf penciuman. HCoV-OC43 mampu menyebar dari bulbus olfaktorius ke daerah lain di otak, termasuk korteks dan hipokampus, menyebar melalui rute trans-neuronal sebelum akhirnya mencapai batangotak dan sumsum tulang belakang.³³⁻³⁵

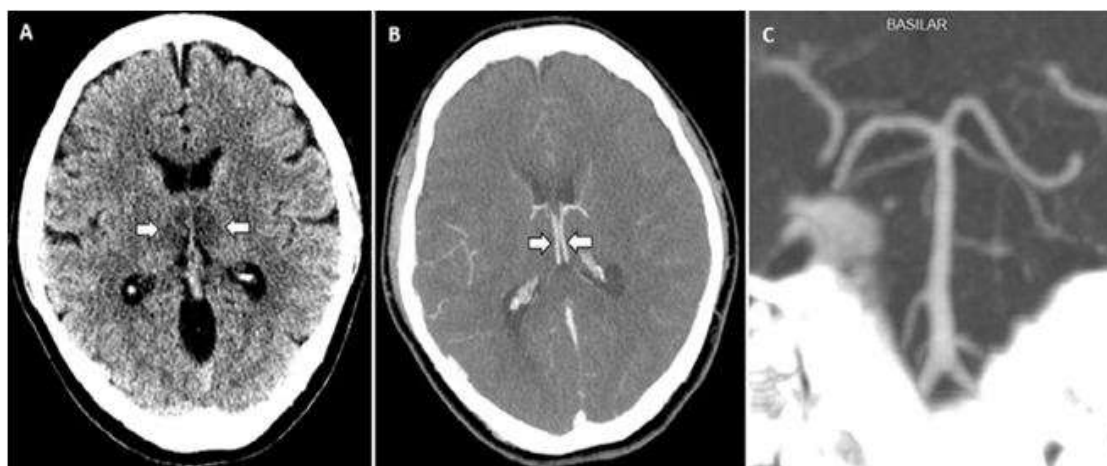
c. Manifestasi klinis

Manifestasi klinis yang dapat muncul berupa: infeksi akut saluran napas atas, biasa disertai dengan demam, *fatigue*, batuk (dengan atau tanpa sputum), anoreksia, malaise, nyeri tenggorokan, kongesti nasal, atau sakit kepala.³⁶ Pasien dengan infeksi COVID-19 dapat mengalami gejala neurologis termasuk keterlibatan SSP (pusing, sakit kepala, gangguan kesadaran, penyakit serebrovaskular akut, ataksia dan epilepsi), sistem saraf perifer (gangguan rasa, gangguan bau, gangguan penglihatan dan neuralgia) dan kerusakan otot rangka.^{4,37,38} Deteriorasi klinis yang cepat atau memburuk

