

Penemuan dan Pengembangan Vaksin dan Obat Covid-19

apt. Binar Asrining Dhiani M.Sc., Ph.D. dan apt. Irsalina Nurul Putri, M.S.Farm.

Sejak diumumkannya Covid-19 sebagai global pandemic oleh WHO pada Februari 2020, upaya penemuan vaksin dan obat Covid-19 sangat gencar dilakukan oleh ilmuwan di seluruh penjuru dunia. Hingga kini, terdapat hampir 130-an vaksin yang berada dalam tahap pengembangan untuk menanggulangi COVID-19 dan 10% diantaranya telah berada pada tahap uji klinis (National Library of Medicine, 2020). Vaksin yang dikembangkan terdiri dari beberapa jenis, baik yang merupakan vaksin dari virus dilemahkan, virus inaktif, subunit/protein virus, maupun DNA/RNA virus (Lurie *et al.*, 2020). Tercatat lebih banyak lagi penelitian pengembangan obat untuk Covid-19 di seluruh dunia. Ribuan upaya penemuan obat dan uji klinis telah dilakukan (National Library of Medicine, 2020). Kebutuhan mendesak akan ditemukannya obat Covid-19 maka pengembangan obat tersebut dilakukan lebih mengarah pada strategi drug repurposing walaupun upaya penemuan dengan entitas baru tetap banyak dilakukan (Mak and Pichika, 2019).

Secara umum pengembangan vaksin dan obat harus melalui beberapa tahapan uji untuk menjamin keamanan dan khasiatnya hingga akhirnya mendapatkan ijin edar dari pihak yang berwenang. Tahapan pengembangan dari senyawa obat baru atau vaksin tersebut yaitu tahap uji pra-klinik dan uji klinis fase I, fase II, fase III dan fase IV (Gambar x). Tahap uji pra-klinik dilakukan untuk memastikan keamanan dari entitas baru obat atau vaksin. Uji pra-klinik dilakukan berupa kajian penentuan aktivitas secara *in vitro* dan *in vivo* pada hewan uji yang sesuai. Apabila tahap uji pra-klinik obat atau vaksin terbukti tidak menunjukkan toksisitas baik *in vitro* maupun *in vivo*, maka tahap pengembangan dilanjutkan ke uji klinis. Pada uji klinis fase I, entitas baru dari suatu obat atau vaksin diujikan pada manusia sehat untuk menentukan khasiat dan keamanannya. Uji klinis Fase II dilakukan pada pasien dalam jumlah sedikit. Bila kemudian terbukti khasiatnya pada pasien serta tidak menunjukkan efek samping yang berbahaya maka uji klinis dilanjutkan pada fase III dimana uji dilakukan pada pasien dengan jumlah yang lebih besar. Bila kandidat obat dan vaksin lolos pada uji klinis fase III ini maka ijin edar diberikan oleh pihak yang berwenang (di Indonesia dilaksanakan oleh BPOM). Uji klinis fase IV merupakan post-marketing surveillance dari obat atau vaksin yang telah beredar dan digunakan secara luas oleh masyarakat (Mak and Pichika, 2019, Lurie *et al.*, 2020).



Gambar x. Tahapan umum pengembangan obat dan vaksin.

Keseluruhan tahap pengembangan obat atau vaksin sejak dari pencarian senyawa aktif atau target aksi hingga mendapatkan ijin edar umumnya memakan waktu hingga 10 sampai 15 tahun. Lamanya pengembangan obat tersebut akhirnya berkembang upaya pengembangan obat dengan pendekatan drug repurposing (Mak and Pichika, 2019). Drug repurposing merupakan pendekatan untuk menggali khasiat baru dari dua macam obat, yaitu dari 1) obat yang telah diijinkan beredar untuk tujuan pengobatan tertentu, atau dari 2) kandidat obat yang telah mencapai uji klinis tahap I atau II namun gagal mendapatkan ijin edar untuk khasiat yang diajukan ijin edarnya tersebut. Dengan menggali khasiat baru dari obat yang sudah memiliki bukti keamanan dan efek sampingnya pada orang sehat, maka uji klinis dapat langsung dilakukan uji klinis fase II atau III. Tentunya, hal ini akan mempersingkat total waktu yang biasanya dibutuhkan untuk pengembangan obat atau vaksin. Strategi ini sangat menguntungkan untuk menemukan obat yang aman dan berkhasiat dalam kondisi pandemik global Covid-19 seperti sekarang ini.

APAKAH VAKSIN ITU?

Vaksin merupakan salah satu bentuk terapi untuk pengobatan infeksi virus dengan menstimulasi sistem kekebalan tubuh dengan memasukkan virus yang dilemahkan, virus inaktif maupun bagian dari virus ke dalam tubuh manusia. Vaksin terdapat dalam beberapa bentuk, antara lain virus yang dilemahkan, virus inaktif, virus dengan pembawa, bagian protein maupun RNA (<http://www.vaccine.gov>, 2020). Beberapa jenis vaksin yang dikenal saat ini terangkum dalam Tabel x.

Tabel X. Jenis-jenis vaksin beserta contohnya.

Jenis vaksin	Apa itu?	Contoh
Virus dilemahkan	Versi mikroba hidup yang dilemahkan sehingga tidak menyebabkan penyakit	MMR, polio (vaksin Sabin), yellow fever

Virus inaktif	Mikroba yang dibunuh dengan senyawa kimia, panas atau radiasi	Kolera, flu, hepatitis A, polio (vaksin Salk), rabies
Subunit/bagian	Mengandung antigen (atau epitope) yang sangat baik merangsang sistem kekebalan tubuh	Hepatitis B, pertussis, pneumonia akibat <i>S. pneumonia</i>
Toksoid	Toksin yang diawetkan dengan formalin dan digunakan sebagai vaksin	Difteri, tetanus
Konjugat	Subunit vaksin dimana antigen dihubungkan dengan polisakarida	<i>H. influenza</i> tipe b, pneumonia akibat <i>S. pneumonia</i>
DNA	DNA yang mengandung antigen dimasukkan ke dalam sel	Influenza dan herpes, juga HIV
Vektor rekombinan	Virus yang dilemahkan atau bakteri yang digunakan untuk memasukkan DNA ke dalam sel	HIV, rabies, campak

Ket. Isi tabel diambil dari Protein Data Base website (www.pdb.org) dengan modifikasi

VAKSIN COVID-19

Menurut data yang dirilis WHO per 24 Juni 2020, terdapat 16 vaksin untuk infeksi SARS-COV2 yang telah masuk dalam tahap uji klinis dan 125 vaksin sedang dalam tahap pengembangan pre-klinis di seluruh dunia (World Health Organization, 2020). Daftar kandidat vaksin-vaksin Covid-19 yang dalam tahap uji klinis terangkum dalam Tabel x. Beberapa platform kandidat vaksin tersebut antara lain:

Non-replicating Viral Vector

Kandidat vaksin Covid-19 ChAdOx1-S dikembangkan oleh University of Oxford bersama AstraZeneca. Vaksin ini merupakan jenis vaksin yang mengandung vektor adenovirus yang tidak dapat bereplikasi dalam tubuh manusia. Vektor yang membawa adenovirus kimera yang dimasukkan kedalam tubuh akan merangsang pembentukan sistem imun dalam tubuh. Hingga kini tahap pengembangan vaksin ini berada pada tahap uji klinik fase 3. Dilaporkan bahwa xxxxx pasien

Inactivated

Perusahaan berbasis di Cina, Sinovac mengembangkan vaksin berupa virus yang di-inaktifkan dengan adjuvan berupa aluminium. Saat ini, vaksin tersebut telah masuk pada tahap uji klinis fase 2.

DNA

Inovio pharmaceuticals yang merupakan perusahaan bioteknologi Amerika Serikat mengembangkan vaksin untuk Covid-19 berupa DNA plasmid. Uji klinis vaksin dengan platform ini masih dalam fase 1.

mRNA ter-enkapsulasi LNP

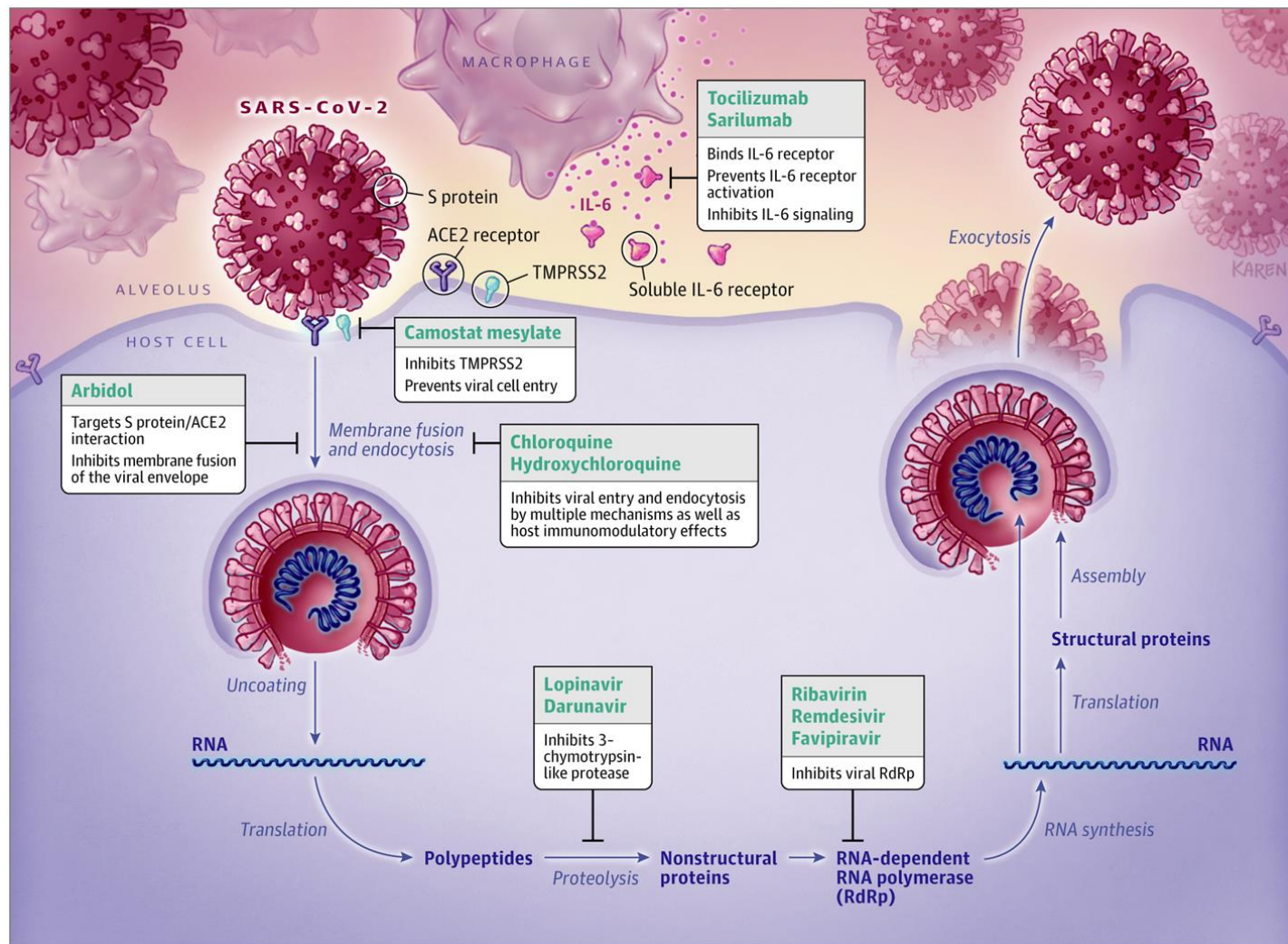
Moderna/NIAID mengembangkan vaksin yang berupa mRNA yang terenkapsulasi pada nanopartikel lipid. Kandidat ini telah masuk uji klinis fase 2. mRNA dari virus SARS-COV2 yang terbungkus dalam partikel lipid berukuran sangat kecil akan memudahkan mRNA masuk ke dalam sel manusia sehingga akan menstimulasi sistem imun tubuh.

Protein Subunit

Kandidat vaksin Covid-19 terbaru yang masuk ke tahap uji klinis fase 1 adalah vaksin yang dikembangkan oleh Clover Biopharmaceutical Inc. bekerja sama dengan Glaxo-Smith Kline dan Dynavax. Vaksin ini berupa subunit protein Spike dari virus SARS-COV2.

OBAT COVID-19

Berdasarkan informasi yang telah ditemukan mengenai virus SARS-CoV2, baik dari struktur partikel, susunan nukleotida asam nukleat, model penularan, tingkat keparahan penyakit yang disebabkan, obat untuk COVID-19 dikembangkan dengan menasar beberapa target aksi. Kajian target aksi obat tersebut melibatkan penghambatan pada tahap siklus hidup virus (Gambar x) dan modulasi sistem kekebalan tubuh manusia (Sanders *et al.*, 2020).



Gambar x. Target aksi obat yang dikembangkan untuk Covid-19 (Sanders *et al.*, 2020).

Penghambatan protein TMPRSS2

Kandidat obat bernama camostat mesylate yang menghambat protein TMPRSS2. Protein ini adalah protein yang berfungsi sebagai penunjuk bagi virus untuk masuk ke dalam sel manusia. Penghambatan protein ini akan menghambat masuknya virus ke dalam tubuh manusia.

Penghambatan interaksi antara protein S dan ACE2

Bagian protein S dari virus SARS-COV2 akan berikatan dengan reseptor ACE2 untuk bisa masuk ke dalam sel manusia. Contoh kandidat obat yang memiliki target aksi ini adalah Arbidol.

Penghambatan endositosis virus

Klorokuin dan hidroksiklorokuin merupakan kandidat obat yang awalnya dikembangkan untuk Covid-19 dengan menasar target penghambatan masuknya sel dan penghambatan proses endositosis dengan memodulasi sistem kekebalan tubuh manusia. Uji klinis secara luas di seluruh dunia telah dilakukan, namun akhirnya dihentikan karena terbukti tidak memberikan efek untuk kesembuhan pasien dan menimbulkan efek samping kegagalan jantung pada pasien Covid-19.

Penghambatan protease 3CLPro

Beberapa antivirus yang telah digunakan sebagai antivirus lainnya misalnya HIV dan influenza, yaitu lopinavir, darunavir dan oseltamivir diujikan dalam uji klinis untuk Covid-19 dengan memanfaatkan kemampuan antivirus tersebut dalam menghambat enzim protease atau neuraminidase virus.

Penghambatan RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)

Beberapa obat yang awalnya dikembangkan untuk menghambat replikasi material genetika virus lain juga dikembangkan untuk virus SARS-COV2 dengan target menghambat enzim RNA polymerase virus. Penghambatan enzim RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) akan mencegah RNA sebagai material genetika virus untuk diperbanyak sehingga tidak dapat berintegrasi dengan material genetika dari sel inang manusia.

Modulasi pensinyalan sel imun

Antibodi monoklonal yang dikembangkan untuk pengobatan penyakit autoimun seperti tocilizumab dan sarilumab juga diselidiki untuk aktivitasnya pada modulasi interleukin-6 yang dihasilkan dari mekanisme stimulasi sistem imun akibat infeksi virus SARS-COV2.

Hingga kini terdapat beberapa kandidat obat COVID-19 yang telah melalui uji klinis. Dari laman database [clinical.trial.gov](https://clinicaltrials.gov), sebanyak 964 uji klinis terdaftar menggunakan intervensi berupa ‘drug’ (obat) baik yang konvensional maupun ‘traditional medicine’ (obat tradisional). Sebanyak 38 uji klinis dinyatakan ‘completed’ (selesai) dan 19 uji klinis dinyatakan ‘terminated’ (dihentikan) atau ‘suspended’ (ditunda). Uji klinis yang dihentikan atau ditunda pelaksanaannya antara lain yaitu uji klinis yang melibatkan penggunaan Yinhu Qingwen granula, remdesivir, tocilizumab serta klorokuin atau hidroksiklorokuin tunggal maupun kombinasi di beberapa negara. Daftar kandidat obat dan status uji klinisnya terangkum dalam Tabel X.

Tabel X. Daftar jenis intervensi dan status uji klinis kandidat obat dan obat herbal untuk Covid-19

Target Aksi Obat	Intervensi	Status pasien	Lokasi	Status
Penghambatan enzim neuraminidase virus	Abidol hidroklorida Oseltamivir Lopinavir/ritonavir	Semua	Cina	Aktif
	Hidroksiklorokuin Oseltamivir Azitromisin	Semua	Pakistan	Aktif
	ASC09F+Oseltamivir Ritonavir+Oseltamivir Oseltamivir	Semua	Cina	Aktif
Penghambatan RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) virus	Favipiravir Treatmen standar	Semua	Bangladesh Amerika Serikat Mesir Rusia Italia Cina	Aktif
	Favipiravir Hidroksiklorokuin	Rawat inap	Iran Bahrain Arab Saudi	Aktif
	Favipiravir+tocilizumab Favipiravir Tocilizumab	Semua	Cina	Aktif
	Favipiravir Hidroksiklorokuin Loponavir/ritonavir	Semua	Iran	Selesai
	Favipiravir Hidroksiklorokuin Azitromisin Zinc Sulfat	Semua	Inggris	Aktif
	Remdesivir Remdesivir plasebo	Ringan dan moderat Parah	Cina	Ditunda
Penghambatan 3CLPro	Lopinavir/ritonavir	Ringan	Korea	Dihentikan

	Hidroksiklorokuin sulfat			
Penghambatan masuknya virus dan endositosis	Hidroksiklorokuin Azitromisin Tablet oral plasebo	Semua	Amerika Serikat	Ditunda
	Hidroksiklorokuin Sarilumab Azitromisin	Semua	Perancis	Ditunda
	Hidroksiklorokuin Vitamin C	Terdiagnosa awal	Amerika Serikat	Ditunda
	Hidroksiklorokuin Plasebo	Pasien rawat jalan	Amerika Serikat Belgia	Ditunda
	Hidroksiklorokuin sulfat Tablet azitromisin	Moderat hingga parah Ringan (pasien ambulatori)	Brazil	Ditunda
	Hidroksiklorokuin	Parah	Kanada	Ditunda
	Hidroksiklorokuin Klorokuin sulfat Perawatan penunjang standar	Moderat hingga parah	Belanda	Dihentikan
	Hidroksiklorokuin Plasebo: Kalsium Sitrat	Semua	Amerika Serikat	Ditunda
	Hidroksiklorokuin sulfat Azitromisin Klorokuin sulfat	Semua	Amerika Serikat	Ditunda
	Hidroksiklorokuin + placebo Hidroksiklorokuin + azitromisin	Semua	Perancis	Dihentikan
	Hidroksiklorokuin Azitromisin Hidroksiklorokuin plasebo	Lainnya (pencegahan infeksi)	Perancis	Ditunda

	Klorokuin analog (GNS561) Nivolumab Tocilizumab Monalizumab Avdoralimab	Lainnya (terinfeksi SARS-COV2 dengan kanker stadium akhir dan metastasis)	Perancis	Ditunda
Modulasi pensinyalan sel imun	Tocilizumab	Semua	Italia	Dihentikan
Traditional Chinese Medicine (TCM) (= obat tradisional Cina)	Dekokta YinHu QingWen Dekokta YinHu QingWen dosis rendah	Ringan Parah	Cina	Ditunda
	Granul Yinhu Qingwen Granul Yinhu Qingwen dosis rendah	Parah	Cina	Ditunda

Keterangan: Data diambil dari informasi yang tercantum pada clinicaltrials.gov pada 27 Juni 2020

MEDIKAMENTOSA

Terapi medikamentosa untuk yang spesifik untuk Covid-19 belum ada yang spesifik dan hingga saat ini sedang dilakukan berbagai uji klinis untuk mengetahui efikasi terhadap SAR-CoV 2, keamanan dan efek samping dari terapi medikamentosa yang sudah ada. Pengembangan terapi medikamentosa baru

dengan penelitian preklinik dan pemodelan juga terus berjalan untuk memperoleh terapi yang spesifik yang bisa diberikan dalam kasus Covid-19.

A. OBAT ORAL DAN INJEKSI SAAT INI

1. Antivirus

i. Oseltamivir

Oseltamivir adalah salah satu obat penghambat Neuraminidase yang dikembangkan pada 1990-an yang secara selektif memblokir aktivitas enzimatis yang terjadi pada semua virus influenza, menjadikannya berguna sebagai antivirus lini depan dalam profilaksis dan pengobatan untuk penyakit musiman dan pandemi (Hayden, 2001; von Izstein, et al., 1993). Virus corona mengkode enzim protease seperti papain-like protease (PLpro) dan protease utama (Mpro) yang memainkan peran utama dalam replikasi virus, yang menunjukkan 40-40% kemiripan sekuens pada SARS-CoV dan MERS-CoV (Yang, et al., 2003). Oseltamivir digunakan juga dalam pengobatan SARS yang membuat oseltamivir memiliki potensi sebagai salah satu obat yang dapat digunakan dalam pengobatan Covid-19 (Dobson, et al., 2015).