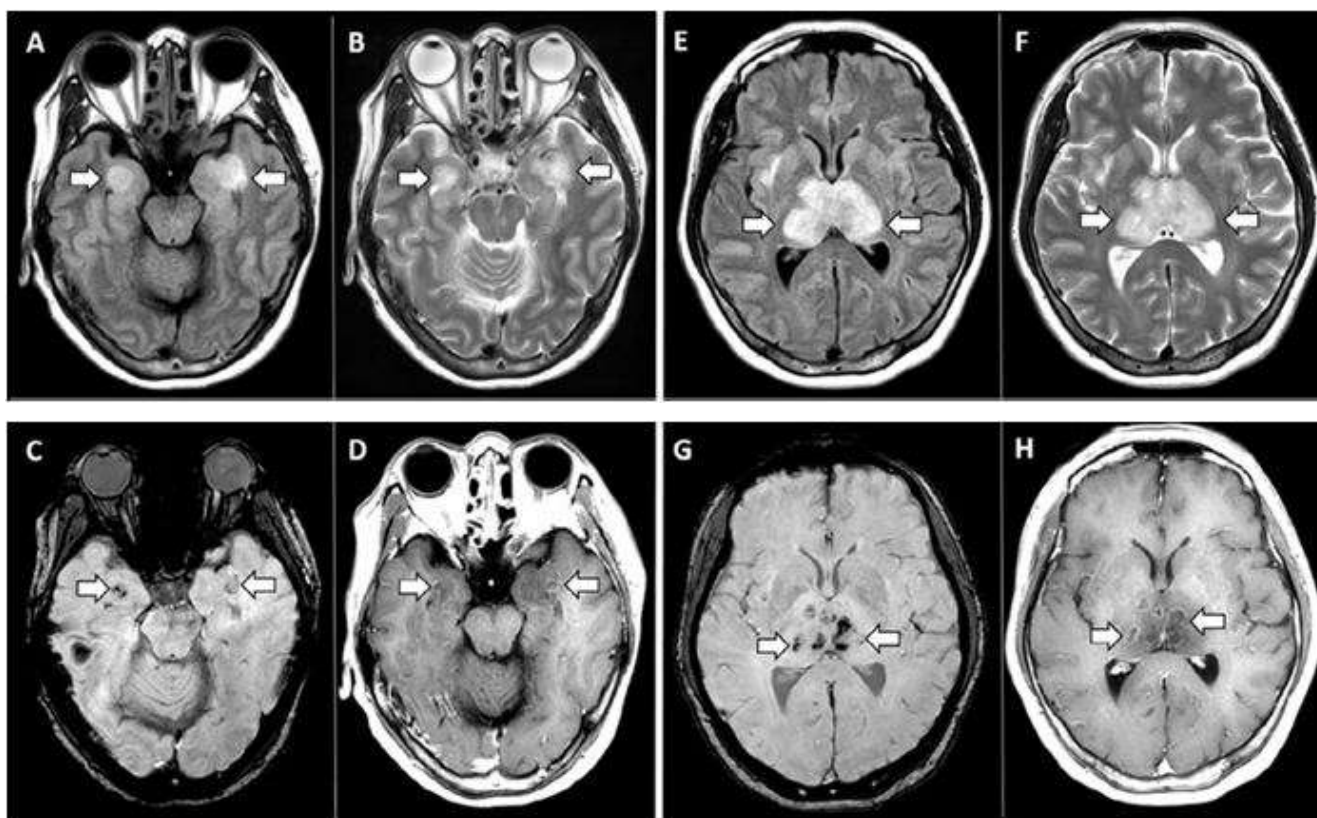
bisa jadi berasal dari gangguan neurologis seperti stroke, yang mungkin telah berkontribusi pada tingkat kematian yang tinggi. Alasan utama klinis yang memburuk adalah hiperaktivasi faktor inflamasi dan menyebabkan badaisitokin yang fatal. Selain itu, gangguan sistem koagulasi menyebabkan peningkatan *D-dimer* dan kelainan trombosit dan meningkatkan risiko kelainan serebrovaskular. Selama periode epidemi COVID-19, ketika melihat pasien dengan manifestasi neurologis di atas, dokter harus pertimbangkan infeksi SARS-CoV-2 sebagai diagnosis banding.³⁹

d. Pemeriksaan Penunjang

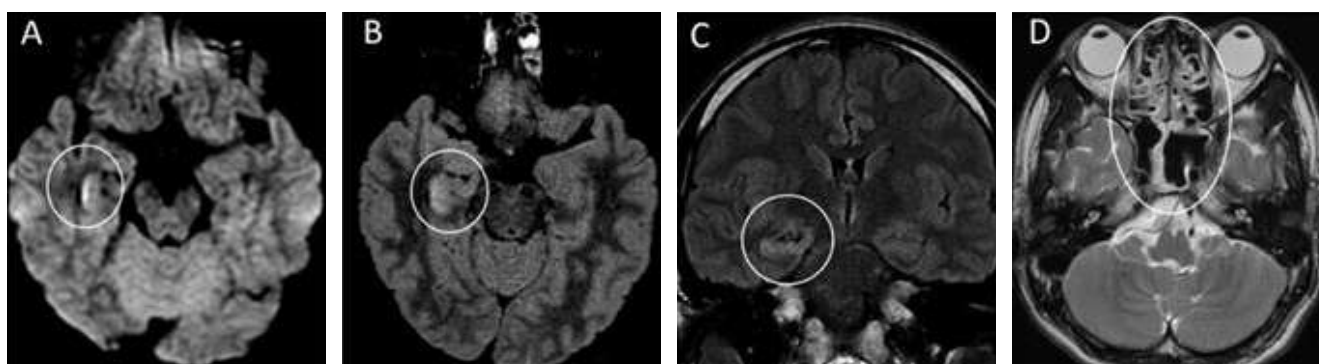
Ensefalitis COVID-19 dapat dideteksi dengan pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan laboratorium darah, CT Scan kepala, MRI serebral, EEG dan analisa cairan serebrospinal meskipun pada beberapa kasus EEG dan analisa cairan serebrospinal tidak menunjukkan hal yang mengarah ke infeksi virus.^{6,7} Pada pasien COVID 19 yang memiliki gejala gangguan SSP, pada pemeriksaan laboratorium ditemukan penurunan limfosit, trombosit, dan peningkatan kadar nitrogen darah jika dibandingkan dengan pasien COVID-19 tanpa gejala SSP. Pasien yang memiliki gejala gangguan sistem saraf perifer tidak memiliki hasil pemeriksaan laboratorium yang signifikan jika dibandingkan dengan pasien COVID 19 yang tanpa memiliki gejala sistem saraf perifer namun jika terdapat gejala seperti cedera otot rangka, ditemukan hasil laboratorium berupa peningkatan kreatinin kinase serum, peningkatan netrofil, peningkatan C reaktif protein, peningkatan *D-Dimer* dan penurunan angka limfosit.⁹ Pencitraan radiologi thoraks menunjukkan perubahan bintik dan interstitial di pinggiran paru-paru selama tahap awal, yang kemudian berkembang menjadi *opacity bilateral ground-glass*, infiltrat, dan konsolidasi



Gambar 4. (A) gambaran CT scan kepala non kontras menunjukkan *hypoattenuation* simetris bilateral pada thalamus medial (tanda panah), (B) CT venogram potongan aksial menunjukkan patensi pembuluh darah vena serebral, termasuk vena serebral internal (tanda panah), (C) potongan korona dari CT angiogram menunjukkan tampilan normal dari arteri basilar dan arteri serebral posterior proksimal.³⁹



Gambar 5. MRI serebral T2 FLAIR menunjukkan hiperintens bilateral lobus temporal medial dan thalamus (A,B,E,F), tampak sinyal intensitas hipotens (C,G) dan *ring enhancement post* kontras (D,H).³⁷