Oseltamivir sudah digunakan sebagai pengobatan sejak awal merebaknya pandemi Covid-19 di China dan menjadi salah satu pilihan utama dalam penatalaksanaan Covid-19 di berbagai negara termasuk Indonesia (Burhan, et al., 2020; Wang, et al., 2020). Uji klinis untuk memastikan efikasi obat ini terhadap SARS-CoV 2 terus dilakukan di Amerika Serikat dan China (Rosa & Santos, 2020).

ii. Favipiravir (Avigan)

Favipiravir adalah obat antiviral berspektrum lebar berupa analog asam nukleat purin yang merupakan inhibitor RdRp kuat yang penggunaannya disetujui untuk digunakan pada kasus influenza (Furuta, et al., 2017). Uji klinis obat ini terhadap penyakit virus ebola (EDV) pernah dilakukan dan menunjukkan tren perbaikan kondisi pasien (Bai, et al., 2016). Adanya kemiripan gen RdRp pada RNA MERS-CoV, SARS-CoV dan SARS-CoV 2 (Lu, et al., 2020) membuat Favipiravir menjadi kandidat kuat sebagai obat dalam pengobatan Covid-19. Beberapa uji klinis menunjukkan hasil waktu pembersihan virus yang signifikan menjadi lebih singkat dan tingkat peningkatan pencitraan dada yang lebih

tinggi (Cai, et al., 2020) dan adanya perbaikan klinis yang signifikan pada pasien tanpa komorbid dan pasien dengan komorbid (Chen, et al.,2020).

iii. Lopinavir+Ritonavir

Lopinavir adalah obat antivirus berupa inhibitor protease tipe 1 pada *human immunodeficiency virus* (HIV) yang biasanya digunakan bersama dengan ritonavir; yang berfungsi untuk waktu paruhnya; dimana obati ini pernah diujikan secara klinis pada kasus SARS dengan hasil yang positif (Chu, et al., 2020). Uji in vitro menunjukkan bahwa lopinavir mempunyai aktivitas antiviral yang signifikan terhadap SARS-CoV 2 (Choy, et al., 2020). Uji klinis yang dilakukan terhadap pasien Covid-19 dengan menggunakan Lopinavir+ritonavor (LPV/r) menunjukkan hasil yang beragam (Cao, et al., 2020; Li, et al., 2020; Lim, et al., 2020). Dalam satu studi menunjukkan bahwa penggunaan LVP/r yang dikombinasikan dengan arbidol mempunyai efek perbaikan klinis lebih baik dibandingkan hanya menggunakan LPV/r (Deng, et.al.,2020). Penggunaan obat ini di Indonesia didasarkan karena sediaan obat ini yang lebih banyak dan lebih mudah didapatkan daripada sediaan antivirus lainnya.

iv. Remdesivir

Obat antiviral berspektrum lebar yang ditemukan pada tahun 2016 dengan kode GS-5734, remdesivir dibuat spesifik untuk pengobatan penyakit virus ebola (EDV) dengan memasukkan analog adenosin ke dalam RNA virus yang memicu *prematur chain termination* dan inhibisi replikasi virus (Warren, et al., 2016). Kemunculan virus SARS-CoV 2 memicu pencarian terapi untuk mengatasinya. Penelitian in vitro memperlihatkan aktivitas antiviral yang signifikan pada remdesivir terhadap SARS-CoV 2 (Wang, et al., 2020). Hal ini dilanjutkan dengan berbagai uji klinis yang hingga saat ini masih berlangsung. Beberapa uji klinis di Amerika Serikat, Asia dan Eropa menunjukkan hasil yang menjanjikan namun tidak signifikan secara statistik terkait pemakaian remdesivir pada pengobatan Covid-19 (Grein, et al., 2020; Mahase, 2020; Wang, et al., 2020).

2. Klorokuin

i. Klorokuin fosfat dan Hidroksi Klorokuin

Sampai saat ini belum ditemukan obat yang spesifik digunakan dalam pengobatan Covid-19. Hal ini membuat perlunya melihat obat-obat lama yang diperkirakan bisa digunakan dalam pengobatan Covid-19. Klorokuin memiliki potensi dalam pengobatan pada Covid-19 yang didasarkan pada beberapa studi yang mengungkapkan bahwa klorokuin memiliki potensi aktivitas antivirus dengan meningkatkan pH endosom yang mencegah terjadinya fusi virus / sel juga mengganggu glikosilasi reseptor seluler pada coronavirus SARS yang memiliki kedekatan dengan SARS-CoV 2 yang menyebabkan Covid-19 (Savarino, et al., 2003; Yan, et al., 2013). Penelitian awal remdesivir dan klorokuin menunjukkan adanya aktivitas inhibisi paling tinggi terhadap virus SARS-CoV 2 pada penelitian in vitro (Wang, et al., 2020; Colson, et al., 2020). Temuan ini dilanjutkan dengan uji klinis pada lebih dari 100 pasien di 10 rumah sakit di China yang menunjukkan adanya penurunan perburukan pneumonia, perbaikan citra CT dada, konversi negatif virus meningkat dan memperpendek waktu sakit serta tidak tampaknya efek negatif penggunaan klorokuin pada pasien (Gao, et al., 2020). Beberapa uji klinis di Eropa dan Amerika juga menunjukkan hasil positif penggunaan klorokuin pada pengobatan Covid-19, terutama dapat mengurangi perburukan dan tingkat mortalitas (Gautret, et al., 2020; Gautret, et al., 2020; Borba, et al., 2020).

Walaupun sebagian besar penelitian namun terdapat penelitian yang menunjukkan tidak ditemukannya bukti adanya aktivitas antiviral yang kuat atau keuntungan klinis dari penggunaan kombinasi antara klorokuin dan azitromisin pada manajemen Covid 19 (Molina, et al., 2020; Rosenberg, et al., 2020). Penelitian juga menunjukkan pemanjangan interval QT dan mungkin bertanggung jawab atas aritmia yang mengancam jiwa dalam bentuk TdP sesuai yang dikhawatirkan oleh para ahli (Chorin, et al., 2020). Saat ini WHO tidak merekomendasikan untuk sementara pemakaian hidroklorokuin baik sebagai pengobatan maupun uji klinis sampai keamanan obat ini selesai dievaluasi (WHO, 2020). Saat ini uji klinis baik efikasi, keamanan juga efek samping klorokuin pada pengobatan Covid-19 masih terus dilakukan.

ii. Azitromisin

Azitromisin adalah obat antimikroba makrolida stabil asam yang diberikan secara oral yang secara struktural terkait dengan eritromisin, yang serupa dalam spektrum aktivitas antimikroba (Peters, et al., 1992). Azitromisin biasa digunakan sebagai kombinasi obat lain seperti klorokuin dimana dalam beberapa penelitian menunjukkan hasil yang lebih maksimal daripada pemakaian obat secara individual (Gautret, et al., 2020; Gautret, et al., 2020).

3. Obat simptomatis

Pemberian obat *n-acetylcysteine* pada pasien Covid-19 bertujuan untuk meningkatkan GSH. (Hecke dan Lee, 2020).

4. Suplemen tambahan

Studi tentang Vitamin C, D dan E menunjukkan dengan berjemur dan mengonsumsi sayur, buah dan suplemen vitamin diketahui dapat meningkatkan imun tubuh serta mengurangi resiko terjadinya ISPA (McCartney & Byrne, 2020; Martineau, et al., 2017; Grant, et al., 2020; Lee & Han, 2018). Suplemen vitamin D sebesar 100 ug/d dinyatakan aman untuk orang dewasa. Suplemen vitamin D direkomendasikan terutama pada pasien yang memiliki komorbiditas diabetes melitus, memiliki penyakit imunokompromise, memiliki kulit lebih gelap, vegetarian, overweight atau obese, perokok, dan tenaga kesehatan (McCartney dan Byrne, 2020., Martineau, et al., 2017).

B. OBAT ORAL DAN INJEKSI TERBARU

1. Terapi plasma *convalescent*

Terapi plasma *convalescent* atau terapi imunoglobulin menjadi alternatif terapi yang dapat meningkatkan angka harapan hidup, memperpendek lama rawat di rumah sakit, dan menurunkan tingkat kematian pasien dengan Covid-19 (Chen, et al., 2020., Tanne, 2020). Penelitian meta analisis yang dilakukan oleh Mair-Jenkins, et al. tahun 2015 menunjukkan hasil bahwa tidak ada efek samping atau komplikasi akibat terapi plasma *convalescent* pada kasus dengan ISPA yang berat. Dosis terapi plasma *convalescent* sebanyak 1 dosis sejumlah 200

ml memberikan hasil signifikan meningkatkan kadar antibodi sehingga gejala dan tanda penyakit Covid-19 mulai menghilang setelah 3 hari post terapi, viremia hilang dalam 7 hari post terapi disertai perbaikan fungsi paru yang dapat dilihat dengan CT scan dada sedangkan efek samping yang terjadi berupa ruam merah pada wajah muncul pada 2 orang subjek penelitian (Duan, et al., 2020). Terapi plasma *convalescent* aman dilakukan pada pasien Covid-19 dengan komorbid DM dan gangguan fungsi hati (Pawar, et al., 2020).

2. Terapi antiviral dan terapeutik

Pengembangan terapi medikamentosa antiviral dan terapeutik terus dilakukan para peneliti di seluruh dunia. Terdapat review yang menyarankan para peneliti untuk melihat dan menguji efikasi escin yang spesifik menyasar *Acute Lung Infection* (ALI) yang terjadi pada pasien Covid-19 (Gallelli, et al., 2020). Review lain juga menyarankan penggunaan PARP inhibitors (PARPi) untuk digunakan sebagai terapi jangka panjang Covid-19 dikarenakan memiliki kemungkinan untuk memblokir proliferasi SARS-CoV-2 dan memerangi sekuel COVID-19 yang mengancam jiwa dengan beberapa mekanisme yang menurunkan badai sitokin dan mengurangi fibrosis paru (Curtin, et al., 2020).

C. HERBAL

Penelitian mengenai terapi medikamentosa herbal pada Covid-19 belum banyak dilakukan. Beberapa penelitian in vitro dan in vivo menunjukkan senyawa aktif ekstrak herbal dapat membantu kekebalan tubuh dan inhibisi reseptor ACE II yang diketahui memiliki andil yang signifikan pada proses replikasi virus Covid-19. Negara China sudah melakukan pengembangan penelitian herbal sebagai terapi tradisional pilihan Covid-19 (Li, et al., 2020), *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, *Armeniacae Semen Amarum*, *Ephedrae Herba*, dan *Gypsum Fibrosum* banyak digunakan di China sebagai terapi herbal alternatif untuk menangani Covid-19 (Ang, et al., 2020). Saat ini China sudah menyetujui kapsul lianhuaqingwen oleh badan obat sebagai obat tambahan pada Covid-19 dengan gejala ringan hingga sedang dikarenakan adanya efek antiviral dan pendukung imunitas tubuh (Gallelli, et al., 2020 ; Runfeng, et al., 2020)

D. PENELITIAN ANTIOKSIDAN

Pemberian obat *n-acetylcysteine* pada pasien Covid-19 bertujuan untuk meningkatkan GSH (Hecke dan Lee, 2020).

DAFTAR PUSTAKA

- [Http://Www.Vaccine.Gov](http://www.vaccine.gov). 2020. Available: <http://www.vaccine.gov/moreinfo/types/> [Accessed June 2020].
- Lurie, N., Saville, M., Hatchett, R. & Halton, J. 2020. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *New England Journal of Medicine*, 382, 1969-1973.
- Mak, K.-K. & Pichika, M. R. 2019. Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. *Drug discovery today*, 24 3, 773-780.
- National Library of Medicine, N. 2020. *Listed Clinical Studies* [Online]. USA. Available: <https://clinicaltrials.gov/> [Accessed 27 June 2020].
- Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z. & Cutrell, J. B. 2020. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 323, 1824-1836.
- World Health Organization, W. 2020. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines.

DAFTAR SINGKATAN

Covid-19 : *Coronavirus Disease 2019*

Kemenkes RI : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia

SpO₂ : *Blood Oxygen Saturation Level*

PiO₂ : *Inspired Oxygen Partial Pressure*

FiO₂ : *Fraction of Inspired Oxygen*

ARDS : *Acute Respiratory Distress Syndrome*

MOF : *Multi Organ Failure*

ISPA : Infeksi Saluran Pernapasan Atas

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

Kepres RI : Keputusan Presiden Republik Indonesia

UU RI : Undang-Undang Republik Indonesia

PHBS : Perilaku Hidup Bersih dan Sehat

GERMAS : Gerakan Masyarakat Hidup Sehat

DM : Diabetes Melitus

HT : Hipertensi

PSBB : Penerapan Pembatasan Sosial Berskala Besar

FFP : *Filtering Facepiece*

APD : Alat Pelindung Diri

BNPB : Badan Nasional Penanggulangan Bencana

DPL : Darah Perifer Lengkap

CRP : *C-Reactive Protein*

PCT : *ProCalcitonin*

LDH : *Lactate Dehydrogenase*

OTG : Orang Tanpa Gejala

ODP : Orang Dalam Pemantauan

PDP : Pasien Dalam Pengawasan

GSH : *Glutathione*

DMP : *Dextrometorphane*

GG : *Glyceryl Gaaicolate*

ICU : *Intensive Care Unit*

PEEP : *Positive End-Expiratory Pressure*

MAP : *Mean Arterial Pressure*

BHD : Bantuan Hidup Dasar

DIAGNOSIS COVID-19

Metode pendekatan diagnosis Covid-19 secara klinis mengalami perubahan seiring dengan perkembangan epidemiologi Covid-19 di Indonesia. Transmisi lokal penyakit terjadi secara cepat, merata, dan meluas dalam kurun waktu satu bulan sejak pasien pertama terkonfirmasi Covid-19 di Indonesia. Gejala Covid-19 yang muncul secara umum berdasarkan penelitian meta analisis (Fu, et al., 2020) adalah timbulnya manifestasi klinis berupa :

1. Demam sebanyak 83.3%
2. Batuk sebanyak 60,3 %
3. Lelah sebanyak 38%
4. Nyeri otot sebanyak 28.5%
5. Peningkatan produksi sekresi dahak sebanyak 26,9%
6. Sesak napas sebanyak 24,9%
7. Nyeri dada sebanyak 14,9%
8. Menggigil sebanyak 15%
9. Nyeri kepala 14%
10. Nyeri telan sebanyak 12,3%
11. Gangguan keseimbangan sebanyak 7,6%
12. Diare sebanyak 8,4%
13. Pengeluaran lendir dari mukosa hidung sebanyak 3,5%
14. Mual muntah sebanyak 3.6%
15. Batuk berdarah sebanyak 2%
16. Hidung tersumbat sebanyak 1,8%
17. Tanpa gejala sebanyak 5,6%

Tanda yang muncul secara umum pada pasien dengan Covid-19 berdasarkan penelitian meta analisis (Fu, et al., 2020) adalah timbulnya :

1. Leukositosis sebanyak 9,8%
2. Leukopeni sebanyak 20,1%
3. Limfositosis sebanyak 8,2%
4. Limfopeni sebanyak 57,4%
5. Neutrositosis sebanyak 25,9%
6. Neutropeni sebanyak 3,6%
7. Trombosipeni sebanyak 11,4%
8. Peningkatan bilirubin total sebanyak 14,3%
9. Peningkatan *alanin aminotransferase* sebanyak 14,2%
10. Peningkatan *aspartat aminotransferase* sebanyak 18,6%

11. Peningkatan kreatinin sebanyak 3,1%
12. Peningkatan *kreatinin kinase* sebanyak 10,8%
13. Peningkatan *dehidrogenase laktat* sebanyak 51,6%
14. Peningkatan *C-reactive protein* sebanyak 68,6%
15. Peningkatan *Dimer* sebanyak 29,3%
16. Peningkatan *prokalsitonin* 18,6%

Pemeriksaan penunjang dari CT scan dada pada pasien dengan Covid-19 menunjukkan bahwa terdapat :

1. Pneumonia unilateral sebanyak 25,3%
2. Pneumonia bilateral sebanyak 73,2%
3. Opasitas *ground glass appearance* sebanyak 80%
4. Jaringan fibrosis sebanyak 25,9%
5. Nodul padat sebanyak 20,7%
6. Lobus yang terimbas > 3 sebanyak 57,3%
7. Lobus yang terimbas ≤ 3 sebanyak 38,9%
8. Tanpa kelainan sebanyak 27,3%

(Fu, et al., 2020)

Penelitian terkini menunjukkan bahwa adanya disfungsi saraf olfaktorius berupa kehilangan indera pembau (*anosmia*) dan kehilangan indera perasa (*ageusia*) sebagai salah satu manifestasi yang timbul pada kasus Covid-19 (Vargas, et al., 2020; Whitcroft, et al., 2020). Gejala lain yang dapat muncul pada pasien Covid-19 adalah timbulnya anoreksia, penurunan kadar albumin, dan munculnya efusi pleura (Mo, et al., 2020). Beberapa penelitian juga melaporkan temuan gejala berupa ruam, urtikaria dan lesi seperti cacar air pada kulit (Duramaz, et al., 2020; Joob & Wiwanitkit, 2020; Recalcati, 2020) dan konjungtivitis pada mata (Chema, et al., 2020; Wu, et al., 2020)

Di Indonesia, gugus tugas percepatan penanganan Covid-19 membagi kondisi pasien berdasarkan fase penanganan Covid-19 di Indonesia menjadi :

1. Orang Tanpa Gejala (OTG)
2. Orang Dalam Pemantauan (ODP)
3. Pasien Dalam Pengawasan (PDP)
4. Pasien Terkonfirmasi Covid-19

OTG

Seseorang yang tidak bergejala dan memiliki risiko tertular dari orang konfirmasi Covid-19 = **kontak erat** risiko tinggi = **kontak erat** dengan kasus konfirmasi Covid-19.

ODP

1. Orang yang mengalami demam ($\geq 38^\circ\text{C}$), **ATAU** riwayat demam, **ATAU** gejala ISPA (pilek/sakit tenggorokan/ batuk).
2. Orang yang mengalami gejala ISPA (pilek/sakit tenggorokan/batuk) **DAN** pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat **kontak erat** dengan kasus konfirmasi Covid-19.

PDP

1. Pasien dengan demam ($\geq 38^\circ\text{C}$) atau memiliki riwayat demam **DAN** mengalami tanda atau gejala ISPA (batuk/sesak nafas/sakit tenggorokan/pilek/**pneumonia ringan hingga berat**).
2. Pasien dengan demam ($\geq 38^\circ\text{C}$) atau memiliki riwayat demam **DAN** mempunyai riwayat **kontak erat** dengan kasus terkonfirmasi positif Covid-19 pada 14 hari sebelum timbul gejala.
3. Pasien dengan ISPA berat **ATAU** pneumonia berat yang membutuhkan perawatan di rumah sakit.

Kontak erat

1. Berada dalam ruangan (< 1 meter PDP atau konfirmasi) : 2 hari sebelum kasus timbul gejala dan hingga 14 hari setelah kasus timbul gejala.
2. Termasuk kontak erat:
 - a. Petugas kesehatan tanpa menggunakan APD sesuai standar.
 - b. Orang yang berada dalam suatu ruangan dengan kasus (termasuk *tempat kerja, kelas, rumah, acara besar*)
 - c. Orang yang bepergian bersama (radius 1 meter)

Pasien Terkonfirmasi Covid-19

Pasien hanya dapat dinyatakan terkonfirmasi apabila hasil tes PCR positif.

Berdasarkan tingkat keparahan gejala dan tanda klinis yang muncul, maka kasus terkonfirmasi Covid-19 dibedakan menjadi kasus non kritis (tanpa gejala, ringan, sedang, berat), dan kritis dengan kriteria sebagai berikut :

Kasus non kritis

1. Kasus tanpa gejala
Pada pasien tidak ditemukan gejala, merupakan kondisi teringan.

2. Kasus ringan

Pada pasien tidak ditemukan gejala khas. Gejala umum yang muncul adalah demam (71,2%), lemah, batuk (56,7%) dengan produksi dahak (31,4%) atau tanpa produksi dahak, anoreksia, lelah (34,5%), nyeri otot (20,8%), nyeri telan, sesak napas (13,3%), hidung tersumbat, nyeri kepala (11,9%), diare (4,3%), dan mual muntah. Hati-hati pada pasien usia lanjut dan kondisi kelainan imun sering tidak muncul gejala.

3. Kasus sedang

Pada pasien remaja dan dewasa dengan pneumonia yang tidak berat (tidak membutuhkan bantuan oksigen) atau pada pasien anak-anak dengan pneumonia tidak berat disertai keluhan batuk atau sesak napas.

4. Kasus berat

Pada pasien remaja atau dewasa dengan demam atau pneumonia, ditambah satu dari :

- a. Frekuensi napas ≥ 30 kali per menit
- b. Distres pernapasan berat atau $SpO_2 < 93\%$ pada udara kamar atau rasio $PaO_2/FiO_2 < 300$

Atau pasien anak-anak dengan batuk atau sesak napas, ditambah minimal satu dari :

- a. Sianosis sentral atau $SpO_2 < 90\%$
- b. Distress pernapasan berat (mendengkur, retraksi dinding dada yang berat)
- c. Tanda pneumonia berat (tidak mampu minum susu, letargi/penurunan kesadaran, kejang)
- d. Tanda lain pneumonia (retraksi dinding dada, takipneu (pada anak usia < 2 bulan adalah ≥ 60 kali per menit, usia 2-11 bulan adalah ≥ 50 kali per menit, usia 1-5 tahun adalah ≥ 40 kali per menit, usia > 5 tahun ≥ 30 kali per menit))

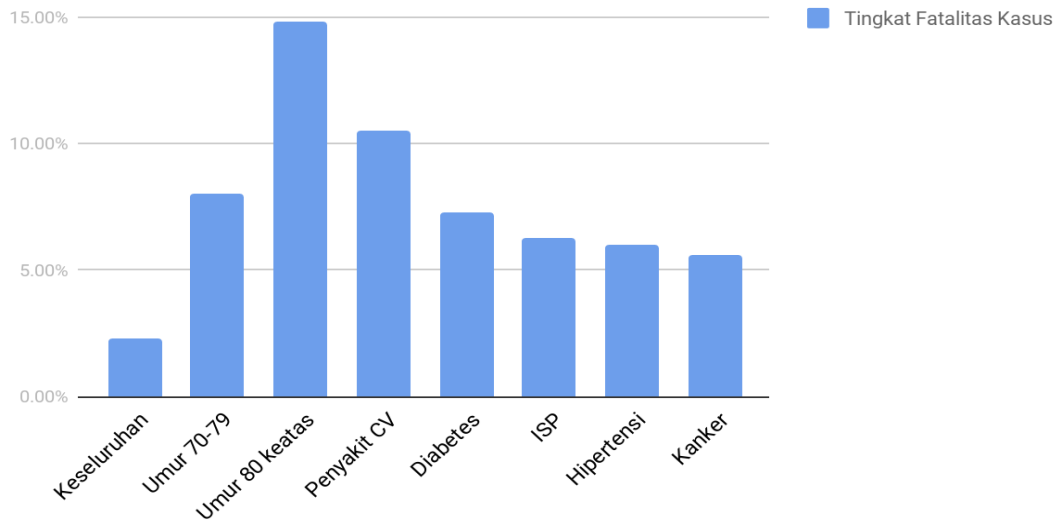
Kasus kritis

Pada pasien dengan ARDS (38,2%), syok sepsis dan atau MOF dengan gejala demam (80,8%), batuk (65,6%) dengan produksi dahak (32,1%), sesak napas (49,2%), lelah (41,2%), nyeri otot (17,6%), nyeri telan (16,7%), nyeri kepala (11,3%), dan diare (7,6%). Ditemukan peningkatan pneumonia bilateral pada mayoritas kasus sebesar 91%.

KOMPLIKASI COVID-19

Tingkat Fatalitas Kasus pada Covid-19 tampak pada Gambar 1 yang menunjukkan bahwa usia lebih dari 80 tahun merupakan faktor risiko tertinggi untuk meningkatkan risiko terjadinya kematian akibat Covid-19. Penyakit penyerta berupa penyakit kardiovaskular, DM, ISPA, HT, dan kanker juga berpengaruh terhadap meningkatnya tingkat kematian pada pasien Covid-19 (Wu & Mc Goonan (2020)).

Points scored



Sumber : Wu & Mc Goonan (2020)

Gambar 1 . Tingkat Fatalitas Kasus Covid-19

Pada kasus kritis Covid-19 dapat terjadi komplikasi berupa ARDS sebanyak 38,2%, gagal jantung sebanyak 17,1%, syok sebanyak 17,4%, dan gagal ginjal sebanyak 9,8%. Data penelitian Li, Yang, Zhao., et al tahun 2020 menunjukkan bahwa pasien dengan komorbid penyakit metabolik kardiovaskular mempunyai risiko lebih tinggi apabila terkena Covid-19 dan prognosinya bisa buruk. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa dari 1527 pasien yang mengalami Covid-19 terdapat komorbid penyakit metabolik kardiovaskular sebanyak 43,2% dengan perincian yaitu komorbid hipertensi sebanyak 17,1%, penyakit kardioserebrovaskular 16,4%, dan diabetes 9,7%. Insidensi kasus Covid-19 di ICU lebih tinggi daripada non ICU dengan komorbid hipertensi 2 kali lipat lebih banyak dari sebelumnya, komorbid kardioserebrovaskuler 3 kali lipat lebih banyak dari sebelumnya, dan komorbid diabetes 2 kali lipat lebih banyak dari sebelumnya. Angka kejadian serangan jantung akut sejumlah 8%, 13 kali lipat lebih tinggi perawatan di ICU daripada non ICU.

PENATALAKSANAAN COVID-19

Untuk mengatasi permasalahan yang muncul akibat pandemi Covid-19 perlu dilakukan kegiatan promotif, preventif, kuratif, dan rehabilitatif secara holistik dan berkesinambungan. Proses penanganan holistik tersebut harus melibatkan seluruh komponen masyarakat, pemerintah, tenaga ahli lintas sektoral. Salah satu langkah penanggulangan Covid 19 yang diambil Pemerintah Indonesia adalah dengan membentuk Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19 berdasarkan Keppres RI No 7 Tahun 2020 yang bertujuan untuk :

1. Meningkatkan ketahanan nasional di bidang kesehatan
2. Mempercepat penanganan Covid-19 melalui sinergi antar kementerian/lembaga dan pemerintah daerah
3. Meningkatkan antisipasi perkembangan eskalasi penyebaran Covid-19
4. Meningkatkan sinergi pengambilan kebijakan operasional
5. Meningkatkan kesiapan dan kemampuan dalam mencegah, mendeteksi, dan merespon terhadap Covid-19.

Upaya yang dapat dilakukan dari sudut pandang kesehatan adalah :

PROMOTIF COVID-19

Promotif dapat diartikan sebagai kegiatan dalam mempromosikan kesehatan (UU RI No 36, 2009). Promosi kesehatan dilakukan secara terencana, terorganisir, dan terstruktur pada rentang waktu tertentu dalam bentuk informasi yang bertujuan untuk membantu individu mengambil keputusan tentang kesehatan dan mempromosikan kebijakan dan aturan kesehatan dari pemerintah tentang kesehatan (Allensworth, 2010). Target kegiatan promotif kesehatan adalah pendekatan individual, kelompok, dan populasi masyarakat (Rimer dan Glanz, 2005). Kegiatan yang dapat dilakukan adalah dengan memberikan edukasi melalui penyuluhan kepada masyarakat. Tujuan kegiatan promotif adalah munculnya peningkatan wawasan pengetahuan masyarakat sehingga timbul kewaspadaan tentang faktor risiko penyakit, perubahan perilaku, penurunan prevalensi penyakit, dan peningkatan kualitas hidup (Allensworth, 2020., Ewert dan Loer, 2018). Dalam pandemi Covid-19 ini masyarakat mampu sigap mengambil keputusan dan tindakan mencegah, mendeteksi, dan merespon Covid-19 (Keppres RI No 7, 2020). Materi edukasi yang dapat diberikan terkait Covid-19 minimal mengenai definisi, cara penularan Covid-19, cara mengetahui apakah seseorang sudah terjangkit Covid-19 atau tidak, alur cara pencegahan dan penanganan Covid-19 berupa penerapan PHBS. Strategi pemberian edukasi hendaknya dilakukan lebih dari satu kali dengan media yang menarik dan mudah dipahami masyarakat misalnya dengan menggunakan leaflet, brosur, poster, media sosial, situs web, dan pertemuan tatap muka dengan tenaga ahli misal dokter, perawat, tenaga penyuluh kesehatan, unsur pimpinan daerah yang disertai dengan dibukanya forum diskusi atau diadakannya seminar tentang Covid-19 (Pakar, T, 2020). Gugus tugas percepatan penanganan Covid-19 telah dibentuk juga di tingkat daerah untuk mengkoordinasi dan mengendalikan pelaksanaan kegiatan penanggulangan Covid-19 di level daerah selain sosialisasi informasi adalah dengan pembatasan mobilitas masyarakat dalam satu daerah maupun lintas daerah (Keppres RI No 7, 2020).

PREVENTIF COVID-19

Preventif dapat diartikan sebagai kegiatan sebagai upaya mencegah suatu penyakit (UU RI No 36, 2009). Kegiatan preventif yang diselenggarakan oleh Gugus tugas percepatan penanganan Covid-19 adalah :

I. Penerapan PHBS secara nasional

PHBS merupakan sekumpulan perilaku yang dilaksanakan sebagai hasil belajar dari penerimaan informasi yang membuat individu, kelompok, atau masyarakat mandiri dan berperan aktif dalam kesehatan masyarakat. PHBS dapat mencakup ratusan perilaku yang menyesuaikan kondisi penyakit yang muncul (Kemenkes, 2011). Secara individu, masyarakat dapat melakukan PHBS ketika terjadi pandemi Covid-19 dengan melakukan GERMAS, yaitu:

1. Mencuci tangan dengan *hand sanitizer* apabila tangan tidak terlihat kotor atau mencuci tangan dengan sabun apabila tangan terlihat kotor.
2. Menghindari menyentuh mata, hidung, dan mulut.
3. Melakukan protokol kesehatan ketika batuk atau bersin dengan menutup hidung dan mulut menggunakan lengan atas bagian dalam atau tisu kemudian membuang tisu ke tempat sampah.
4. Menggunakan masker secara tepat (hidung dan mulut tertutup rapat).
5. Menjaga jarak minimal 1 meter dengan orang lain dan menghindari kerumunan.
6. Menyegerakan mandi dan mengganti pakaian setelah tiba di rumah dari bepergian.
7. Menerapkan pola makan gizi seimbang.

Pola gizi seimbang:

- a. Memperbanyak makan sayur dan buah (5 porsi atau 400-500 gram per hari).
 - b. Membiasakan mengkonsumsi lauk-pauk tinggi protein
 - c. Membiasakan mengkonsumsi aneka ragam makanan pokok.
 - d. Membatasi konsumsi makanan manis (gula < 50 gr atau 4 sendok makan perhari)
 - e. Membatasi konsumsi makanan asin (garam < 5 gr atau 1 sendok teh per hari dan membatasi makanan olahan cepat saji).
 - f. Membatasi makanan berlemak (minyak goreng < 2 sendok makan per hari)
 - g. Membiasakan sarapan
 - h. Membiasakan membaca label pada kemasan pangan (perhatikan bahan dan informasi gizi).
8. Mengkonsumsi suplemen vitamin C dan E serta berjemur di pagi hari untuk mendapatkan vitamin D.
 9. Melakukan kegiatan belajar, bekerja, dan beribadah di rumah.
 10. Membersihkan benda-benda yang sering disentuh di rumah secara rutin.
 11. Melakukan aktivitas fisik secara teratur dan istirahat yang cukup.
 12. Menjaga kebersihan lingkungan.
 13. Menghindari merokok.
 14. Minum air mineral secara adekuat.
 15. Selalu memasak makanan dengan sempurna dan hindari makan daging hewan yang berpotensi menularkan penyakit.
 16. Melaporkan diri ke fasilitas kesehatan apabila timbul tanda dan gejala penyakit.
 17. Mengendalikan kondisi penyakit DM, HT, dan kanker.

18. Mendekatkan diri kepada Tuhan YME.
 19. Mengontrol stress dan menjaga optimisme
- (Dirjen P2P, 2020; Kemenkes RI, 2020)

II. Pencegahan Covid-19 di fasilitas publik

A. Pencegahan Covid-19 pada transportasi publik dilakukan dengan :

1. Membersihkan kendaraan secara rutin dengan desinfektan khususnya pada bagian yang paling sering disentuh
2. Larangan mengemudi pada pengemudi yang tidak sehat
3. Semua penumpang diwajibkan menggunakan masker
4. Pengemudi diwajibkan mengukur suhu tubuh dua kali sehari sebelum dan sesudah mengemudi
5. Menerapkan PHBS

(Kemenkes RI, 2020)

B. Pada institusi pendidikan melakukan kegiatan pencegahan Covid-19 sebagai berikut :

1. Melakukan kegiatan belajar mengajar secara online
2. Memberikan tugas dan kegiatan kepada para siswa agar tidak bosan di rumah
3. Membantu edukasi pada warga sekolah yang sakit untuk mengisolasi diri di rumah
4. Membersihkan sekolah
5. Menyediakan sarana cuci tangan dengan sabun di sekolah

(Kemenkes RI, 2020)

C. Pencegahan Covid-19 pada kegiatan keagamaan yang dapat dilakukan adalah :

1. Menjaga kebersihan tempat ibadah dan lingkungan
2. Menyediakan tempat cuci tangan dengan sabun
3. Melakukan kegiatan keagamaan secara online
4. Membantu edukasi umat tentang pedoman kebijakan pencegahan Covid-19 dari pemerintah

(Kemenkes RI, 2020)

D. Pencegahan Covid-19 di area perbelanjaan yang dapat dilakukan antara lain :

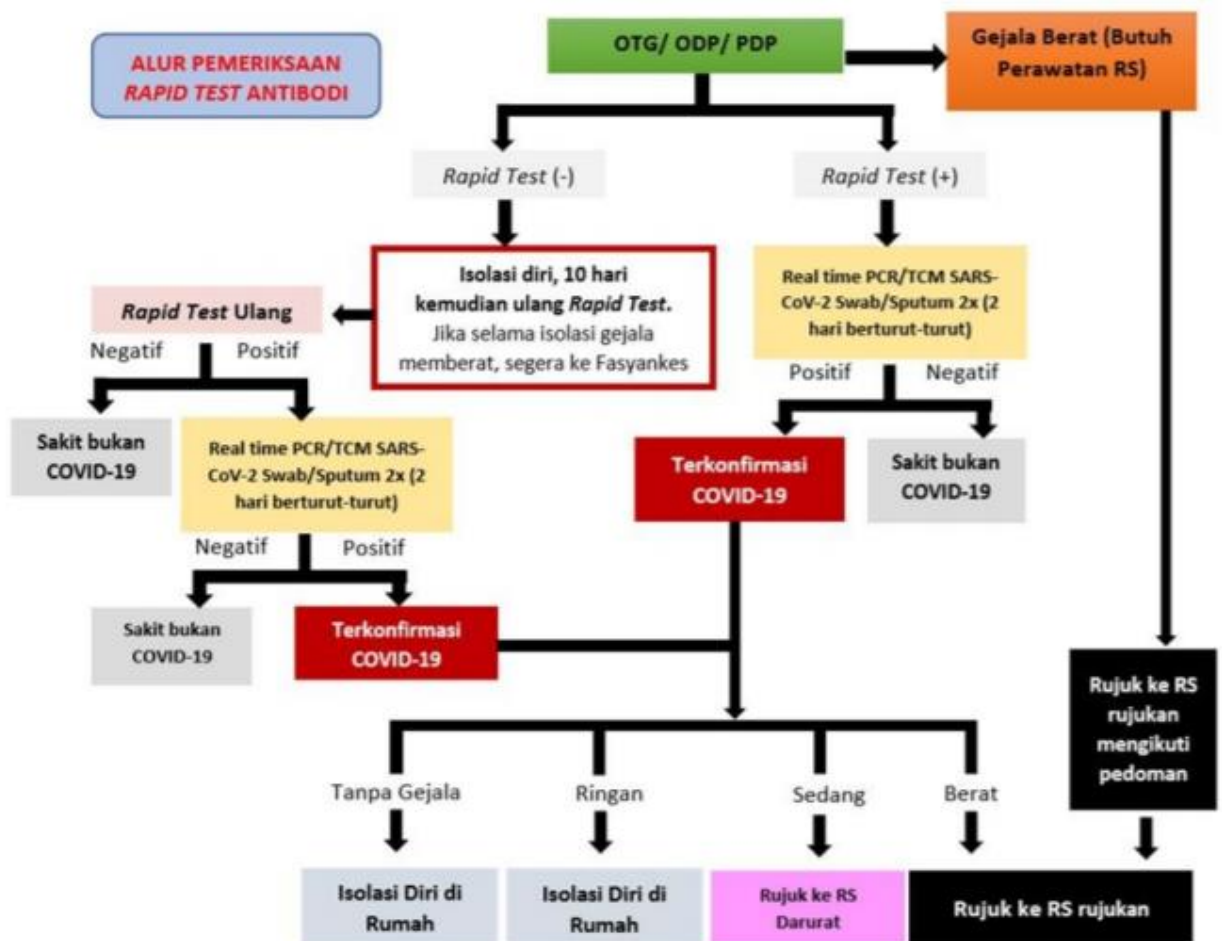
1. Memeriksa suhu pengunjung
2. Menjaga jarak minimal 1-2 meter dengan orang lain saat berbelanja
3. Menunda berbelanja apabila sedang kurang sehat
4. Menyediakan fasilitas cuci tangan dengan sabun (bagi penyedia pusat perbelanjaan)
5. Menjaga kebersihan area perbelanjaan dan lingkungan

(Kemenkes RI, 2020)

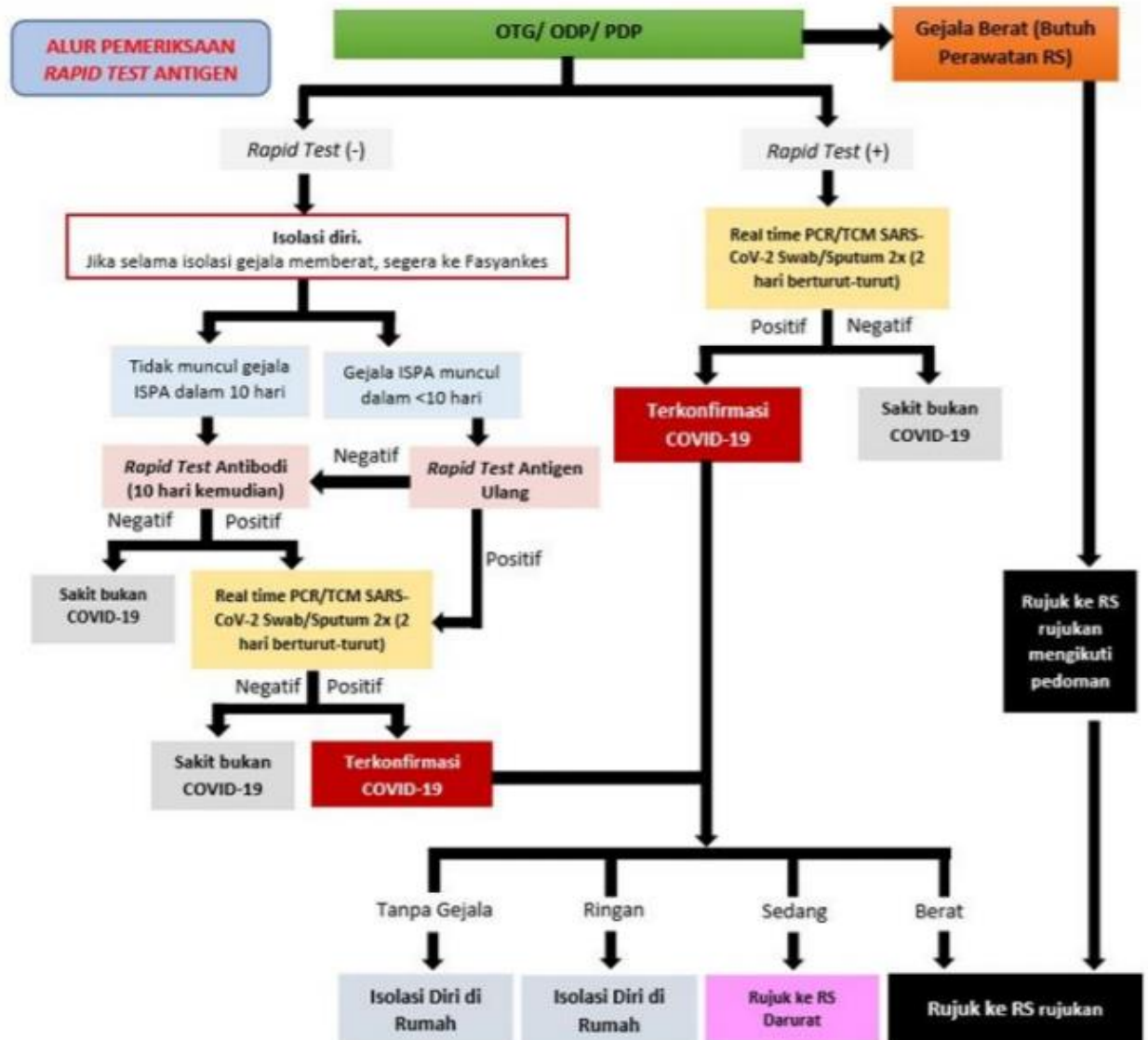
III. Deteksi dini Covid-19

A. Rapid Test Massal

Rapid Test di Indonesia menggunakan *Rapid Test* Antibodi dan/atau *Rapid Test* Antigen, *Rapid Test* dilakukan dengan tujuan untuk mendeteksi OTG, ODP, PDP, dan kasus kontak dari pasien konfirmasi Covid-19. Rapid test bersifat skrining awal dan hasilnya harus dikonfirmasi menggunakan Tes PCR. Menurut Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (Covid-19) tahun 2020 yang diterbitkan Kemenkes RI, Alur pemeriksaan Rapid Test Antibodi dan Rapid Test Antigen adalah sebagai berikut:



Gambar 2. Alur Pemeriksaan Menggunakan Rapid Test Antibodi



Gambar 3. Alur Pemeriksaan Menggunakan Rapid Test Antigen

B. Pendataan dan Pelaporan berjenjang yang terstruktur dan berjenjang

Gugus tugas percepatan penanganan Covid-19 menjalankan program pendataan dan pelaporan yang terstruktur dan berjenjang dimana pelaporan ini terdiri atas:

1. Pelaporan warga yang mengalami gejala atau kontak erat dengan pasien terkonfirmasi Covid dan pemantauan kondisi kesehatan warga di tingkat RT/RW dan desa yang kemudian diteruskan kepada puskesmas.
2. Pendataan dan identifikasi kasus OTG dan ODP oleh puskesmas
3. Pendataan pasien PDP dan terkonfirmasi positif Covid-19 oleh rumah sakit
4. Pendataan dan pelaporan hasil Rapid Test Massal dan jumlah OTG, ODP, PDP dan terkonfirmasi di tingkat kabupaten dan provinsi
5. Pendataan dan pelaporan emigrasi dan imigrasi dan kondisi kesehatan di pos perbatasan darat, KKP, bandara dan pelabuhan.

6. Pelaporan mandiri oleh masyarakat melalui aplikasi berbasis telepon pintar dan no telp 117 (BNPB) atau 119 ext 9 (Kemenkes RI).
7. Pengumpulan dan pengolahan data terpadu oleh Gugus tugas Covid-19.

IV. PSBB Wilayah

Kontrol sosial lain yang dapat dilakukan adalah kegiatan mengontrol pelaksanaan karantina mandiri terhadap individu yang baru saja melakukan mobilisasi sehingga rantai penularan Covid-19 dapat berkurang (UU RI No 6, 2018).

KURATIF COVID-19

Kuratif dapat didefinisikan sebagai kegiatan pengobatan holistik yang bertujuan untuk menyembuhkan dan mengurangi komplikasi serta komorbiditas akibat suatu penyakit sehingga terjadi peningkatan kualitas hidup penderita penyakit (UU RI No 36, 2009).

NON MEDIKAMENTOSA

1. Isolasi mandiri dan pemantauan

Sesuai dengan Undang-undang No. 6 tahun 2018 tentang Kekarantinaan Kesehatan, maka untuk mengurangi penyebaran suatu wabah perlu dilakukan karantina kesehatan, termasuk karantina rumah, pembatasan sosial, karantina rumah sakit, dan karantina wilayah. Pada pasien OTG, ODP, PDP dengan gejala ringan, dan pasien terkonfirmasi positif dengan gejala ringan harus melakukan isolasi mandiri di rumah selama 14 hari. Pasien melakukan kontrol di FKTP setelah 14 hari karantina untuk pemantauan klinis. Pasien OTG dan ODP dipantau melalui telepon oleh petugas FKTP sementara pasien PDP dan terkonfirmasi positif dengan gejala ringan ditangani oleh FKTP, contohnya Puskesmas, sebagai pasien rawat jalan. Pada pasien PDP dan terkonfirmasi positif Covid-19 dengan gejala sedang dan berat dilakukan isolasi dan pemantauan di RS rujukan. (Burhan, et al., 2020; Pitoyo, 2020).