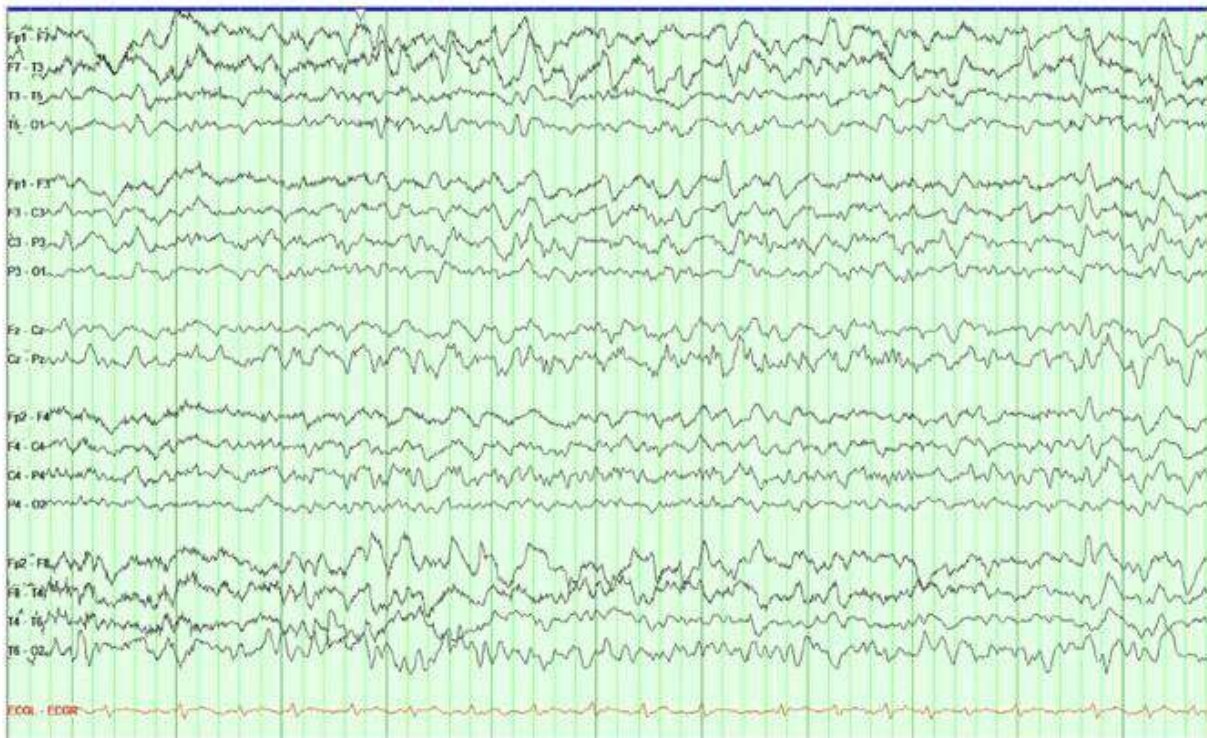


Gambar 6. MRI serebral yang dilakukan 20 jam setelah masuk rumah sakit pada laki-laki umur 24 tahun dengan keluhan demam dan nyeri kepala³⁵

A: Gambar DWI, menunjukkan hiperintens sepanjang ventrikel lateral kanan, C: *Fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) menunjukkan perubahan hiperintens di lobus temporal kanan dan hipokampus dengan atrofi hipokampus. Temuan ini menunjukkan ventrikulitis lateral kanan dan ensefalitis terutama pada lobus temporal kanan dan hipokampus. D: Gambar T2-weighted menunjukkan sinusitis pan-paranasal.

paru-paru dan jarang terlihat efusi pleura.⁴⁰ CT scan kepala non kontras dan MRI kepala non kontras menunjukkan dapat menunjukkan gambaran kelainan serberovaskular.^{36,37,41} Analisa cairan serebrospinal akan diperlukan, untuk lebih memahami neurotropisme SARS-CoV-2 dan untuk mengevaluasi apakah

dampaknya terhadap (SSP) yaitu melalui infeksi langsung atau melalui efek sekunder yang berkaitan dengan peningkatan sinyal inflamasi/proinflamasi.^{6,7} Pemeriksaan PCR dari virus SARS-CoV-2 juga dapat dilakukan dari sampel cairan serebrospinal.⁴² Gambaran EEG dapat menunjukkan perlambatan yang menyebar



Gambar 7. EEG pasien COVID-19 berusia 74 tahun dengan keluhan demam, batuk dan penurunan kesadaran³⁰

gelombang *spike* di wilayah otak terkait, hasil tersebut konsisten dengan ensefalopati, disfungsi otak terkait, dan kemungkinan epileptogenisitas.³⁰

Acute necrotizing encephalopathy (ANE) merupakan komplikasi yang jarang dari infeksi virus dan berhubungan dengan sitokin intrakranial. Terjadi kerusakan sawar darah otak, tetapi tanpa invasi virus langsung atau para infeksi demielinisasi. Gambaran radiologis adanya simetris dan keterlibatan thalamus. Lokasi lain yang dapat terjadi hal serupa adalah batang otak, substansia alba serebral, dan serebelum. Lesi *hypoattenuating* pada gambar CT dan MRI serebral menunjukkan sinyal T2 FLAIR hyperintense dengan pendarahan internal. Gambaran *post* kontras menunjukkan *ring enhancement*.³⁷