Hal penting yang harus diketahui dan dilaksanakan pada saat isolasi mandiri di rumah:

- a. Pasien
 - i. Pasien mengukur suhu tubuh 2-3 kali sehari. Segera berinformasi ke petugas pemantau/FKTP atau keluarga jika terjadi peningkatan suhu tubuh $> 38^{\circ}\text{C}$
 - ii. Selalu menggunakan masker jika keluar kamar dan saat berinteraksi dengan anggota keluarga
 - iii. Jaga jarak dengan keluarga (physical distancing)
 - iv. Upayakan kamar tidur sendiri / terpisah
 - v. Menerapkan etika batuk (Diajarkan oleh tenaga medis)
 - vi. Alat makan-minum segera dicuci dengan air dan sabun
 - vii. Berjemur matahari minimal sekitar 10-15 menit setiap harinya
 - viii. Pakaian yg telah dipakai sebaiknya dimasukkan dalam kantong plastik / wadah tertutup yang terpisah dengan pakaian kotor keluarga yang lainnya sebelum dicuci dan segera dimasukkan mesin cuci
- b. Lingkungan/ Kamar
 - i. Perhatikan ventilasi, cahaya dan udara

- ii. Membuka jendela kamar secara berkala
 - iii. Menggunakan APD saat membersihkan kamar (setidaknya masker) dan bila memungkinkan sarung tangan dan goggle.
 - iv. Bersihkan kamar setiap hari , bisa dengan air sabun atau bahan desinfektan lainnya
- c. Keluarga
- i. Bagi anggota keluarga yang serumah dengan pasien memeriksakan diri ke FKTP/Rumah Sakit.
 - ii. Anggota keluarga juga gunakan masker
 - iii. Jaga jarak dengan pasien minimal 1 meter (physical distancing)
 - iv. Cuci tangan dengan air mengalir dan sabun atau hand sanitizer sesering mungkin
 - v. Jangan sentuh daerah wajah kalau tidak yakin tangan bersih
 - vi. Senantiasa membuka jendela rumah agar sirkulasi udara tertukar
 - vii. Bersihkan sesering mungkin daerah yg mungkin tersentuh pasien misalnya gagang pintu dll

2. Doa dan dukungan psikologis

Rasulullah shallallahu ‘alaihi wasallam bersabda: “Tha’un (wabah penyakit menular) adalah suatu peringatan dari Allah Subhanahu Wa Ta’ala untuk menguji hamba-hambanya dari kalangan manusia. Maka apabila kamu mendengar penyakit itu berjangkit di suatu negeri, janganlah kamu masuk ke negeri itu. Dan apabila wabah itu berjangkit di negeri tempat kamu berada, jangan pula kamu lari daripadanya.” (HR Bukhari dan Muslim dari Usamah bin Zaid).

Dari penelitian [Polizzi, et al., tahun 2020](#) menunjukkan bahwa strategi mekanisme koping berupa aktivasi perilaku, koping berbasis menerima, latihan perhatian, praktek cinta kasih dapat mengurangi tingkat stress sehingga akan menimbulkan toleransi dan meningkatkan dukungan sosial di era pandemi Covid-19.

MEDIKAMENTOSA

Terapi medikamentosa untuk yang spesifik untuk Covid-19 belum ada yang spesifik dan hingga saat ini sedang dilakukan berbagai uji klinis untuk mengetahui efikasi terhadap SARS-CoV 2, keamanan dan efek samping dari terapi medikamentosa yang sudah ada. Pengembangan terapi medikamentosa baru dengan penelitian preklinik dan pemodelan juga terus berjalan untuk memperoleh terapi yang spesifik yang bisa diberikan dalam kasus Covid-19.

D. OBAT ORAL DAN INJEKSI SAAT INI

1. Antivirus

i. Oseltamivir

Oseltamivir adalah salah satu obat penghambat Neuraminidase yang dikembangkan pada 1990-an yang secara selektif memblokir aktivitas enzimatis yang terjadi pada semua virus influenza, menjadikannya berguna sebagai antivirus lini depan dalam profilaksis dan pengobatan untuk penyakit musiman dan pandemi ([Hayden, 2001; von Izstein, et al., 1993](#)). Virus corona mengkode enzim protease seperti papain-like protease (PLpro) dan protease utama (Mpro) yang memainkan peran utama dalam replikasi virus, yang menunjukkan 40-40%

kemiripan sekuens pada SARS-CoV dan MERS-CoV (Yang, et al., 2003). Oseltamivir digunakan juga dalam pengobatan SARS yang membuat oseltamivir memiliki potensi sebagai salah satu obat yang dapat digunakan dalam pengobatan Covid-19 (Dobson, et al., 2015).

Oseltamivir sudah digunakan sebagai pengobatan sejak awal merebaknya pandemi Covid-19 di China dan menjadi salah satu pilihan utama dalam penatalaksanaan Covid-19 di berbagai negara termasuk Indonesia (Burhan, et al., 2020; Wang, et al., 2020). Uji klinis untuk memastikan efikasi obat ini terhadap SARS-CoV 2 terus dilakukan di Amerika Serikat dan China (Rosa & Santos, 2020).

ii. Favipiravir (Avigan)

Favipiravir adalah obat antiviral berspektrum lebar berupa analog asam nukleat purin yang merupakan inhibitor RdRp kuat yang penggunaannya disetujui untuk digunakan pada kasus influenza (Furuta, et al., 2017). Uji klinis obat ini terhadap penyakit virus ebola (EDV) pernah dilakukan dan menunjukkan tren perbaikan kondisi pasien (Bai, et al., 2016). Adanya kemiripan gen RdRp pada RNA MERS-CoV, SARS-CoV dan SARS-CoV 2 (Lu, et al., 2020) membuat Favipiravir menjadi kandidat kuat sebagai obat dalam pengobatan Covid-19. Beberapa uji klinis menunjukkan hasil waktu pembersihan virus yang signifikan menjadi lebih singkat dan tingkat peningkatan pencitraan dada yang lebih tinggi (Cai, et al., 2020) dan adanya perbaikan klinis yang signifikan pada pasien tanpa komorbid dan pasien dengan komorbid (Chen, et al., 2020).

iii. Lopinavir+Ritonavir

Lopinavir adalah obat antivirus berupa inhibitor protease tipe 1 pada *human immunodeficiency virus* (HIV) yang biasanya digunakan bersama dengan ritonavir; yang berfungsi untuk waktu paruhnya; dimana obati ini pernah diujikan secara klinis pada kasus SARS dengan hasil yang positif (Chu, et al., 2020). Uji in vitro menunjukkan bahwa lopinavir mempunyai aktivitas antiviral yang signifikan terhadap SARS-CoV 2 (Choy, et al., 2020). Uji klinis yang dilakukan terhadap pasien Covid-19 dengan menggunakan Lopinavir+ritonavor (LPV/r) menunjukkan hasil yang beragam (Cao, et al., 2020; Li, et al., 2020; Lim, et al., 2020). Dalam satu studi menunjukkan bahwa penggunaan LVP/r yang dikombinasikan dengan arbidol mempunyai efek perbaikan klinis lebih baik dibandingkan hanya menggunakan LPV/r (Deng, et.al., 2020). Penggunaan obat ini di Indonesia didasarkan karena sediaan obat ini yang lebih banyak dan lebih mudah didapatkan daripada sediaan antivirus lainnya.

iv. Remdesivir

Obat antiviral berspektrum lebar yang ditemukan pada tahun 2016 dengan kode GS-5734, remdesivir dibuat spesifik untuk pengobatan penyakit virus ebola

(EDV) dengan memasukkan analog adenosin ke dalam RNA virus yang memicu *prematur chain termination* dan inhibisi replikasi virus (Warren, et al., 2016). Kemunculan virus SARS-CoV 2 memicu pencarian terapi untuk mengatasinya. Penelitian *in vitro* memperlihatkan aktivitas antiviral yang signifikan pada remdesivir terhadap SARS-CoV 2 (Wang, et al., 2020). Hal ini dilanjutkan dengan berbagai uji klinis yang hingga saat ini masih berlangsung. Beberapa uji klinis di Amerika Serikat, Asia dan Eropa menunjukkan hasil yang menjanjikan namun tidak signifikan secara statistik terkait pemakaian remdesivir pada pengobatan Covid-19 (Grein, et al., 2020; Mahase, 2020; Wang, et al., 2020).

2. Klorokuin

i. Klorokuin fosfat dan Hidroksi Klorokuin

Sampai saat ini belum ditemukan obat yang spesifik digunakan dalam pengobatan Covid-19. Hal ini membuat perlunya melihat obat-obat lama yang diperkirakan bisa digunakan dalam pengobatan Covid-19. Klorokuin memiliki potensi dalam pengobatan pada Covid-19 yang didasarkan pada beberapa studi yang mengungkapkan bahwa klorokuin memiliki potensi aktivitas antivirus dengan meningkatkan pH endosom yang mencegah terjadinya fusi virus / sel juga mengganggu glikosilasi reseptor seluler pada coronavirus SARS yang memiliki kedekatan dengan SARS-CoV 2 yang menyebabkan Covid-19 (Savarino, et al., 2003; Yan, et al., 2013). Penelitian awal remdesivir dan klorokuin menunjukkan adanya aktivitas inhibisi paling tinggi terhadap virus SARS-CoV 2 pada penelitian *in vitro* (Wang, et al., 2020; Colson, et al., 2020). Temuan ini dilanjutkan dengan uji klinis pada lebih dari 100 pasien di 10 rumah sakit di China yang menunjukkan adanya penurunan perburukan pneumonia, perbaikan citra CT dada, konversi negatif virus meningkat dan memperpendek waktu sakit serta tidak tampaknya efek negatif penggunaan klorokuin pada pasien (Gao, et al., 2020). Beberapa uji klinis di Eropa dan Amerika juga menunjukkan hasil positif penggunaan klorokuin pada pengobatan Covid-19, terutama dapat mengurangi perburukan dan tingkat mortalitas (Gautret, et al., 2020; Gautret, et al., 2020; Borba, et al., 2020).

Walaupun sebagian besar penelitian namun terdapat penelitian yang menunjukkan tidak ditemukannya bukti adanya aktivitas antiviral yang kuat atau keuntungan klinis dari penggunaan kombinasi antara klorokuin dan azitromisin pada manajemen Covid 19 (Molina, et al., 2020; Rosenberg, et al., 2020). Penelitian juga menunjukkan pemanjangan interval QT dan mungkin bertanggung jawab atas aritmia yang mengancam jiwa dalam bentuk TdP sesuai yang dikhawatirkan oleh para ahli (Chorin, et al., 2020). Saat ini WHO tidak merekomendasikan untuk sementara pemakaian hidroklorokuin baik sebagai pengobatan maupun uji klinis sampai keamanan obat ini selesai dievaluasi (WHO, 2020). Saat ini uji klinis baik efikasi, keamanan juga efek samping klorokuin pada pengobatan Covid-19 masih terus dilakukan.

ii. Azitromisin

Azitromisin adalah obat antimikroba makrolida stabil asam yang diberikan secara oral yang secara struktural terkait dengan eritromisin, yang serupa dalam spektrum aktivitas antimikroba (Peters, et al., 1992). Azitromisin biasa digunakan sebagai kombinasi obat lain seperti klorokuin dimana dalam beberapa penelitian menunjukkan hasil yang lebih maksimal daripada pemakaian obat secara individual (Gautret, et al., 2020; Gautret, et al., 2020)

3. Obat simtomatis

Pemberian obat *n-acetylcysteine* pada pasien Covid-19 bertujuan untuk meningkatkan GSH. (Hecke dan Lee, 2020).

4. Suplemen tambahan

Studi tentang Vitamin C, D dan E menunjukkan dengan berjemur dan mengonsumsi sayur, buah dan suplemen vitamin diketahui dapat meningkatkan imun tubuh serta mengurangi resiko terjadinya ISPA (McCartney & Byrne, 2020; Martineau, et al., 2017; Grant, et al., 2020; Lee & Han, 2018). Suplemen vitamin D sebesar 100 ug/d dinyatakan aman untuk orang dewasa. Suplemen vitamin D direkomendasikan terutama pada pasien yang memiliki komorbiditas diabetes melitus, memiliki penyakit imunokompromise, memiliki kulit lebih gelap, vegetarian, overweight atau obese, perokok, dan tenaga kesehatan (McCartney dan Byrne, 2020., Martineau, et al., 2017).

E. OBAT ORAL DAN INJEKSI TERBARU

1. Terapi plasma *convalescent*

Terapi plasma *convalescent* atau terapi imunoglobulin menjadi alternatif terapi yang dapat meningkatkan angka harapan hidup, memperpendek lama rawat di rumah sakit, dan menurunkan tingkat kematian pasien dengan Covid-19 (Chen, et al., 2020., Tanne, 2020). Penelitian meta analisis yang dilakukan oleh Mair-Jenkins, et al.. tahun 2015 menunjukkan hasil bahwa tidak ada efek samping atau komplikasi akibat terapi plasma *convalescent* pada kasus dengan ISPA yang berat. Dosis terapi plasma *convalescent* sebanyak 1 dosis sejumlah 200 ml memberikan hasil signifikan meningkatkan kadar antibodi sehingga gejala dan tanda penyakit Covid-19 mulai menghilang setelah 3 hari post terapi, viremia hilang dalam 7 hari post terapi disertai perbaikan fungsi paru yang dapat dilihat dengan CT scan dada sedangkan efek samping yang terjadi berupa ruam merah pada wajah muncul pada 2 orang subjek penelitian (Duan, et al., 2020). Terapi plasma *convalescent* aman dilakukan pada pasien Covid-19 dengan komorbid DM dan gangguan fungsi hati (Pawar, et al., 2020).

2. Terapi antiviral dan terapeutik

Pengembangan terapi medikamentosa antiviral dan terapeutik terus dilakukan para peneliti di seluruh dunia. Terdapat review yang menyarankan para peneliti untuk melihat dan menguji efikasi escin yang spesifik menasar *Acute Lung Infection* (ALI) yang terjadi pada pasien Covid-19 (Galelli, et al., 2020). Review lain juga menyarankan penggunaan PARP inhibitors (PARPi) untuk digunakan sebagai terapi

jangka panjang Covid-19 dikarenakan memiliki kemungkinan untuk memblokir proliferasi SARS-CoV-2 dan memerangi sekuel COVID-19 yang mengancam jiwa dengan beberapa mekanisme yang menurunkan badai sitokin dan mengurangi fibrosis paru (Curtin, et al., 2020).

F. HERBAL

Penelitian mengenai terapi medikamentosa herbal pada Covid-19 belum banyak dilakukan. Beberapa penelitian in vitro dan in vivo menunjukkan senyawa aktif ekstrak herbal dapat membantu kekebalan tubuh dan inhibisi reseptor ACE II yang diketahui memiliki andil yang signifikan pada proses replikasi virus Covid-19. Negara China sudah melakukan pengembangan penelitian herbal sebagai terapi tradisional pilihan Covid-19 (Li, et al., 2020), *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, *Armeniacae Semen Amarum*, *Ephedrae Herba*, dan *Gypsum Fibrosum* banyak digunakan di China sebagai terapi herbal alternatif untuk menangani Covid-19 (Ang, et al., 2020). Saat ini China sudah menyetujui kapsul lianhuaqingwen oleh badan obat sebagai obat tambahan pada Covid-19 dengan gejala ringan hingga sedang dikarenakan adanya efek antiviral dan pendukung imunitas tubuh (Galleli, et al., 2020 ; Runfeng, et al., 2020)

D. PENELITIAN ANTIOKSIDAN

Pemberian obat *n-acetylcysteine* pada pasien Covid-19 bertujuan untuk meningkatkan GSH (Hecke dan Lee, 2020).

TATALAKSANA PASIEN TERKONFIRMASI COVID-19

Di Indonesia, tatalaksana pasien terkonfirmasi didasarkan atas tingkat keparahan penyakit (Burhan, et al., 2020; Pitoyo, et al., 2020), yaitu :

TANPA GEJALA (OTG)

1. Isolasi dan Pemantauan
 - a. Isolasi mandiri di rumah 14 hari
 - b. Pasien dipantau melalui telepon oleh petugas FKTP
 - c. Kontrol di FKTP setelah 14 hari karantina untuk pemantauan klinis
2. Non Farmakologi

Edukasi kegiatan di rumah (leaflet untuk dibawa ke rumah)

 - a. Pasien
 - i. Pasien mengukur suhu tubuh 2-3 kali sehari. Segera berinformasi ke petugas pemantau/FKTP atau keluarga jika terjadi peningkatan suhu tubuh > 38oC
 - ii. Selalu menggunakan masker jika keluar kamar dan saat berinteraksi dengan anggota keluarga
 - iii. Jaga jarak dengan keluarga (physical distancing)

- iv. Upayakan kamar tidur sendiri / terpisah
 - v. Menerapkan etika batuk (Diajarkan oleh tenaga medis)
 - vi. Alat makan-minum segera dicuci dengan air dan sabun
 - vii. Berjemur matahari minimal sekitar 10-15 menit setiap harinya
 - viii. Pakaian yg telah dipakai sebaiknya dimasukkan dalam kantong plastik / wadah tertutup yang terpisah dengan pakaian kotor keluarga yang lainnya sebelum dicuci dan segera dimasukkan mesin cuci
- b. Lingkungan/ Kamar
- i. Perhatikan ventilasi, cahaya dan udara
 - ii. Membuka jendela kamar secara berkala
 - iii. Menggunakan APD saat membersihkan kamar (setidaknya masker) dan bila memungkinkan sarung tangan dan goggles.
 - iv. Bersihkan kamar setiap hari , bisa dengan air sabun atau bahan desinfektan lainnya
- c. Keluarga
- i. Bagi anggota keluarga yang serumah dengan pasien memeriksakan diri ke FKTP/Rumah Sakit.
 - ii. Anggota keluarga juga gunakan masker
 - iii. Jaga jarak dengan pasien minimal 1 meter (physical distancing)
 - iv. Cuci tangan dengan air mengalir dan sabun atau hand sanitizer sesering mungkin
 - v. Jangan sentuh daerah wajah kalau tidak yakin tangan bersih
 - vi. Senantiasa membuka jendela rumah agar sirkulasi udara tertukar
 - vii. Bersihkan sesering mungkin daerah yg mungkin tersentuh pasien misalnya gagang pintu dll
3. Farmakologi :
- a. Bila terdapat penyakit penyerta / komorbid, dianjurkan untuk tetap melanjutkan pengobatan yang rutin dikonsumsi.
 - b. Apabila pasien rutin meminum terapi obat antihipertensi dengan golongan obat ACE-inhibitor dan Angiotensin Reseptor Blocker perlu berkonsultasi ke Dokter Spesialis Penyakit Dalam : pertimbangkan ganti bila perlu
 - c. Vitamin C (untuk 14 hari), dengan pilihan : Tablet Vitamin C non acidic 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari), Tablet isap vitamin C 500 mg/12 jam oral (selama 30 hari) , Multivitamin yang mengandung vitamin C 1-2 tablet /24 jam (selama 30 hari), Dianjurkan multivitamin yang mengandung vitamin C,B, E, Zink , Curcuma 1 tablet /12 jam/oral (10 hari)

GEJALA RINGAN

- 1. Isolasi dan Pemantauan
 - a. Isolasi mandiri di rumah 14 hari
 - b. Ditangani oleh FKTP, contohnya Puskesmas, sebagai pasien rawat jalan
 - c. Kontrol di FKTP setelah 14 hari karantina untuk pemantauan klinis
- 2. Non Farmakologi
 - Edukasi kegiatan di rumah sama dengan edukasi tanpa gejala)

3. Farmakologis :

- a. Vitamin C sama dengan tanpa gejala
- b. Klorokuin fosfat 500 mg/12 jam oral (untuk 5 hari) ATAU Hidroksiklorokuin (sediaan yg ada 200 mg) 400 mg/24 jam/oral (untuk 5 hari)
- c. Azithromycin 500 mg/24 jam/oral (untuk 5 hari) dengan alternatif Levofloxacin 750 mg/24 jam (5 hari)
- d. Obat batuk N-Asetil sistein 200 mg/8 jam/oral (5 hari), dengan alternatif antitusif (DMP,GG,Difenhidramin) 1 tablet/8 jam/oral (3-5 hari)
- e. Curcuma 1 tablet/12 jam/oral (10 hari)
- f. Parasetamol jika demam
- g. Bila diperlukan dapat diberikan Antivirus : Oseltamivir 75 mg/12 jam/oral ATAU Favipiravir (Avigan) 600 mg/12 jam / oral (untuk 5 hari)

GEJALA SEDANG

1. Isolasi dan Pemantauan

Rawat Ruang Perawatan Covid-19/ Rumah Sakit Darurat Covid-19 selama 14 hari

2. Non Farmakologis :

- a. Istirahat total, intake kalori adekuat, kontrol elektrolit, status hidrasi, saturasi oksigen,
- b. Pemantauan laboratorium : DPL berikut dengan hitung jenis, bila memungkinkan ditambahkan dengan CRP dan PCT, fungsi ginjal, fungsi hati dan ronsen dada secara berkala.

3. Farmakologis :

- a. Vitamin C 200 – 400 mg/8 jam dalam 100 cc NaCl 0,9% habis dalam 1 jam diberikan secara drips Intravena (IV) selama perawatan
- b. Klorokuin fosfat 500 mg/12 jam oral (untuk 5-7 hari) ATAU Hidroksiklorokuin (sediaan yg ada 200 mg) hari pertama 400 mg/12 jam/oral, selanjutnya 400 mg/24 jam/oral (untuk 5-7 hari)
- c. Azitromisin 500 mg/24 jam per iv atau per oral (untuk 5-7 hari) dengan alternatif Levofloxacin 750 mg/24 jam per iv atau per oral (untuk 5-7 hari)
- d. Obat batuk N-Asetilsistein 200 mg/8 jam/oral (5 hari), kalau tidak ada bisa pakai antitusif (DMP,GG,Difenhidramin) 1 tablet/8 jam/oral (3-5 hari)
- e. Simtomatis (Parasetamol dan lain-lain).
- f. Antivirus : Oseltamivir 75 mg/12 jam oral ATAU Favipiravir (Avigan sediaan 200 mg) loading dose 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5)

GEJALA BERAT

1. Isolasi dan Pemantauan

Isolasi di ruang isolasi Rumah Sakit Rujukan atau rawat secara kohorting

2. Non Farmakologis :

- a. Istirahat total, intake kalori adekuat, kontrol elektrolit, status hidrasi, saturasi oksigen, Pemantauan laboratorium : seperti kasus sedang, ditambah Hemostasis, D-dimer, LDH
- b. Monitor :
 - i. Takipnea, frekuensi napas ≥ 30 x/min
 - ii. Saturasi Oksigen dengan resting pulse oximetry $\leq 93\%$ (di jari)
 - iii. $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg
 - iv. Peningkatan sebanyak $>50\%$ di keterlibatan area paru-paru pada pencitraan thoraks dalam 24-48 jam
 - v. Limfopenia progresif
 - vi. Peningkatan CRP progresif
 - vii. Asidosis laktat progresif.
- c. Monitor keadaan kritis :
 - i. Gagal napas yang membutuhkan ventilasi mekanik, shock atau gagal multi organ yang memerlukan perawatan ICU.
 - ii. Pemberian oksigen, pertimbangkan pemberian High Flow oxygenation.
 - iii. Bila terjadi gagal napas disertai ARDS pertimbangkan penggunaan ventilator mekanik
 - iv. Pembatasan resusitasi cairan pada pasien dengan edema paru
3. Farmakologis :
 - a. Klorokuin fosfat, 500 mg/12 jam/oral (hari ke 1-3) dilanjutkan 250 mg/12 jam/oral (hari ke 4-10) ATAU Hidroksiklorokuin dosis 400 mg /24 jam/oral (untuk 5 hari), EKG awal dan setiap 3 hari.
 - b. Azitromisin 500 mg/24 jam (untuk 5 hari) atau levofloxacin 750 mg/24 jam/intravena (5 hari)
 - c. Bila terdapat kondisi sepsis yang diduga kuat oleh karena koinfeksi bakteri, pemilihan antibiotik disesuaikan dengan kondisi klinis, fokus infeksi dan faktor risiko yang ada pada pasien. Pemeriksaan kultur darah harus dikerjakan dan pemeriksaan kultur sputum (dengan kehati-hatian khusus) patut dipertimbangkan.
 - d. Antivirus : Oseltamivir 75 mg/12 jam oral ATAU Favipiravir (Avigan sediaan 200 mg) loading dose 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5)
 - e. Vitamin C 200 – 400 mg/8 jam dalam 100 cc NaCl 0,9% habis dalam 1 jam diberikan secara drips Intravena (IV) selama perawatan
 - f. Vitamin B1 1 ampul/24 jam/intravena
 - g. Hidrokortison 100 mg/24 jam/ intravena (3 hari) : bila ada indikasi (mis. mengi, syok refrakter)
 - h. Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada
 - i. Terapi cairan
 - j. Obat suportif lainnya

Keterangan:

1. Untuk dosis anak harap disesuaikan
2. Vitamin C diberikan dengan dosis tertinggi sesuai ketersediaan Rumah Sakit
3. Bila tidak tersedia Oseltamivir maupun Favipiravir (Avigan), maka sebagai pilihan dapat diberikan tablet kombinasi Lopinavir+Ritonavir (2x400/100 mg) selama 10 hari ATAU Remdisivir 200 mg IV drip, dilanjutkan 1x100 mg IV semua diberikan dalam drip 3 jam selama 9-13 hari.
4. Favipiravir (Avigan tidak boleh diberikan pada wanita hamil atau yang merencanakan kehamilan
5. Pemberian azitromisin dan Klorokuin fosfat pada beberapa kasus dapat menyebabkan QT interval yang memanjang, sehingga perlu dilakukan pemeriksaan EKG sebelum pemberian dan selanjutnya dilakukan serial (Gambar 2)
6. Untuk gejala ringan, bila terdapat komorbid terutama yang terkait dengan jantung, sebaiknya pasien dirawat
7. Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada konsultasi dengan dokter spesialis terkait
8. Suplemen vitamin D sebesar 100 ug/d dinyatakan aman untuk orang dewasa. Suplemen vitamin D direkomendasikan terutama pada pasien yang memiliki komorbiditas diabetes melitus, memiliki penyakit imunokompromise, memiliki kulit lebih gelap, vegetarian, overweight atau obese, perokok, dan tenaga kesehatan (McCartney dan Byrne, 2020., Martineau, et al., 2017).

REHABILITATIF COVID-19

Rehabilitatif merupakan suatu upaya untuk mengasimilasi penderita penyakit yang sudah sembuh ke masyarakat supaya kembali produktif (UU RI No 36, 2009). Kegiatan rehabilitasi yang dapat dilakukan adalah fisioterapi. Tujuan manajemen fisioterapi pada pasien yang dirawat tanpa ventilator adalah mengurangi kesulitan bernapas, menjernihkan dahak, meningkatkan kapasitas paru, meningkatkan pertukaran udara, meningkatkan kemampuan aktivitas pasien secara mandiri, dan mencegah komplikasi akibat imobilisasi. Fisioterapi yang dilakukan pada pasien yang dirawat di ICU dapat dilakukan apabila :

1. $FiO_2 \leq 60\%$. (0.6).
 2. $SpO_2 \geq 90\%$.
 3. Laju pernapasan ≤ 40 kali per menit.
 4. $PEEP \leq 10$ cmH₂O.
 5. Jalan napas lancar.
 6. Tekanan darah sistol ≥ 90 mmHg dan ≤ 180 mmHg.
 7. $MAP \geq 65$ mmHg dan ≤ 110 mmHg.
 8. Denyut jantung ≥ 40 kali per menit dan ≤ 120 kali per menit.
 9. Tidak ada aritmia dan iskemik miokardial.
 10. Tidak ada tanda syok dengan kadar asam laktat ≥ 4 mmol/L.
 11. Tidak ada trombosis vena dalam baru yang tidak stabil dan emboli paru.
 12. Tidak ada kecurigaan konstiksi aorta.
 13. Tidak ada penyakit hati dan ginjal yang progresif.
 14. Suhu tubuh $\leq 38.5^\circ\text{C}$.
- (Cieloszczyk, et al., 2020).

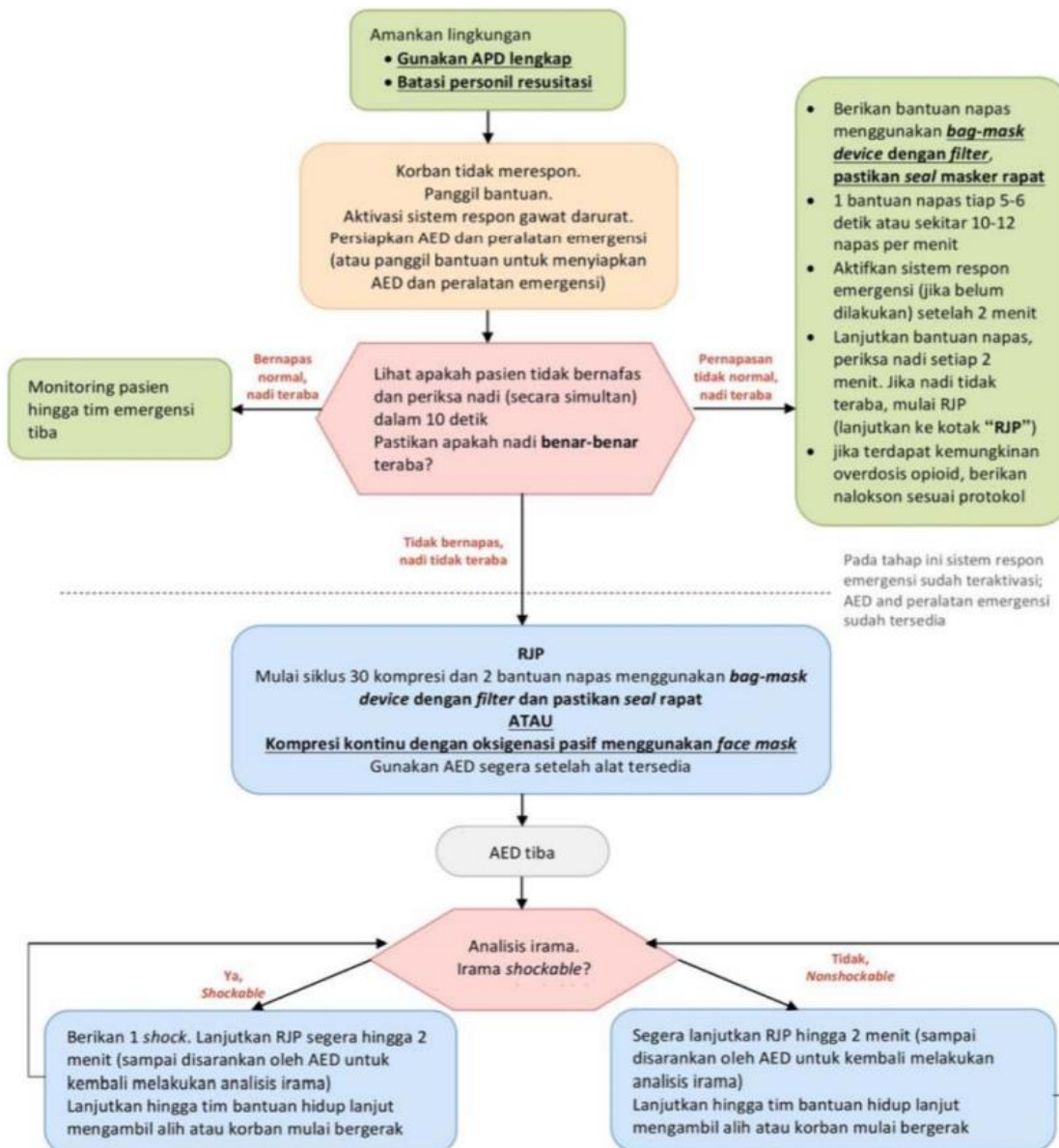
Fisioterapi dada yang dilakukan oleh fisioterapis berpotensi menghasilkan produk aerosol. Pelaksanaan fisioterapi dada harus memperhatikan aspek manfaat untuk mengurangi lesi akibat Covid-19 pada pasien dan resiko yang didapat apabila prosedur fisioterapi tetap harus dilakukan pada pasien (Thomas, et al., 2020., Lazzeri, et al., 2020., Vitacca, et al., 2020). Apabila memang fisioterapi dada harus diberikan pada pasien maka harus dikoordinasikan dengan seluruh tenaga kesehatan baik dokter, perawat, fisioterapis, dan tentu saja pasien., fisioterapi dada dilakukan pada ruangan bertekanan negatif ((Thomas, et al., 2020., Lazzeri, et al., 2020., Vitacca, et al., 2020), dengan memperhatikan prosedur pencegahan penyakit yang menular (Thomas, et al., 2020., Cieloszczyk, et al., 2020) melalui udara antara lain dengan menggunakan masker (N95, FFP2 atau FFP3), menggunakan APD secara benar dan patuh, menjaga kebersihan tangan, desinfeksi lingkungan, melakukan jaga jarak bagi petugas dan pasien, pasien melakukan etika batuk dengan benar. Prosedur pencegahan perlu dilatih berulang kepada petugas kesehatan dan pasien (WHO,2020). Sebelum memulai fisioterapi dada perlu dilakukan pemberian konseling pada pasien mengenai teknik yang akan dilakukan. Fisioterapi dada pada pasien dengan batuk kering yang tidak produktif sebaiknya dibantu dengan pemberian sedasi untuk menghindari terjadinya kelelahan dan sesak napas. Teknik pembersihan bronkus dilakukan pada pasien yang hipersekresi dan memiliki riwayat penyakit saluran napas kronis, dilakukan secara mandiri oleh pasien dengan menggunakan kantong plastik tertutup untuk mengumpulkan dahak guna menghindari penyebaran virus (Vitacca, et al., 2020). Untuk mengurangi sesak maka dapat dilakukan fisioterapi posisi postural, fisioterapi teknik pernapasan, fisioterapi ekshalasi pernapasan katup bibir (Cieloszczyk, et al., 2020). Namun, kenyataan di lapangan pelaksanaan fisioterapi dada sulit dilakukan karena keterbatasan sarana prasarana. Kegiatan fisioterapi lain yang dapat dilakukan oleh fisioterapis kepada pasien Covid-19 antara lain :

1. Membantu pasien melakukan latihan rentang gerak
Latihan bertujuan untuk mempertahankan atau meningkatkan integritas sendi, rentang gerak, dan kekuatan otot. Latihan rentang gerak dilakukan secara pasif, aktif yang dibantu, maupun aktif yang ditahan.
2. Membantu pasien melakukan mobilisasi dan rehabilitasi
Contoh kegiatan yang dapat dilakukan adalah mobilitas di tempat tidur, duduk di luar tempat tidur, keseimbangan duduk, kemampuan duduk untuk berdiri, berjalan, ergometri tungkai atas / bawah, atau program latihan lain sesuai kebutuhan.

((Thomas, et al., 2020).)

PROTOKOL BHD PADA COVID-19

Protokol BHD diberikan pada pasien Covid-19 yang mengalami henti jantung dengan algoritma tercantum pada Gambar 4.



Sumber:Protokol Tatalaksana Covid-19.

Gambar 4. Protokol BHD pada pasien terduga maupun terkonfirmasi Covid-19 yang mengalami henti jantung.

PROTOKOL PADA PASIEN COVID-19 YANG MENINGGAL

Langkah-langkah pemulasaran jenazah pasien terinfeksi Covid-19 dilakukan sesuai dengan pedoman pemulasaran jenazah Covid-19 yang dikeluarkan oleh Kemenkes RI tahun 2020 yaitu :

1. Petugas kesehatan harus menjalankan kewaspadaan standar ketika menangani pasien yang meninggal akibat penyakit menular.
2. APD lengkap harus digunakan petugas yang menangani jenazah jika pasien tersebut meninggal dalam masa penularan.
3. Jenazah harus terbungkus seluruhnya dalam kantong jenazah yang tidak mudah tembus sebelum dipindahkan ke kamar jenazah.

4. Jangan ada kebocoran cairan tubuh yang mencemari bagian luar kantong jenazah.
5. Pindahkan sesegera mungkin ke kamar jenazah setelah meninggal dunia.
6. Jika keluarga pasien ingin melihat jenazah, diijinkan untuk melakukannya sebelum jenazah dimasukkan ke dalam kantong jenazah dengan menggunakan APD.
7. Petugas harus memberi penjelasan kepada pihak keluarga tentang penanganan khusus bagi jenazah yang meninggal dengan penyakit menular. Sensitivitas agama, adat istiadat dan budaya harus diperhatikan ketika seorang pasien dengan penyakit menular meninggal dunia.
8. Jenazah tidak boleh dibalsem atau disuntik pengawet.
9. Jika akan diotopsi harus dilakukan oleh petugas khusus, jika diijinkan oleh keluarga dan Direktur Rumah Sakit.
 - a. Jenazah yang sudah dibungkus tidak boleh dibuka lagi.
 - b. Jenazah hendaknya diantar oleh mobil jenazah khusus.
 - c. Jenazah sebaiknya tidak lebih dari 4 (empat) jam disemayamkan di pemulasaraan jenazah.

DAFTAR PUSTAKA

- Allensworth, D. D., & Fertman, C. I. (2010). *Health Promotion Programs: from Theory to Practice*. Jossey-Bass.
- Ang, L., Lee, H. W., Choi, J. Y., Zhang, J., & Lee, M. S. (2020). Herbal medicine and pattern identification for treating COVID-19: a rapid review of guidelines. *Integrative Medicine Research*, 100407.
- Bai, C. Q., Mu, J. S., Kargbo, D., Song, Y. B., Niu, W. K., Nie, W. M., ... & Yan, T. (2016). Clinical and virological characteristics of Ebola virus disease patients treated with favipiravir (T-705)—Sierra Leone, 2014. *Clinical Infectious Diseases*, 63(10), 1288-1294.
- Borba, M. G. S., Val, F. F. A., Sampaio, V. S., Alexandre, M. A. A., Melo, G. C., Brito, M., ... & Hajjar, L. A. (2020). Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA network open*, 3(4), e208857-e208857.
- Burhan, E., Susanto, A.D., Nasution, S.A., Ginanjar, E., et al., (2020). Protokol Tatalaksana Covid-19.
- Cai, Q., Yang, M., Liu, D., Chen, J., Shu, D., Xia, J., ... & Shen, C. (2020). Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering*.
- Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., ... & Li, X. (2020). A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*.
- Chan JW, Ng CK, Chan YH, Mok TY, Lee S, Chu SY, Law WL, Lee MP, Li PC (2003) Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax* 58:686–689.
- Cheema, M., Aghazadeh, H., Nazarali, S., Ting, A., Hodges, J., McFarlane, A., ... & Solarte, C. (2020). Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A case report. *Canadian Journal of Ophthalmology*.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y et al (2020) Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*
- Chen, C., Huang, J., Cheng, Z., Wu, J., Chen, S., Zhang, Y., ... & Yin, P. (2020). Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *MedRxiv*.

- Chen, L., Xiong, J., Bao, L., & Shi, Y. (2020). Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(4), 398-400.
- Chorin, E., Wadhwani, L., Magnani, S., Dai, M., Shulman, E., Nadeau-Routhier, C., ... & Aizer, A. (2020). QT Interval Prolongation and Torsade De Pointes in Patients with COVID-19 treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *Heart rhythm*.
- Choy, K. T., Wong, A. Y. L., Kaewpreedee, P., Sia, S. F., Chen, D., Hui, K. P. Y., ... & Peiris, M. (2020). Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral research*, 104786.
- Chu, C. M., Cheng, V. C. C., Hung, I. F. N., Wong, M. M. L., Chan, K. H., Chan, K. S., ... & Peiris, J. S. M. (2004). Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*, 59(3), 252-256.
- Cieloszczyk, A., Lewko, A., Śliwka, A., Włoch, T., & Pyszora, A. (2020). Recommendations for physiotherapy of adult patients with COVID-19.
- Colson, P., Rolain, J. M., Lagier, J. C., Brouqui, P., & Raoult, D. (2020). Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*, 105932(10.1016).
- Curtin, N., Bányaí, K., Thaventhiran, J., Le Quesne, J., Helyes, Z., & Bai, P. (2020). Repositioning PARP inhibitors for SARS-CoV-2 infection (COVID-19); a new multi-pronged therapy for ARDS?. *British Journal of Pharmacology*.
- Deng, L., Li, C., Zeng, Q., Liu, X., Li, X., Zhang, H., ... & Xia, J. (2020). Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *Journal of Infection*.
- Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit. (2020). Pedoman Pencegahan dan Pengendalian *Coronavirus Disease (Covid-19)*.
- Dobson, J., Whitley, R. J., Pocock, S., & Monto, A. S. (2015). Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *The Lancet*, 385(9979), 1729-1737.
- Duan, K., Liu, B., Li, C., Zhang, H., Yu, T., Qu, J., ... & Peng, C. (2020). Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(17), 9490-9496.
- Duramaz, B. B., Yozgat, C. Y., Yozgat, Y., & Turel, O. (2020). Appearance of Skin Rash in Pediatric Patients with COVID-19: Three Case Presentations. *Dermatologic Therapy*, e13594.
- Ewert, B., & Loer, K. (Eds.). (2018). *Behavioural Policies for Health Promotion and Disease Prevention*. Springer.

- Fu, L., Wang, B., et al. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*.
- Furuta, Y., Komeno, T., & Nakamura, T. (2017). Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, 93(7), 449-463.
- Gallelli, L., Zhang, L., Wang, T., & Fu, F. (2020). Severe Acute Lung Injury Related to COVID-19 Infection: A Review and the Possible Role for Escin. *Journal of Clinical Pharmacology*.
- Gao, J., Tian, Z., & Yang, X. (2020). Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience trends*.
- Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., ... & Honoré, S. (2020). Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents*, 105949.. Yang bikin dipake di seluruh dunia
- Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Meddeb, L., Sevestre, J., Mailhe, M., ... & Hocquart, M. (2020). Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel medicine and infectious disease*, 101663.
- Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., & Bhattoa, H. P. (2020). Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 12(4), 988.
- Grein, J., Ohmagari, N., Shin, D., Diaz, G., Asperges, E., Castagna, A., ... & Nicastri, E. (2020). Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*.
- Gugus Tugas Percepatan Penangan Covid-19. (2020). *Pedoman Penanganan Cepat Medis dan Kesehatan Masyarakat Covid-19 di Indonesia*.
- Hayden, F. G. (2001). Perspectives on antiviral use during pandemic influenza. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 356(1416), 1877-1884.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X et al (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*
- Joob, B., & Wiwanitkit, V. (2020). COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 82(5), e177.
- Kemenkes, R. I. (2011). Pedoman pembinaan perilaku hidup bersih dan sehat (PHBS). *Jakarta: Kementerian Kesehatan RI*.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). Apa Yang Harus Dilakukan Masyarakat Untuk Cegah Penularan Covid-19.

Keputusan Presiden Republik Indonesia No 7 Tahun 2020 tentang Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19.

Lazzeri, M., Lanza, A., Bellini, R., Bellofiore, A., Cecchetto, S., Colombo, A., ... & Privitera, E. (2020). Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a Position Paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists (ARIR). *Monaldi Archives for Chest Disease*, 90(1).

Lee, G. Y., & Han, S. N. (2018). The role of vitamin E in immunity. *Nutrients*, 10(11), 1614.

Li, B., Yang, J., Zhao, F., Zhi, L., Wang, X., Liu, L., ... & Zhao, Y. (2020). Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*, 1-8.

Li, Y., Liu, X., Guo, L., Li, J., Zhong, D., Zhang, Y., ... & Jin, R. (2020). Traditional Chinese herbal medicine for treating novel coronavirus (COVID-19) pneumonia: protocol for a systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews*, 9, 1-6.

Li, Y., Xie, Z., Lin, W., Cai, W., Wen, C., Guan, Y., ... & Chen, X. (2020). An exploratory randomized, controlled study on the efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol treating adult patients hospitalized with mild/moderate COVID-19 (ELACOI). *MedRxiv*.

Lim, J., Jeon, S., Shin, H. Y., Kim, M. J., Seong, Y. M., Lee, W. J., ... & Park, S. J. (2020). Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *Journal of Korean medical science*, 35(6).

Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... & Bi, Y. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224), 565-574.

Mahase, E. (2020). Covid-19: Remdesivir is helpful but not a wonder drug, say researchers.

Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015; 211: 80–90.

Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Hooper, R. L., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., ... & Goodall, E. C. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *bmj*, 356, i6583.