Laporan kasus dari Takeshi Mariguchi dkk (2020) menggambarkan kasus pertama meningitis / ensefalitis terkait dengan SARS-CoV-2. Kasus ini menunjukkan potensi virus yang neuroinvasif dan tidak dapat menyingkirkan infeksi SARS-CoV-2 bahkan jika tes RT-PCR untuk SARS-CoV-2 menggunakan spesimen nasofaring pada pasien hasilnya negatif. Pada 2002–2003, pandemi SARS muncul dan SARS-CoV diisolasi sebagai patogen dan merupakan keluarga baru dari virus corona manusia. Selama beberapa tahun, virus corona manusia termasuk SARS-CoV diidentifikasi sebagai patogen untuk patologi di luar sistem pernapasan. Sebuah laporan otopsi menunjukkan bahwa urutan genom SARS-CoV terdeteksi di otak. Studi terbaru mengklaim

TABEL 1

Analisis cairan serebrospinal pada pasien dengan COVID-19³⁰

CSF Studies	n (%)
Appearance	Clear
Color	None
White blood cells	4
Red blood cells	0
CSF glucose	75
CSF protein	68
Albumin	36
HSV PCR	Not detected
CMV PCR	Negative
Respiratory syncytial virus	Negative

bahwa urutan genom serupa antara SARS-CoV dan SARS-CoV-2, terutama domain pengikat reseptor dari SARS-CoV secara struktural mirip dengan SARS-CoV-2. Ini dapat menyebabkan SARS-CoV tersebut dan SARS-CoV-2 membagikan ACE2 sebagai reseptor. Hal tersebut menjadi alasan mengapa SARS-CoV dan SARS-CoV-2 mungkin menyerang parenkim di otak manusia.^{28,38} Dalam kasus ini, MRI serebral menunjukkan temuan

abnormal di lobus temporal medial termasuk hippocampus yang menunjukkan ensefalitis, sclerosis hippocampal atau ensefalitis pasca kejang. Takeshi Mariguchi dkk (2020) berpendapat bahwa kasus ini penting karena menunjukkan pasien yang tidak sadar dapat berpotensi terinfeksi oleh SARSCoV-2 dan dapat menyebabkan infeksi horizontal. Untuk mengakhiri pandemi penyakit SARS-CoV-2, diagnosis penyakit harus cepat dan tidak mengabaikan temuan apapun. Menemukan pasien yang diduga adalah langkah pertama dari tindakan pencegahan terhadap pandemi ini. Perlu diingat bahwa gejala ensefalitis mungkin merupakan indikasi pertama, selain gejala pernapasan pada pasien yang dicurigai SARS-CoV-2.²⁸

SIMPULAN

Infeksi COVID-19 dapat menyebabkan berbagai macam kelainan di tubuh, termasuk kelainan neurologis seperti ensefalitis. Virus *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) dapat masuk ke sistem saraf pusat melalui nervusolfaktorius. Diagnosis ensefalitis COVID-19 dapat ditegakkan dengan anamnesis; pemeriksaan fisik; dan pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan laboratorium darah, CT Scan kepala, MRI serebral, EEG, analisa cairan serebrospinal, dan pemeriksaan PCR virus SARS-CoV-2 melalui cairan serebrospinal.