- McCartney, D. M., & Byrne, D. G. (2020). Optimisation of vitamin D status for enhanced Immuno-protection against Covid-19. *Ir Med J*, 113(4), 58.
- Mo, P., Xing, Y., Xiao, Y., Deng, et al.,. (2020). Clinical characteristics of refractory Covid-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases*.
- Molina, J. M., Delaugerre, C., Goff, J. L., Mela-Lima, B., Ponscarne, D., Goldwirt, L., & de Castro, N. (2020). No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect*, 10. Negatif
- Pakar, T. (2020). Respon Penanganan Covid-19. Gugus Tugas Covid-19.
- Pawar, A. Y., Hiray, A. P., Sonawane, D. D., Bhambar, R. S., Derle, D. V., & Ahire, Y. S. (2020). Convalescent plasma: A possible treatment protocol for COVID-19 patients suffering from diabetes or underlying liver diseases. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*.
- Perhimpunan Dokter Spesialis Gizi Klinik Indonesia, (2020). *Panduan praktis penatalaksanaan nutrisi Covid-19*.
- Peters, D. H., Friedel, H. A., & McTavish, D. (1992). Azithromycin. *Drugs*, 44(5), 750-799.
- Pitoyo, C.W., (2020). Materi PAPDI Webinar 13 April 2020. Diunduh dari <https://www.papdi.or.id/pdfs/855/dr%20Ceva%20-%20Materi%20PAPDI%20Webinar%2013%20April%202020.pdf>
- Polizzi, C., Lynn, S. J., & Perry, A. (2020). STRESS AND COPING IN THE TIME OF COVID-19: PATHWAYS TO RESILIENCE AND RECOVERY. *Clinical Neuropsychiatry*, 17(2).
- Recalcati, S. (2020). Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*.
- Rimer, B. K., & Glanz, K. (2005). *Theory at a glance: a guide for health promotion practice*. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute.
- Rosa, S. G. V., & Santos, W. C. (2020). Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 44, e40.
- Rosenberg, E. S., Dufort, E. M., Udo, T., Wilberschied, L. A., Kumar, J., Tesoriero, J., ... & Blog, D. S. (2020). Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA*.

- Runfeng, L., Yunlong, H., Jicheng, H., Weiqi, P., Qin Hai, M., Yongxia, S., ... & Kui, Z. (2020). Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Pharmacological research*, 104761.
- Savarino, A., Boelaert, J. R., Cassone, A., Majori, G., & Cauda, R. (2003). Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet infectious diseases*, 3(11), 722-727.
- Tanne, J. H. (2020). Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *Bmj*, 368, m1256.
- Thomas, P., Baldwin, C., Bissett, B., Boden, I., Gosselink, R., Granger, C. L., ... & Ntoumenopoulos, G. (2020). Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *Journal of Physiotherapy*.
- Undang-Undang Republik Indonesia No 36 Tahun 2009 tentang Kesehatan.
- Undang-Undang Republik Indonesia No 6 Tahun 2018 tentang Kekarantinaan Kesehatan
- Van Hecke, O., & Lee, J. (2020). N-acetylcysteine: A rapid review of the evidence for effectiveness in treating COVID-19.
- Vargas-Gandica, J., Winter, D., Schnippe, R., et al. (2020). Ageusia and Anosmia, a Common Sign of Covid-19? A Case Series from Four Countries.
- Vitacca, M., Carone, M., Clini, E. M., Paneroni, M., Lazzeri, M., Lanza, A., ... & Banfi, P. (2020). Joint statement on the role of respiratory rehabilitation in the COVID-19 crisis: The Italian position paper. *Respiration*, 1-7.
- von Itzstein, M., Wu, W. Y., Kok, G. B., Pegg, M. S., Dyason, J. C., Jin, B., ... & Colman, P. M. (1993). Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. *Nature*, 363(6428), 418-423.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y et al (2020) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*
- Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., ... & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*, 30(3), 269-271.
- Wang, Y., Zhang, D., Du, G., Du, R., Zhao, J., Jin, Y., ... & Hu, Y. (2020). Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet*.
- Warren, T. K., Jordan, R., Lo, M. K., Ray, A. S., Mackman, R. L., Soloveva, V., ... & Larson, N. (2016). Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*, 531(7594), 381-385.

- Whitcroft, K. L., & Hummel, T. Olfactory Dysfunction in Covid-19: Diagnosis and Management. *JAMA*.
- WHO. (2020). Modes of Transmission of Virus Causing Covid-19 : Implications for IPC Precaution Recommendations.
- Wu, P., Duan, F., Luo, C., Liu, Q., Qu, X., Liang, L., & Wu, K. (2020). Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA ophthalmology*.
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). 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*, 323(13), 1239-1242.
- Yan, Y., Zou, Z., Sun, Y., Li, X., Xu, K. F., Wei, Y., ... & Jiang, C. (2013). Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell research*, 23(2), 300-302.
- Yang, H., Yang, M., Ding, Y., Liu, Y., Lou, Z., Zhou, Z., ... & Gao, G. F. (2003). The crystal structures of severe acute respiratory syndrome virus main protease and its complex with an inhibitor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(23), 13190-13195.

NASKAH PUBLIKASI

Etiologi

Beberapa kejadian penyakit emerging dikarenakan virus telah tercatat dalam beberapa decade kebelakang, antara lain SARS-CoV di tahun 2002-2003, H1N1 di tahun 2009 dan yang terakhir tercatat sebelum Covid 19 adalah MERS-CoV 2012. Kantor cabang WHO di Wuhan, China melaporkan pada 31 Desember 2019 tentang adanya infeksi saluran nafas bawah yang belum teridentifikasi penyebabnya (*pneumonia unknown etiology*).

Pada 11 Februari 2020, WHO menetapkan bahwa penyebab kasus tersebut adalah Corona Virus baru, yaitu Coronavirus Disease 2019 (Covid-19), dan dinamakan SARS-CoV 2 oleh International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) dikarenakan mirip dengan SARS-CoVs. Virus ini menyebar dengan luas dan masif keseluruh dunia hingga jumlah pasien yang terjangkit dan meninggal jauh diatas epidemic yang pernah terjadi sebelumnya. SARS-CoV2 merupakan bagian dari familu virus positif single-stranded RNA (+ssRNA) yang menyebabkan gejala klinik bervariasi pada manusia mulai flu biasa hingga henti nafas.

Sejak 11 Maret 2020, WHO mendeklarasikan bahwa COVID-19 telah menjadi pandemic, dengan lebih dari 118.000 kasus di 114 negara dengan angka kematian lebih dari 4000. Informasi terakhir, 21 Mei 2020 sudah terkonfirmasi lebih dari 5 juta penderita tersebar dilebih dari 180 negara, dengan 331.000 kematian, kecuali di Antartika. (WHO, coronavirus situation report)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>

Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19)

Marco Cascella; Michael Rajnik; Arturo Cuomo; Scott C. Dulebohn; Raffaella Di Napoli.

Pathogenesis of COVID-1

Manifestasi klinis pada pasien Covid 19 antara lain demam, batuk tidak berdahak, sesak nafas, nyeri otot, kelelahan, jumlah leukosit bisa menurun atau normal, dan terlihat gambaran pneumonia pada radiografi thorax. Gejala tersebut mirip dengan infeksi SARS-CoV dan MERS-CoV.

Coronavirus memasuki sel dengan cara protein spike berikatan dengan reseptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) setelah itu memasuki sel dengan cara fusi membrane. Sesaat setelah memasuki sel, RNA dilepaskan ke dalam sitoplasma sel dan ditranslasi menjadi 2 poliprotein dan protein structural yang siap direplikasi. Proses masuknya virus kedalam sel berbarengan dengan proses presentasi oleh antigen presenting cell. Polimorfisme dari MBL (mannose-binding lectin)

berhubungan dengan presentasi antigen yang memberikan gambaran tentang factor risiko infeksi SARS-CoV. Penelitian ini memberikan informasi penting untuk menyiasati pencegahan, terapi dan mekanisme infeksi COVID-19.

Penyebab utama kematian dari kasus COVID-19 adalah ARDS (acute respiratory distress syndrome), dikutip dari Lancet, dimana dari 41 orang pasien yang masuk RS dalam masa awal 6 orang diantaranya meninggal karena ARDS. Penyebab utama ARDS adalah proses badai sitokin yang terjadi dari respon tubuh melawan virus, dimana pelepasan dari pro-inflammatory cytokines (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β , dll.) dan chemokines (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, dll.) tidak terkontrol lagi jumlah produksinya. Pada akhirnya, badai sitokin akan memicu serangan imun tubuh kepada tubuh pasien itu sendiri yang akan menyebabkan munculnya ARDS dan gagal organ multiple sehingga menyebabkan kematian dan kasus yang parah.

Penegakan Diagnosis COVID-19

Gejala klinis pada pasien yang terinfeksi COVID-19 sangat tidak spesifik, oleh karena itu penegakan diagnosisnya merupakan gabungan dari beberapa kriteria, yang terutama didasarkan dari riwayat perjalanan, tempat tinggal disuatu daerah tertentu yang sudah ada kasus positifnya atau tidak, gejala klinis yang dialami, dan beberapa pemeriksaan seperti deteksi asam nukleat, CT-scan, tes cepat IgM/IgG, enzyme-linked ataupun kultur darah. Teknologi deteksi asam nukleat yang tersedia untuk SARS-CoV-2 adalah real-time

quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) dan sequencing genom RNA. Yang paling umum . dilakukan adalah RT-qPCR, karena lebih efektif dan cenderung lebih tepat sasaran mendeteksi virus yang ada pada sampel cairan traktus respiratorius ataupun darah, sedangkan sequencing RNA membutuhkan biaya dan dan pengoperasian alat yang lebih sulit.

Meskipun RT-qPCR dianggap sebagai pemeriksaan penunjang terbaik saat ini, dengan tingkat sensitivitas 50-70%, kemungkinan negative palsu masih tetap ada, oleh karena itu pada pasien dengan gejala klinis yang mendukung adanya infeksi COVID-19 disarankan dilakukan pemeriksaan radiografi thorax (CT-scan) dengan pengulangan pemeriksaan RT-qPCR. Dimana dari laporan kasus, pada lima pasien dengan hasil negative RT-qPCR SARS-CoV-2 dan hasilnya kelima pasien tersebut terkonfirmasi positif SARS-CoV-2. Pemeriksaan lain yang bisa dilakukan adalah pemeriksaan laboratorium dengan kit imunologi tes, sebagai contoh rapid tes IgM/IgG ataupun ELISA. Sensitivitas dari IgG ELISA (nucleocapsid) 94.7%, sedangkan IgG ELISA (spike) sebesar 58.9%, untuk rapid tes IgM/IgG masih dalam penelitian.

X. Li, M. Geng, Y. Peng, L. Meng, S. Lu, Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19, *Journal of Pharmaceutical Analysis* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>.

gejala klinis COVID-19 muncul setelah masa inkubasi rata-rata 5.2 hari, waktu kematian mulai dari onset berkisar antara 6 sampai 41 hari, dengan median 14 hari. Variasi waktu tergantung dari usia pasien dan system imunnya. Akan lebih pendek waktunya pada pasien berusia >70 tahun. Gejala yang umum muncul pada pasien adalah demam, batuk, kelelahan, ada juga sebagian mengeluarkan batuk berdarah, sakit kepala, batuk darah, diare, sesak nafas, dan limfopenia.

Gejala klinis yang ditunjukkan dengan adanya hasil CT scan thoraks antara lain pneumonia, ARDS kelainan jantung dan adanya gambaran *grand-glass opacities* sebagai penanda kemungkinan terjadi kematian pada pasien. Beberapa kasus dengan gambaran radiografi adanya infiltrate pada lobus superior paru, berhubungan dengan kasus sesak nafas hipoksemia. Pada beberapa kasus juga terjadi peningkatan gejala klinis terkait traktus gastrointestinal seperti diare.

Pasien yang terinfeksi COVID-19 hasil laboratoriumnya menunjukkan jumlah leukosit yang meningkat, kelainan bernafas dan kenaikan level sitokin plasma pro-inflamasi. Sebuah contoh kasus pada pasien COVID-19 dengan demam 39.0 °C selama 5 hari, batuk, dan suara ronki pada kedua paru. Hasil pemeriksaan RT-PCR mengkonfirmasi adanya infeksi COVID-19, dari hasil pemeriksaan laboratorium terjadi penurunan angka leukosit (2.91×10^9 cells/L) dengan 70.0% nya adalah neutrophil. Selain itu, C-reactive protein (CRP) meningkat diatas normal sebesar 16.16 mg/L, dimana angka normalnya adalah (0–10 mg/L), demikian juga adanya kenaikan sedimentasi eritrosit dan D-dimer.

Transmisi

Awal dari terinfeksi pasien di Wulan adalah beberapa pasien yang sebelumnya terpapar dengan pasar binatang di Wuhan, hal tersebut membuktikan bahwa sumber awal Covid 19 penyebarannya adalah zoonotic. Pencarian hospes reservoir ataupun host intermediate kepada manusia masih tetap dilakukan, bahkan ada laporan bahwa dua spesies ular dapat menjadi hos[es reservoir covid 19. Dari analisis kode genetic kelelawar yang terjangkit ARDS 88% menunjukkan kesamaan dengan yang terjadi pada manusia. Hal tersebut mengindikasikan bahwa mamalia adalah jalur yang lebih dekat menyebarkan virus ini kepada manusia.

Beberapa laporan kasus menyebutkan bahwa transmisi covid 19 adalah dari manusia ke manusia, hal tersebut dibuktikan dengan, kejadian infeksi pada individu yang tidak berkunjung ke pasar hewan di Wuhan.

Arahan yang dihimbau untuk mengontrol penyebaran covid 19 adntara lain, kegiatan massif untuk mengurangi transmisi antar manusia, termasuk diterapkan pada anak-anak, petugas kesehatan dan orang lanjut usia dikarenakan lebih berisiko terjangkit.

Kasus kematian pertama pada usia lanjut, diyakini oleh karena lemahnya system imun, sehingga proses infeksi berlangsung cepat, fasilitas umum sebaiknya rutin dilakukan dekontaminasi, demikian juga kontak fisik dengan benda-benda yang berisiko menjadi agen transmisi virus ini, sebaiknya dihindari, antara lain feses dan urin.

Review article

The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak

Hussin A. Rothana, Siddappa N. Byrareddyb,c,d,* <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>

Diagnosis (Ferritin, sCD163)

Pada kasus dengan keparahan yang tinggi, didapatkan hasil pemeriksaan darah mengindikasikan adanya leukopenia, peningkatan fungsi hati dan peningkatan jumlah feritin.

Mehta Puja, McAuley Daniel F, Brown Michael, Sanchez Emilie, Tattersall Rachel S, Manson Jessical J, et al. UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. www.thelancet.com Published online March 13 2020. [https://doi.org/10.1016/50140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/50140-6736(20)30628-0).

Rantai H dari ferritin mengaktivasi makrofag untuk mensekresi sitokin, hal tersebut membuktikan bahwa kenaikan level ferritin berhubungan dengan pathogenesis Covid-19.

Ruscitti Piero, Berardicurti Onorina, Cipriani Paolo, Iagnocco Annamaria, Shoenfeld Yehuda. Severe hyper-inflammatory COVID-19, another piece in the puzzle of the "hyperferritinemic syndrome". Rheumatol Point View 2020. (Submitted for publication).

Pathogenesis

Berdasarkan pengamatan dari sel yang terinfeksi covid-19, didapatkan beberapa data tentang tahap dan kemungkinan perbedaan gejala klinis yang terjadi pada pasien, antara lain:

Tahap 1: (hari 1-2 infeksi)

Virus yang masuk ke dalam saluran nafas berikatan dengan epitel pada hidung dan mulai bereplikasi, pada tahap ini, virus dapat dideteksi dengan swab nasal.

Tahap 2: (beberapa hari berikutnya)

Virus mulai berpindah ke saluran nafas bawah dan mulai memicu system imun innate, pada tahap ini, sudah mulai muncul gejala klinis, diiringi kenaikan level CXCL10 (dan beberapa sitokin) dan interferon beta dan lambda. CXCL10 adalah interferon yang muncul jika ada infeksi yang berhubungan dengan alveolar type II yang bisa terjadi pada kasus SARS-CoV dan influenza. Pada 80% pasien, gejala klinis masih ringan dan hanya menyerang saluran nafas bagian atas. Pasien masih bisa dirawat dirumah dengan terapi sesuai keluhan.

Tahap 3: Hypoksia, infiltrate ground glass dan ARDS

Sebanyak 20% pasien mengalami tahap 3 dan akan terjadi infiltrate paru, dan meningkatkan keparahan penyakit. Angka kematian rata-rata adalah 2%, tetapi bervariasi sesuai umur penderita. Lebih jauh, SARS-CoV menyerang sel alveolar tipe II sehingga terjadi apoptosis sel, kemudian mati. Proses pathologi dari SARS dan COVID-19 adalah proses merusak luas dari membrane hyaline dan adanya *multinucleated giant cells*. Abnormalitas proses penyembuhan luka pada sel alveoli dapat membentuk fibrosis yang menyebabkan ARDS. Proses penyembuhan membutuhkan respon imun dan regenerasi epitel yang baik. Orang yang lebih tua usianya mempunyai risiko yang lebih tinggi dikarenakan respon imun dan proses regenerasi epitel yang semakin menurun. Virus dapat menyebar lebih luas ke dalam saluran nafas dikarenakan terjadi penurunan fungsi mukosilia pada usia lanjut.

Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. Eur Respir J 2020; 55: 2000607 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>].

VIRUS CORONA DAN CORONA VIRUS DISEASES 2019 (COVID-19)

Direview oleh:

Nunuk Aries Nurulita

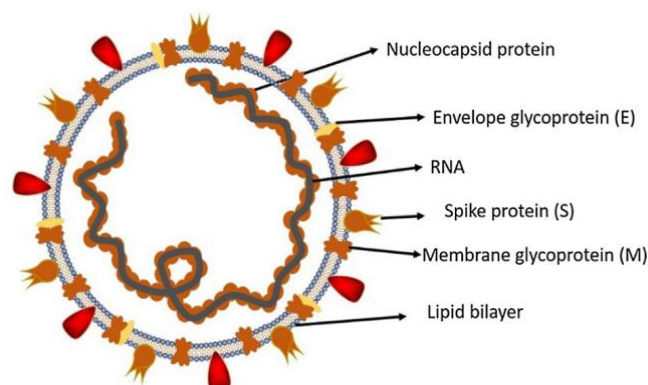
Pada akhir Desember 2019, Otoritas Kesehatan Kota Wuhan, Propinsi Hubei, China melaporkan adanya sekelompok pasien dengan kasus pneumonia yang belum diketahui penyebabnya. Kejadian pneumonia tersebut dikaitkan dengan pasar hasil laut (seafood) di daerah tersebut. Virus patogen baru dari keluarga virus Corona (Coronavirus) kemudian diidentifikasi oleh rumah sakit setempat menggunakan mekanisme surveillance untuk pneumonia dengan etiologi yang tidak diketahui. Virus baru tersebut disebut dengan SARS-CoV-2 yang menyebabkan Coronavirus Disease pada tahun 2019 (COVID-19). Dalam rentang waktu 2 bulan setelah ditemukan pertama, WHO mendeklarasikan COVID-19 menjadi status darurat kesehatan global. Penyebaran virus SAR-Cov-2 dan COVID-19 terjadi sangat cepat. Dalam kurun waktu kurang dari 3 bulan kasusnya telah mengalami peningkatan lebih dari 13 kali dan tersebar di 114 negara, dan menyebabkan lebih dari 4000 kematian. Kemudian WHO kemudian menetapkan COVID-19 sebagai pandemik.

VIRUS CORONA

Virus Corona merupakan patogen utama penyakit infeksi saluran pernafasan yang akut dan kronis. Virus ini merupakan virus dengan materi genetik RNA untai tunggal (*positive single strand RNA*) yang ditemukan juga pada beberapa spesies hewan. Pada manusia virus Corona dapat menyebabkan penyakit flu ringan sampai parah seperti pada kasus *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). Beberapa fakta menunjukkan sumber awal virus ini berasal dari kelelawar dan kemudian dapat berpindah inang ke beberapa hewan mamalia lain bahkan ke manusia. Pada kasus SARS, virus SARS-Cov ditemukan dan diisolasi dari Musang Himalaya, sedangkan pada kasus MERS, virus MERS-Cov ditemukan pada unta, untuk kemudian berpindah ke manusia dan menyebabkan gangguan pernafasan akut dan parah. Pada kasus COVID-19, asal SAR-Cov-2 belum diketahui secara jelas, tetapi diduga juga berasal dari hewan (kelelawar) sebagai inang awalnya.

Morfologi dan struktur Virus Corona dapat diamati menggunakan mikroskop elektron. Virus ini berbentuk seperti mahkota sehingga diberi nama Corona, yang berasal dari Bahasa Latin coronam (mahkota). Pada bagian amplop virus ini memiliki tonjolan (spike) berupa glikoprotein. CoV masuk dalam klasifikasi subfamili Orthocoronavirinae dari famili Coronaviridae, yang dikelompokkan menjadi 4 (empat) genus, yaitu Alphacoronaviridae (alpha CoV), Betacoronaviridae (beta CoV), Deltacoronaviridae (beta CoV), dan Gammacoronaviridae (betaCoV). Hasil karakterisasi genom menunjukkan virus pada kelelawar dan tikus merupakan genus alpha CoV dan beta CoV, sedangkan virus yang dijumpai pada spesies Avian (unggas) termasuk dalam genus delta CoV dan gamma CoV.

Virus Corona diselubungi oleh nukleokapsid dengan spike berupa glikoprotein. Materi genetik berupa positif RNA untai tunggal mengkode non struktural dan struktural protein (Gambar 1). Struktural protein meliputi protein spike, membran, amplop dan nukleokapsid. Patofisiologi dan mekanisme virulensi dari CoV berkaitan dengan fungsi protein non struktural dan struktural. Protein non struktural dapat memblok sistem imun innate dari inang. Protein struktural berupa amplop memiliki peran penting dalam proses konstruksi dan pelepasan virus pada sel inang. Spike berupa glikoprotein pada virus ini terdiri atas 2 (dua) sub unit, yaitu S1 dan S2. Homotrimer protein S membentuk spike pada permukaan virus yang berperan sebagai tempat pengikatan pada reseptor sel inang. Pada SARS-CoV-2, sub unit S2 yang terdiri atas peptida pada domain transmembran dan domain sitoplasma memiliki struktur genom yang lestari (*highly conserved*), sehingga dapat menjadi target utama untuk senyawa antivirus (anti S2). Sedangkan domain pada spike sebagai sisi yang berikatan dengan reseptor inang memiliki kemiripan susunan asam amino 40% dibandingkan dengan SARS-CoV yang lain.