DAFTAR PUSTAKA

- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:1-4.
- Fu B, Chen Y. The 2019 novel coronavirus disease with secondary ischemic stroke: two cases report. 2019;1-12.
- Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;55(5):1-8.
- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-20.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061-9.
- Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, *et al.* Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2268-70.
- Felice F, Tovar-Moll F, Moll J, Munoz D, Ferreira S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the Central Nervous System. *Trends Neurosci.* 2020;43(6):355-7.
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ.* 2020;368.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-90.
- Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features.
- Talbot P, Desforges M, Brison D, Jacomy H. Coronaviruses as Encephalitis-Inducing Infectious Agents. *Intecophen.* 2011;185-201.
- Jebril N. Viral Encephalitis Associated with COVID-19: A Review of the Literature and Two Cases. *SSRN.* 2020;1-6.
- Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, *et al.* COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun.* 2020;87:115-9.
- WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation report. WHO. 2020.
- Zhao J, Rudd A, Liu R. Challenges and Potential Solutions of Stroke Care During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak. *Stroke.* 2020;51(5):1356-7.
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 2020;10(2):102-8.
- Gennaro F, Pizzol D, Marotta C, Antunes M, Racalbutto V, Veronese N, *et al.* Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *Int J Env Res Public Heal.* 2020;17(8):2690.
- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91-8.
- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Hu Y, *et al.* Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China. *bioRxiv.* 2020;651-8.
- Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, *et al.* Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses.* 2019;12(1):14.
- Woo P, Lau S, Chu C, Chan K, Tsoi H, Huang Y, *et al.* Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol.* 2005;79(2):884-95.
- Brand J, Haagmans B, Riel D, Osterhaus A, Kuiken T. The Pathology and Pathogenesis of Experimental Severe Acute Respiratory Syndrome and Influenza in Animal Models. *J Comp Pathol.* 2014;151(1):83-112.
- Ludlow M, Kortekaas J, Herden C, Hoffmann B, Tappe D, Trebst C, *et al.* Neurotropic virus infections as the cause of immediate and delayed neuropathology. *Acta Neuropathol.* 2016;131(2):159-84.
- Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:1-15.
- Bert S, Leopold P, Morfini G. Virus-induced neuronal dysfunction and degeneration. *Front Biosci.* 2009;4:5239-59.
- Mastrolia MV, Rubino C, Resti M, Trapani S, Galli L. Characteristics and outcome of influenza-associated encephalopathy/encephalitis among children in a tertiary pediatric hospital in Italy, 2017-2019. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1012.
- Meijer WJ, Linn FHH, Wensing AMJ, Leavis HL, van Riel D, GeurtsvanKessel CH, *et al.* Acute influenza virus-associated encephalitis and encephalopathy in adults: A challenging diagnosis. *JMM Case Rep.* 2016;3(6):1-10.
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, *et al.* First case of 2019 novel coronavirus disease with Encephalitis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55-8.
- Guo Y, Cao Q, Hong Z, Tan Y, Chen S, Jin H, *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.*

- 2020;7(1):11.
30. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):40–2.
31. Wheeler D, Athmer J, Meyerholz D, Perlman S. Murine Olfactory Bulb Interneurons Survive Infection with a Neurotropic Coronavirus. *J Virol.* 2017;91(22).
32. Li Z, Huang Y, Guo X. The brain, another potential target organ, needs early protection from SARS-CoV-2 neuroinvasion. *Sci China Life Sci.* 2020;63(5):771–3.
33. Desforges M, Le Coupanec A, Stodola J, Meessen-Pinard M, Talbot P. Human coronaviruses: viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res.* 2014;194:145–58.
34. Doremalen N, Bushmaker T, Morris D, Holbrook M, Gamble A, Williamson B, *et al.* Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Eng J Med.* 2020;382(16):1564–7.
35. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, *et al.* Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020;87:18–22.
36. Gorbalenya A, Baker S, Baric R, Groot R, Drosten C, Gulyaeva A, *et al.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536–44.
37. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa P. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus.* 2020;12(3):7352.
38. Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, Al Jody A, Nunsio PN. Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2020;11:1–11.
39. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020 Apr;11(7):995–8.
40. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H, *et al.* Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones.* 2020;7(1):45–67.
41. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020;194:1–7.
42. Domingues RB, Mendes-Correa MC, Leite FBV de M, Sabino EC, Salarini DZ, Claro I, *et al.* First case of SARS-COV-2 sequencing in cerebrospinal fluid of a patient with suspected demyelinating disease. *J Neurol.* 2020;1–3.



PEDOMAN BAGI PENULIS MEDICA HOSPITALIA

Medica Hospitalia adalah jurnal ilmiah yang diterbitkan RSUP Dr. Kariadi dan menerima artikel ilmiah dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris, mengenai berbagai aspek yang berkaitan dengan bidang kedokteran / kesehatan yang berbasis klinis khususnya rumah sakit. Artikel dapat berupa *original article* (artikel penelitian asli) atau *case report* (laporan kasus) yang berbasis bukti ilmiah. Ranah penelitian meliputi bidang medis kedokteran, medis keperawatan dan penunjang medis lainnya seperti farmasi, radiologi, laboratorium, rehabilitasi medik, gizi, sterilisasi dan lain-lain.

Naskah penelitian memenuhi pedoman sebagai berikut :

Judul :

- Tidak terlalu panjang / pendek sekitar 12 – 14 kata
- Menggambarkan desain penelitian
- Tidak menggunakan singkatan kecuali baku

Abstrak :

- Abstrak terstruktur (latar belakang, tujuan, metode, hasil, kesimpulan)
- Maksimal 250 kata
- Menyertakan kata kunci 3 – 8 kata
- Artikel dalam bahasa Indonesia menyertakan abstrak dalam bahasa Indonesia dan Inggris
- Artikel dalam bahasa Inggris hanya menyertakan abstrak dalam bahasa Inggris

Pendahuluan :

- Terdiri atas 2 paragraf / bagian. Paragraf pertama terdiri dari latar belakang penelitian (justifikasi mengapa penelitian perlu dilakukan): apa yang sudah diketahui, apa yang perlu ditambahkan. Paragraf kedua berisi hipotesis atau tujuan penelitian.
- Didukung oleh pustaka yang relevan dan kuat

Metode :

- Memuat desain penelitian, tempat dan waktu penelitian
- Populasi dan sampel, cara pemilihan sampel, serta perkiraan besar sampel (rumus tidak perlu dicantumkan), kriteria inklusi dan eksklusi
- Pada uji klinis memuat randomisasi dan penyamaran, serta uji kappa bila dilakukan, serta intervensi secara terperinci
- Sebutkan secara rinci metode, alat yang digunakan, dan cara pengukuran dan cara pengumpulan data
- Sebutkan analisis dilakukan dengan uji yang sesuai dengan data, batas kemaknaan dan interval kepercayaan. Sertakan program (*software*) analisis yang digunakan
- Sertakan nomer *ethical clearance* dan *informed consent*

Hasil :

- Sajikan dalam urutan yang logis
- Karakteristik subyek penelitian (dalam bentuk tabel). Pada uji klinis sertakan deskripsi karakteristik kelompok-kelompok sebelum perlakuan.
- Sebutkan peserta penelitian yang mengalami *drop out* dengan alasannya. Bila mungkin sertakan alur peserta penelitian dalam bentuk diagram
- Batasi tabel 3 – 4 tiap artikel
- Sertakan hasil dan uji hipotesis tanpa komentar



Diskusi:

- Bahas semua hasil yang relevan, hubungkan dengan praktek. Jangan terlalu sering mengulang hal yang sudah disajikan pada hasil
- Bandingkan dengan penemuan sebelumnya
- Sebutkan kekurangan / kelemahan penelitian dan dampaknya terhadap hasil

Simpulan:

- Harus menjawab pertanyaan penelitian
- Harus didasarkan pada hasil penelitian, bukan kutipan dari kepustakaan
- Dapat disertakan saran untuk penelitian selanjutnya

Kepustakaan:

- Memakai gaya Vancouver (lihat *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*)
www.icjme.org

Penulis dan institusi:

- Nama para penulis lengkap berikut gelar beserta alamat kantor / instansi / tempat kerja lain diletakkan di bawah judul

Format naskah adalah sebagai berikut:

- Tulisan diketik pada kertas kwarto, batas atas-bawah dan samping masing-masing 2,5 cm, spasi ganda, font Times New Roman, ukuran 12 dan tidak bolak-balik.
- Naskah dikirim dalam *softcopy* ke email **medicahospitalia@rskariadi.co.id** atau **medica.hospitalia@yahoo.com**
- Penulis utama membuat pernyataan bahwa artikel belum diterbitkan atau dikirim untuk diterbitkan pada jurnal lain dan telah disetujui oleh para *co-authors*, dengan memakai lembar pernyataan yang dapat di *download* dari website www.rskariadi.co.id Semua artikel yang dikirimkan akan dilakukan review oleh kelompok profesi (mitra bestari) dan editor. Semua artikel penelitian dilampiri persetujuan dari Komite Etika Penelitian Kedokteran dan 2 lembar *informed consent* yang sudah ditanda tangani.