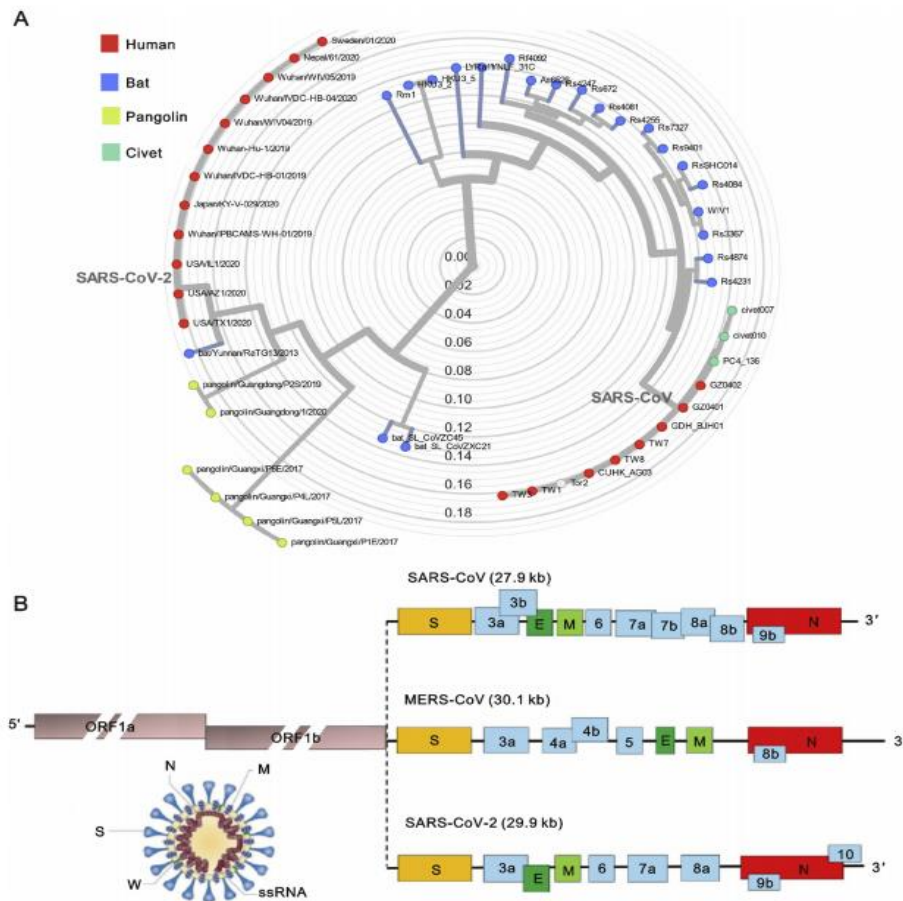


Gambar 1. Struktur umum virus corona yang menyebabkan gangguan pada sistem pernapasan manusia (Shereen *et al.*, 2020).

Beberapa hewan liar dan kelelawar diduga kuat sebagai inang utama virus dan menjadi kunci penyebaran beberapa virus, seperti Ebola, Nipah, Virus Corona dan yang lainnya. SARS-CoV-2 merupakan virus Corona ke 7 yang mempunyai kemiripan lebih dari 70% dengan SARS-CoV. Seperti halnya SARS-CoV dan MERS-CoV, SARS-CoV-2 diduga juga berasal dari kelelawar, tetapi belum diketahui dengan pasti apakah infeksi pneumonia pada manusia terjadi akibat transmisi virus langsung dari kelelawar atau melalui inang perantara. Hasil penelitian terbaru menunjukkan genom SARS-CoV-2 memiliki kemiripan sebesar 96% dengan virus Corona pada kelelawar.

SARS-CoV-2 yang diisolasi dari pasien pneumonia di Wuhan, mempunyai genom positive-sense RNA dengan ukuran 29,9 kilo basa (kb), sementara SARS-CoV dan MERS-CoV mempunyai ukuran 27,9 dan 30,1 kb. CoV memiliki variasi jumlah open reading frames (ORF) antara 6-11 buah. Sebanyak 2/3 bagian dari RNA virus terletak pada ORF pertama dan akan ditranslasi menjadi 2 poliprotein, pp1a dan pp1ab dan mengkode 16 non struktural protein. ORF yang lain mengkode protein struktural dan aksesori. Ada 4 (empat) protein struktural yang ditranslasikan, yaitu spike (S) glycoprotein, small envelope (E) protein, matrix (M) protein, and nucleocapsid (N) protein (Gambar 2). Protein struktural dan aksesori inilah yang akan berperan mempengaruhi respon imun innate (alami) dari inang.

SARS-CoV-2 lebih mirip dengan SARS-CoV dibandingkan dengan MERS-CoV, pada keseluruhan sekuens genomnya. Protein yang dikode oleh genom SARS-CoV dan SARS-CoV-2 mempunyai kemiripan yang besar, kecuali pada NSP2, NSP3, spike protein, dan RBD (subdomain pendukung). Mutasi yang terjadi pada NSP2 dan NSP3, diduga kuat menjadi faktor kunci dalam kapabilitas infeksi dan mekanisme deferensiasi SARS-CoV-2. Analisis genotipe dari pasien COVID-19 menunjukkan adanya mutasi SARS-CoV-2 pada pasien yang berbeda di China. Derajat diversifikasinya masih lebih rendah dibandingkan dengan H7N9, virus avian influenza. Hasil analisis genotipe tersebut berhasil mengelompokkan SARS-CoV-2 menjadi 2 tipe, yaitu L (70%) dan S (30%). Tipe L diturunkan dari Tipe S, secara evolusioner lebih agresif dan cepat menular.



Gambar 2. Pohon filogenetik Virus Corona penyebab SARS dan urutan genom SARS-CoV, MERS-CoV dan SARS-CoV-2 (Li *et al.*, 2020).

Keluarga Virus Corona dapat menyebabkan infeksi dan penyakit pada sistem pernafasan, enterik, hati, dan saraf pada berbagai spesies hewan (unta, sapi, kucing, dan kelelawar). Sampai saat ini telah berhasil diidentifikasi ada 7 (tujuh) Virus Corona yang dapat menginfeksi manusia, yang kemudian disebut dengan HCoV. Beberapa HCoV telah berhasil diidentifikasi pada sekitar tahun 1960, sebagian lainnya baru saja teridentifikasi pada era milenium baru. Secara umum prevalensi infeksi yang disebabkan oleh keluarga virus ini mencapai 5 - 10 % dan diperkirakan 2% dari populasi menjadi pembawa virus ini yang dalam kondisi sehat.

Sejak awal abad ini telah tercatat 3 (tiga) Virus Corona genus beta-CoV telah menyebabkan wabah penyakit. Pada tahun 2002-2003, SARS-CoV menginfeksi lebih dari 8000 orang dan menyebabkan kematian sebanyak kurang lebih 800 orang. Pada tahun 2012, MERS-CoV subkelompok C dari beta-CoV diidentifikasi sebagai penyebab sindrom pernafasan akut di Saudi Arabia dengan total kasus terkonfirmasi sebanyak 2494 orang dan

menyebabkan kematian sebanyak 858 orang. Sampai saat ini penyakit tersebut masih menjadi endemik di kawasan timur tengah.

Pada akhir tahun 2019, virus Corona yang baru, yang kemudian dinamai SARS-CoV-2, ditemukan pertama kali pada pasien yang menderita pneumonia akut yang parah di Wuhan, China. Analisis filogenetik menunjukkan virus beta-Cov sub kelompok B memiliki kemiripan dengan SARS-like(SL) CoV, RaTG13, yang ditemukan di gua Yunnan, China pada tahun 2013. Virus-virus tersebut mempunyai tingkat kemiripan sekuen nukleotida sebesar 96%, sehingga diduga kuat SARS-CoV-2 berasal dari SL-CoV dari kelelawar (Gambar 2).

Sampai saat ini ada 7 (tujuh) Virus Corona pada manusia (human coronaviruses/hCoVs) yang telah berhasil diidentifikasi, yaitu alpha-CoVs HCoV-NL63 dan HCoV-229E, beta-CoVs HCoV-OC43, HCoV-HKU1, severe acute respiratory syndrome-CoV (SARS-CoV), Middle East respiratory syndrome-CoV (MERS-CoV) dan SARS-CoV-2.

HCoV yang paling umum dijumpai adalah HCoV-OC43, HCoV-HKU1 (betaCoV subkelompok A), HCoV-229E dan HCoV-NL63 (alphaCoV). Virus Corona kelompok ini dapat menyebabkan flu dan infeksi saluran pernafasan atas ringan yang akan dengan cepat sembuh sendiri pada individu yang imuno kompeten. Pada individu yang mengalami gangguan pada sistem imun atau dengan status sistem imun yang rendah serta orang tua, dapat mengakibatkan infeksi pernafasan bagian bawah dengan tingkat keparahan yang meningkat.

Virus Corona yang menyebabkan penyakit dengan tingkat keparahan yang lebih tinggi adalah SARS-CoV, SARS-CoV-2 dan MERS-CoV, yang termasuk dalam genus betaCoV sub kelompok B dan C. ketiga virus tersebut menyebabkan gangguan pada pernafasan dan sistem organ lainnya dengan tingkat epidemi yang bervariasi. Data epidemiologi penyakit ini menunjukkan SARS-CoV dan MERS-CoV menyebabkan kematian sebesar 10% dan 30%.

SARS-CoV-2 yang menyebabkan gangguan sistem pernafasan bawah akut, COVID-19, termasuk dalam genus betaCoV. Virus ini berbentuk bulat atau lonjong (elips) dan sering kali pleomorfik, mempunyai ukuran diameter 60-140 nm. Virus ini sensitif terhadap panas dan sinar ultraviolet (UV) dan dapat dinonaktifkan dengan pelarut eter (75%), etanol, desinfektan yang mengandung klorin, asam peroksi asetat dan kloroform. Pada awal kasus pasien pneumonia atipikal yang terinfeksi setelah mengunjungi Wuhan berhasil diidentifikasi genom dari HCoV hasil isolasi dari pasien tersebut memiliki 89% kemiripan dengan nukleotida SARS-seperti-CoVZXC21 dari kelelawar dan 82% dengan SARS-CoV. Hal itulah yang kemudian mendasari penamaan virus ini menjadi SARS-CoV-2. genom RNA untai tunggal SARS-CoV-2 terdiri

atas 29891 nuklotida, yang dapat mengkode 9860 asam amino. Sampai saat ini etiologi dari virus ini masih belum sepenuhnya jelas, tetapi kuat dugaan bahwa SARS-CoV-2 merupakan hasil mutasi dari galur virus yang ditemukan pada kelelawar. Kejadian mutasi tersebut diduga yang memicu tingakat virulensinya pada manusia, walaupun masih belum jelas benar mekanismenya.

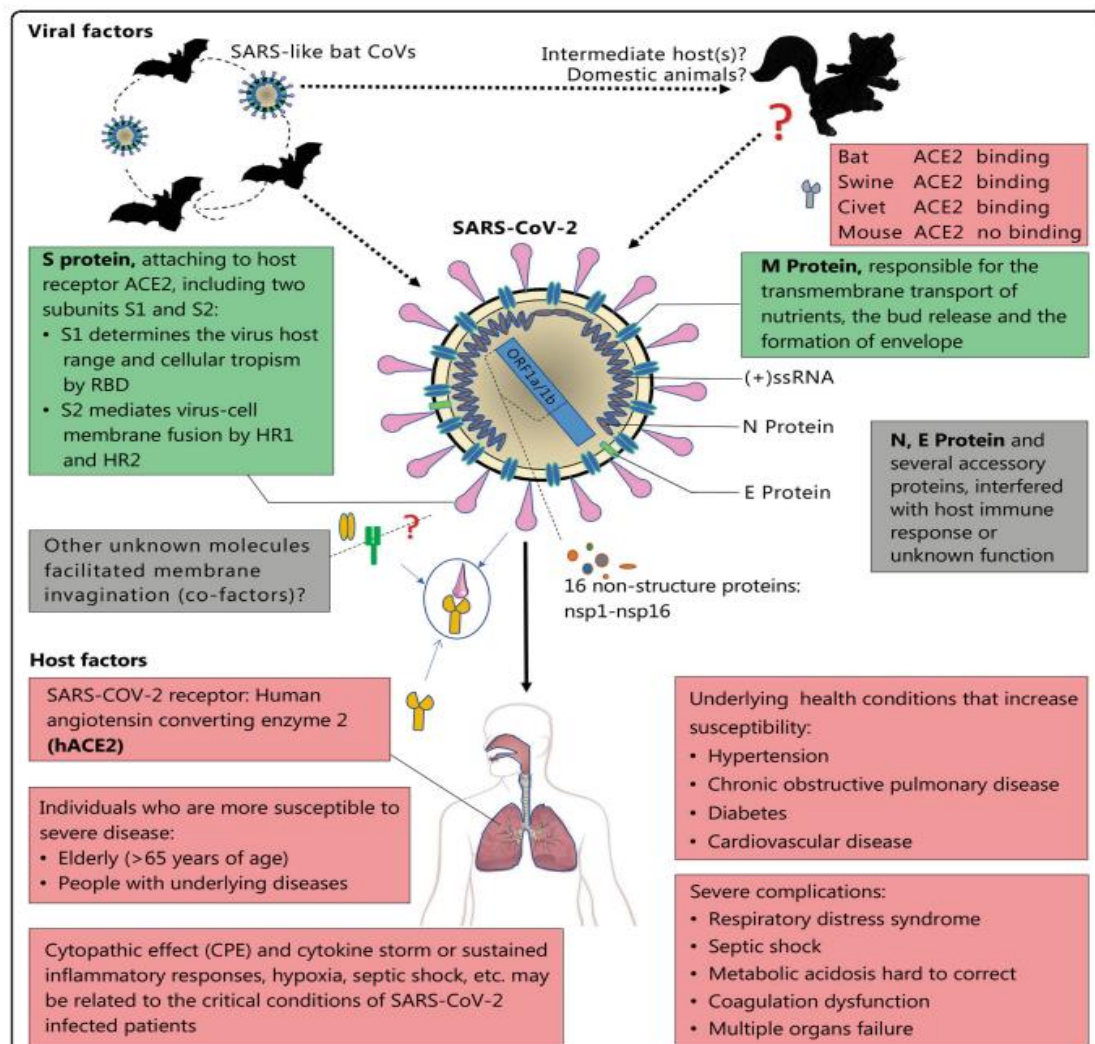
POLA TRANSMISI SARS-CoV-2 DAN PENYEBARAN COVID-19

Kasus pertama COVID-19 dikaitkan dengan paparan langsung pasien dengan pasar seafood Huanan, Wuhan. Diduga penularan utama virus tersebut terjadi langsung dari hewan bervirus ke manusia, tetapi kemudian penularan terjadi semakin luas dan individu tersebut tidak terkait dengan paparan langsung tersebut. Oleh karena itu, kemudia disimpulkan bahwa penularan dapat juga terjadi dari manusia ke manusia. Penularan dapat terjadi dari individu yang bergejala COVID-19 maupun yang tidak bergejala tetapi sebagai pembawa virus ini. Individu yang bergejala COVID-19 memiliki potensi menyebabkan penularan penyakit ini dengan lebih cepat. Isolasi individu yang bergejala dan yang berpotensi sebagai pembawa merupakan langkah yang efektif untuk membatasi penyebaran virus dan penyakit ini.

Penularan SARS-CoV-2 terjadi melalui droplet pernafasan akibat batuk atau bersin. Transmisi aerosol karena tindakan klinis atau kasus paparan yang terus menerus dalam ruang tertutup, misalnya ruang ber AC, juga menjadi perantara penularan yang tinggi. Dari data awal kasus COVID-19 di Wuhan, diketahui waktu inkubasi SARS-CoV-2 sampai munculnya gejala adalah 3 hari sampai 2 minggu. Tetapi kemudian diketahui masa inkubasinya bisa lebih lama (hampir 1 bulan).

Penelusuran data penyebaran COVID-19 menunjukkan pola transmisi langsung dari hewan yang menjadi inang SARS-CoV-2 atau hewan perantara, serta transmisi dari manusia yang telah terinfeksi SARS-CoV-2 ke manusia lain. Transmisi SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia yang utama melalui droplet pernafasan dan juga dapat menyebar melalui aerosol droplet dan kontak fisik. Kasus individu yang terinfeksi tetapi tidak menunjukkan adanya symptom (asymptomatic) menjadi faktor kritis dalam penyebaran SARS-CoV-2. Data terbaru menunjukkan SARS-CoV-2 juga dijumpai di feses pasien di Wuhan, Shenzhen dan juga Amerika. Hal ini menunjukkan virus tersebut tetap dapat bertahan hidup dan bereplikasi di saluran pencernaan, dan memungkinkan penularan melalui makanan, minuman atau udara

yang tercemar oleh feses pasien COVID-19, walaupun belum dapat dipastikan apakah seseorang yang makan makanan dan minuman yang tercemar virus akan mengalami infeksi. Pola transmisi ini masih membutuhkan penelitian dan bukti lebih lanjut. Data berikutnya membuktikan bahwa transmisi SARS-CoV-2 dapat terjadi dari ibu hamil yang terdiagnosa pneumonia akibat SARS-CoV-2 ke bayinya. Data ini juga masih membutuhkan konfirmasi kasus lain yang serupa untuk memastikan jalur transmisi ini.



Gambar 3. Faktor virus dan inang yang mempengaruhi patogenesis SARS-CoV-2. Interaksi virus-inang menyebabkan invasi dan replikasi virus. Protein S glikoprotein SARS-CoV-2 mengikat pada reseptornya pada sel inang, angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) dan menjadi tahap kritis invasi virus. Mekanisme endositosis SARS-CoV-2 ke dalam sel inang masih belum jelas (Guo et al., 2020).

PATOGENESIS COVID-19

Pasien dengan COVID-19 menunjukkan manifestasi klinis berupa batuk, mialgia, jumlah leukosit normal atau rendah, dan pneumonia, mirip dengan simtom yang terjadi pada infeksi SARS-CoV dan MERS-CoV. Mekanisme patogenesis COVID-19 masih belum jelas, sehingga mekanisme SARS dan MERS menjadi dasar utama dalam memahami COVID-19.

Mekanisme patogen SARS-CoV-2 dengan manifestasi klinis pneumonia melibatkan mekanisme yang kompleks. Infeksi virus ini menyebabkan respon imun yang berlebihan pada inang. Pada beberapa kasus COVID-19 diidentifikasi badai sitokin (cytokines storm) menyebabkan kerusakan jaringan yang luas. Sitokin yang memegang peran utama pada badai tersebut adalah Interleukin 6 (IL-6) yang diproduksi oleh makrofag aktif pada jaringan. Sitokin ini memicu proses diferensiasi Limfosit B, menyebabkan proliferasi beberapa sel dan menekan proliferasi beberapa sel yang lain. Sitokin ini juga merangsang produksi protein fase akut, memegang peran penting dalam termoregulasi, pemeliharaan tulang dan sistem saraf pusat. Peran utama IL-6 adalah sebagai pro inflamasi sehingga akan memperparah kondisi inflamasi, infeksi, gangguan autoimun, penyakit kardiovaskuler dan beberapa jenis kanker. IL-6 memegang peran penting dalam proses cytokines releasing syndrome (CRS) yang merupakan sindrom inflamasi kronik akut yang ditandai oleh demam tinggi dan disfungsi beberapa organ.

Mekanisme Invasi dan Replikasi SARS-CoV-2

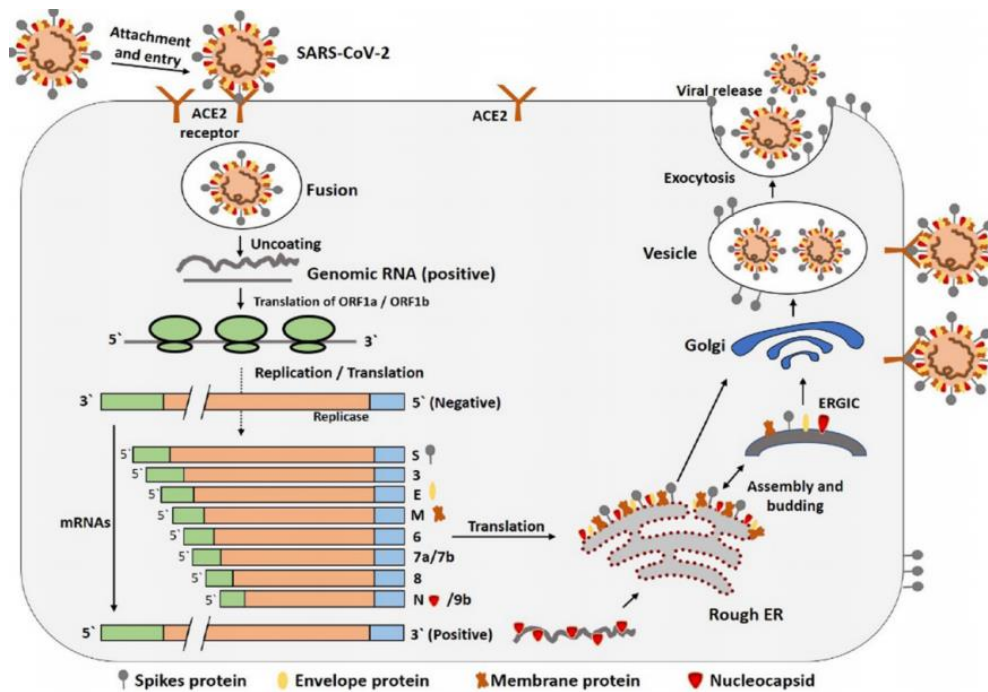
Virus Corona menggunakan spike glikoprotein untuk berikatan dengan reseptornya. Ikatan protein ini dengan reseptornya memediasi fusi membran dan masuknya virus ke dalam sel inang. Monomer dari trimerik spike glikoprotein (protein S) tersusun atas 2 (dua) subunit, S1 dan S2, yang berukuran 180 kDa. Monomer ini yang berfungsi memediasi penempelan (S1) dan fusi membran (S2). Karakterisasi SAR-CoV-2 menunjukkan pola pengikatan yang sama dengan SARS-CoV.

Protein S Virus Corona membutuhkan enzim protease untuk memotong protein ini agar dapat aktif berperan sebagai protein fusi membran sel. Ada 2 (dua) tahap pemotongan protease pada SARS-CoV dan MERS-CoV, yaitu pemotongan S1 dan S2, serta pemotongan untuk aktivasi S2. pemotongan protein S dilakukan oleh satu atau beberapa protease sel inang, diantaranya furin, tripsin, cathepsin, transmembran protease serin protease 2 (TMPRSS-2), TMPRSS-4 atau human airway trypsin-like protein (HAT). keberadaan protease tersebut pada sel inang menentukan apakah Virus Corona masuk sel dengan menembus membran atau melalui mekanisme endositosis. Invasi SARS-CoV-2 pada sel inang dimediasi oleh protein S

yang berikatan pada reseptor hACE2 melalui mekanisme endositosis. Protease yang berperan adalah PIKfyve, TPC2 dan cathepsin L. Protein S pada SARS-CoV-2 dapat memicu terbentuknya sel polinukleat sebagai hasil fusi sel-sel inang (syncytia) pada sel yang mengekspresikan hACE2 yang tidak tergantung pada protease eksogen.

ACE2, yang terdapat pada saluran pernafasan bagian bawah telah diketahui sebagai reseptor SARS-CoV dan berperan dalam transmisi virus antar spesies dan manusia ke manusia. Berdasarkan data konfirmasi dari cairan bronkoalveolar pasien COVID-19, SARS-CoV-2 juga berikatan dengan reseptor yang sama, yaitu ACE2. protein S, yang terdapat pada permukaan virus, berikatan dengan ACE2 pada permukaan sel manusia. Protein S terdiri atas 2 sub unit yaitu S1 dan S2. Protein S1 menentukan interaksi virus dengan inang dan tropisme seluler dengan domain kunci, RBD. Protein S2 memediasi fusi virus dengan membran sel inang. RNA genom virus dilepaskan ke dalam sitoplasma sel setelah membran sel inang fusi dengan virus. RNA virus tersebut akan mengalami translasi membentuk protein struktural, non struktural dan aksesori. RNA virus juga bereplikasi membentuk RNA virus baru, bersama dengan protein yang dihasilkan dari proses translasi akan membentuk konstruksi virus baru. Selanjutnya virus dapat keluar dari sel setelah vesikula yang mengandung virus mengalami fusi dengan membran sel inang dan mengalami eksositosis.

Ikatan Virus Corona dengan ACE2 menjadi faktor penentu dalam patogenesis infeksi. SARS-CoV yang berasal dari kelelawar dapat berpindah ke hewan lain yang mempunyai ACE-2 dan dapat menginfeksi manusia. Penyebaran SARS-CoV-2 dapat ditransmisikan dari orang ke orang dengan tingkat penyebaran yang sangat cepat dan menimbulkan gangguan yang lebih parah dibandingkan dengan SARS-CoV. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4 atau CD26) diketahui sebagai reseptornya MERS-CoV. Protein S1 pada spike virus ini dapat berikatan dengan DPP4 dari spesies yang berbeda dan menyebabkan transmisinya ke manusia dan spesies lainnya.



Gambar 4. Siklus hidup SARS-CoV-2 pada sel inang. Pengikatan protein S pada reseptornya di sel inang, ACE2 menjadi penentu invasi dan replikasi SARS-CoV-2 pada sel inang (Shereen *et al.*, 2020).

Efisiensi pengikatan protein S pada SARS-CoV-2 menunjukkan 10 - 20 kali lebih kuat dibandingkan dengan SARS-CoV. Pemotongan protein S pada SARS-CoV-2 melibatkan transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) and cathepsin. Mekanisme molekuler yang menjelaskan mengenai invaginasi membran dari endositosis SARS-CoV-2 belum sepenuhnya jelas.

Respon Imun pada Infeksi SARS-CoV-2

Respon imun mempunyai peran penting dalam mengontrol dan memulihkan (recovery) infeksi CoV. Respon imun pasien mengarahkan pada imunopatogenesis infeksi CoV, terkait dengan respon imun yang tidak terkontrol. Protein S CoV berikatan dengan ACE2 sel inang, kemudian fusi dengan membran dan melepaskan RNA. Di dalam sitoplasma, RNA virus terlibat dalam signaling yang kompleks menghasilkan aktivasi faktor transkripsi NK-kB dan interferon regulatory factor 3 (IRF3) dan produksi interferon type 1 (IFN alfa atau beta) serta sitokin proinflamasi. Innate immunity sangat diperlukan dalam proses eliminasi virus yang

masuk ke dalam tubuh inang. Jika sistem imun ini gagal merespon maka akan menyebabkan imunoptologi pada individu tersebut. COVID-19 menyebabkan respon inflamasi pada saluran pernafasan bawah dan menyebabkan kerusakan paru-paru.

Acute respiratory distress Syndrome (ARDS) merupakan penyebab utama kematian pada COVID-19. Data menunjukkan lebih dari 40% pasien yang dirawat karena COVID-19 yang kritis, mengalami ARDS dan lebih dari 50 % kemudian meninggal karena sindrom tersebut. Mekanisme utama penyebab terjadinya ARDS adalah respon inflamasi sistemik yang tidak terkontrol, yang disebut dengan badai sitokin (cytokine storm). Virus Corona yang menyerang membran mukosa saluran pernafasan dan menginfeksi sel yang lain, memicu rangkaian respon imun dan menyebabkan badai sitokin, yang berkorelasi dengan kondisi klinis pasien. Badai sitokin pada infeksi SARS-CoV meningkatkan sitokin utama (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β). dan kemokin utama (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10). Badai sitokin memicu serangan pada sistem kekebalan tubuh, menyebabkan gangguan pernafasan akut (ARDS) dan kegagalan beberapa organ vital, yang berakhir pada kematian akibat infeksi SARS-CoV-2.

Respon Imun Adaptif terhadap Infeksi SARS-CoV-2

Presentasi antigen menstimulasi sistem imun adaptif, baik humoral maupun seluler, yaitu melalui aktivasi sel Limfosit B dan T yang spesifik terhadap virus tersebut. Profil antibodi yang dihasilkan serupa dengan infeksi virus akut secara umum, yaitu produksi IgM dan IgG. IgM spesifik SARS-CoV akan hilang pada akhir minggu ke 12, sementara IgG mempunyai life time yang lebih panjang dan efek yang lebih kuat. IgG merupakan antibodi utama yang diproduksi untuk memberikan perlindungan sistem imun tubuh terhadap infeksi virus ini. IgG spesifik SARS-CoV utamanya merupakan antibodi yang spesifik pada protein S dan N pada virus. Pada sistem imun seluler ditemukan pasien yang terinfeksi SAR-CoV-2, jumlah CD4⁺ dan CD8⁺ dalam darah perifer mengalami penurunan yang signifikan. Penurunan sel limfosit tersebut menyebabkan kemampuan tubuh untuk mengeliminasi sel yang menjadi reservoir infeksi menjadi sangat lemah. SARS-CoV akan bertahan di dalam sel, bereplikasi dan menginfeksi sel atau jaringan tubuh yang lebih luas.

Kemampuan Virus Corona Menghindar dari Sistem Imun

SARS-CoV dan MERS-CoV mempunyai beberapa strategi untuk menghindari dari respon imun agar tetap dapat bertahan dan bereplikasi di dalam sel inang. Sel inang dapat mengenali pola protein spesifik dari virus dan mengaktifkan respon imun untuk mengeliminasi virus dari tubuh. SARS-CoV dan MERS-CoV dapat menghasilkan vesikel membran ganda agar sel inang tidak bisa mengenali double strand RNA virus tersebut. Tubuh inang mempunyai sitokin yang berfungsi sebagai proteksi alami dari infeksi virus SARS-CoV dan MERS-CoV, yaitu IFN alfa dan beta (IFN type I). Data uji pre klinis menunjukkan adanya penghamabatan jalur sintesis IFN type I pada hewan yang terinfeksi virus ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Yan Y, 2020, The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the Status, Military Medical Research, 7(11):1-10.
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S, 2020, Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19, Journal of Pharmaceutical Analysis, 10: 102-108.
- Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, M D, Ren L, Guo L, Guo R, Chen T, Hu J, Xiang Z, Mu Z, Chen X, Chen J, Hu K, Jin Q, Wang J, Qian Z, 2020, Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV, Nature Communications, 11(1620): 1-12. doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9. www.nature.com/naturecommunications.
- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Basshir N, Siddique R, 2020, COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human Coronaviruses, Journal of Advanced Research 24:91–98.
- Wu D, Wu T, Yang Z, 2020, The SARS-CoV-2 outbreak: What we know, International Journal of Infectious Diseases, 94:44–48.

Epidemiologi Covid-19 di Indonesia

A. Pendahuluan

Epidemi wabah coronavirus (Covid-19) terjadi pertama di Tiongkok pada akhir tahun 2019, berkembang menjadi pandemi dan hampir seluruh dunia melaporkan kasusnya di setiap negaranya masing-masing. Wabah Covid-19 awalnya timbul dari Wuhan, Hubai, Cina dan kasus yang hampir sama dari propinsi lain di Cina. Kasus tersebut awalnya sebagai kasus pneumonia yang disebabkan oleh pathogen yang belum diketahui. Komite Internasional Taksonomi Virus di Cina mengumpulkan berbagai sampel dari beberapa wilayah, berbagai sampel tersebut terdeteksi sebagai pathogen penyebab pneumonia sebagai corona virus yang dinamai SARS COV-2 (Huang, C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, 2020). Selanjutnya pada tanggal 30 Januari 2020 WHO menetapkan sebagai *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) dan pada tanggal 11 Februari 2020 menamai pathogen tersebut dengan Covid-19 (WHO, 2020). Sejak muncul di Wuhan, China, pada akhir 2019, virus corona kini telah menyebar lebih dari 213 negara dengan jumlah pasien mencapai 2.724.809 orang dengan kematian mencapai 187.847 orang. Penyebaran kasus Covid-19 begitu cepat, khususnya di negara awal kasus ini muncul. Dilaporkan oleh Komisi Kesehatan Nasional RRC hingga februari 2020 telah ada 80.000 kasus dengan kematian lebih dari 2000 jiwa (Center HEROPHEC, 2020).

Indonesia pertama kali mengumumkan adanya kasus Covid-19 melalui pernyataan resmi oleh presiden pada hari Senin 3/3/2020. Dalam pernyataannya ada dua orang (ibu 64 tahun dan putrinya 31 tahun). WNI itu sempat kontak dengan warga negara Jepang yang terjangkit virus corona saat berada di Indonesia. (Ihsanuddin, 2020). Sampai tanggal 24 April 2020 total kasus Covid-19 di Indonesia mencapai 8.211 kasus. Dari jumlah tersebut, 1.002 orang di antaranya telah dinyatakan sembuh, 689 orang meninggal dunia, dan sisanya masih menjalani perawatan. Sebanyak 39.943 orang yang telah diperiksa sehingga rasionya meningkat menjadi

173 orang/satu juta orang. (Achmad Yurianto, 2020). Pemerintah Indonesia melaporkan sampai dengan 22 Mei 2020 kasus terkonfirmasi sebanyak 21.430 orang, dalam perawatan 14.413 orang (69,3%) dari terkonfirmasi, 5.057 orang sembuh (24,32%) dari terkonfirmasi dan 1.326 orang meninggal (6,4%) dari terkonfirmasi (Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19, 2020).

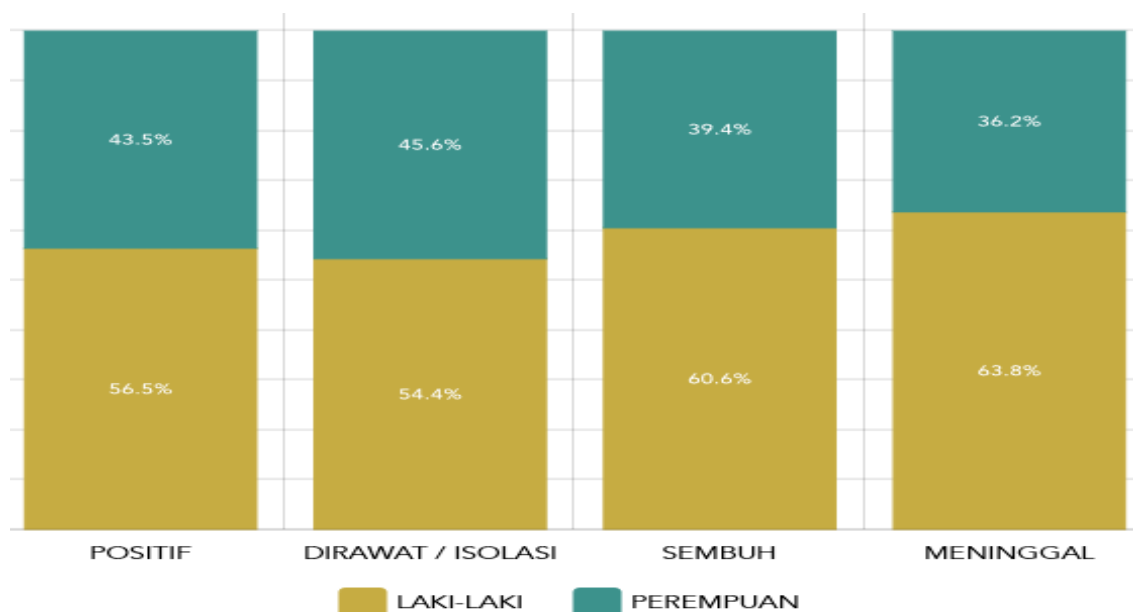
B. Gambaran Epidemiologi

Berikut ini dipaparkan gambaran epidemiologi Covid-19 meliputi gambaran host/orang (karakteristik penderita), agent (bibit penyakit), gambaran tempat (sebaran tiap propinsi) dan gambaran waktu (angka kejadian per hari).

1. Gambaran Penderita Covid-19

Karakteristik penderita dari hasil identifikasi sumber sekunder (2 Maret sampai 22 Mei 2020) melalui situs resmi Pemerintah Indonesia, oleh Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19, digambarkan sebagai berikut :

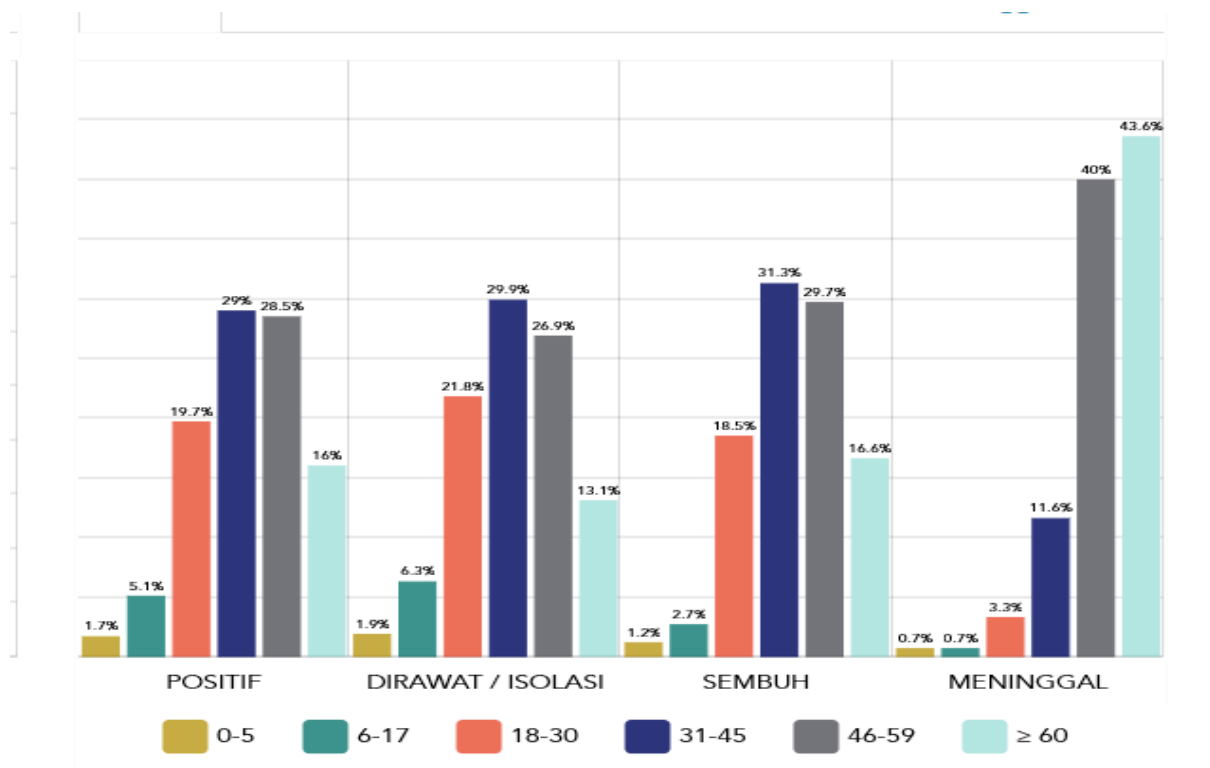
a. Gambaran Jenis Kelamin Penderita Covid-19



Grafik.1 Gambaran Penderita Covid-19 (Positif, Dirawat, Sembuh dan Meninggal) berdasarkan Jenis Kelamin (Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19, 2020)

Grafik.1 di atas menggambarkan sebagian besar pasien Covid-19 berjenis kelamin laki-laki (56,5%). Tingginya kasus Covid-19 pada laki-laki salah satunya karena mobilitas laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan terutama pada saat harus keluar untuk bekerja. Selain aspek mobilitas dalam bekerja, secara biologis laki-laki lebih rentan terhadap virus, hal ini sebagaimana laporan dari *Morbidity and Mortality Weekly Report* CDC, yang menemukan prevalensi yang lebih tinggi mengalami Covid-19 pada laki-laki di setiap kelompok umur anak-anak, termasuk bayi baru lahir dan bayi. Studi menyebutkan lebih dari 2.500 anak-anak - berusia 0 hingga 18 - dengan Covid-19, sekitar 57% adalah laki-laki, menunjukkan bahwa faktor biologis membuat laki-laki lebih rentan terhadap virus. (Anonim, 2020b).

b. Gambaran Umur Pasien Covid-19



Grafik.2. Gambaran Pasien Covid-19 (positif, dirawat, sembuh dan meninggal) berdasarkan umur (Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19, 2020)

Grafik. 2 memberikan gambaran kasus Covid-19 sebagian besar kematian akibat Covid-19 terjadi terutama pada orang tua. Hal ini dikarenakan pada usia lanjut sistem

kekebalan tubuh lemah yang memungkinkan perkembangan infeksi virus yang lebih cepat. Hal ini sebagaimana terjadi di Amerika yang disampaikan oleh Lisa Maragakis, M.D., M.P.H selaku Senior Director of Infection Prevention di John Hopkins Medicine University mengatakan bahwa 8 dari 10 kematian akibat Covid-19 di AS adalah pada pasien berusia di atas 65 tahun. Hal itu disebabkan oleh beberapa hal antara lain: (Sri Anindiati Nursastri, 2020)

- a. Orang berusia lanjut memiliki masalah kesehatan jangka panjang sehingga lebih berisiko ketika terkena virus
- b. Daya tahan tubuh seseorang berkurang ketika menginjak usia senja, sehingga sulit melawan infeksi
- c. Lapisan pada paru kurang elastis pada masa tua, sehingga penyakit seperti Covid-19 cukup mematikan
- d. Inflamasi pada orang usia senja bisa lebih membahayakan, dan menyebabkan kerusakan organ.

2. Gambaran Agent

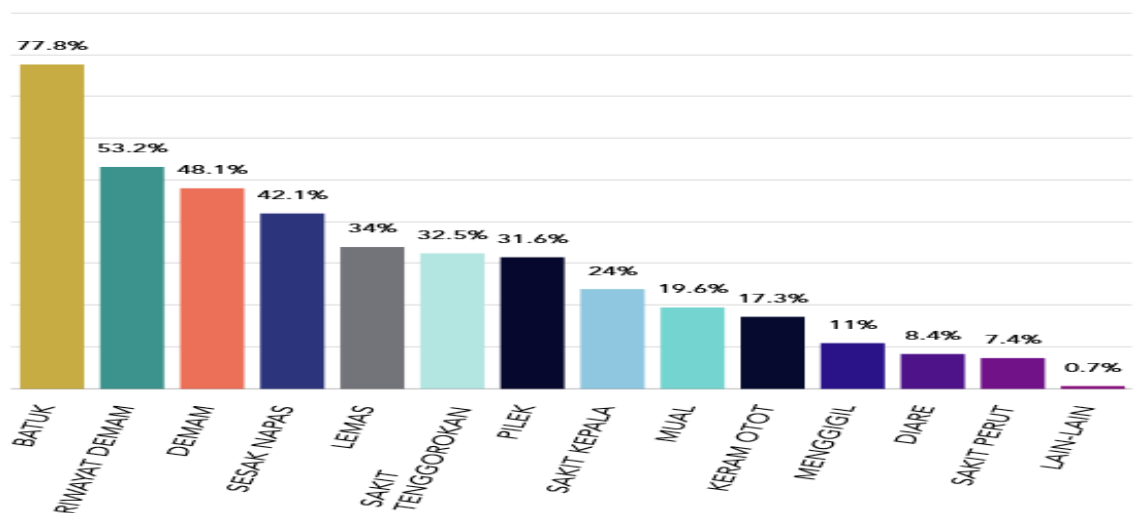
Virus corona dapat menyebabkan infeksi pada beberapa hewan seperti harimau, kucing, anjing, dan pada manusia terutama menginfeksi system pernafasan seperti Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) dan Middle East Respiratory Syndrome (MERS). Sebagian besar pasien memiliki gejala ringan dan prognosis yang baik. Sejauh ini, beberapa pasien dengan Covid-19 telah berkembang menjadi pneumonia berat, edema paru, ARDS, atau kegagalan beberapa organ vital serta kematian (Yin Y, 2018), (Drosten C, Günther S, Preiser W, 2003).

Perkiraan empiris dari interval serial waktu dari awal penyakit dalam kasus pertama (*a primary case*) ke penyakit pada kasus berikutnya (*a secondary case*) diperlukan untuk memahami pergantian generasi kasus dan penularan penyakit. Beberapa riset

epidemiologi menggunakan data pelacakan kontak dari kasus yang dilaporkan di Propinsi Hubei di awal epidemi memperkirakan interval serial rata-rata pada 7,5 hari (Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, 2020), sejalan dengan infeksi untuk Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) dengan rata-rata interval 8,4 hari (Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, Robins JM, Ma S, James L, 2003). Riset epidemiologi terbaru tentang Covid-19 menyimpulkan perkiraan interval serial median COVID-19 pada 4.0 hari, lebih pendek dari periode inkubasi, hal ini menunjukkan bahwa siklus penularan yang cepat dan isolasi kasus merupakan hal yang sangat urgen (Nishiura, Linton and Akhmetzhanov, 2020).

Hasil identifikasi gejala klinis dan penyakit penyerta penderita Covid-19 sumber sekunder (2 Maret 2020-22 Mei 2020) melalui situs resmi pemerintah Indonesia, oleh Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19, digambarkan sebagai berikut :

a. Gambaran Gejala Klinis Penderita Covid-19

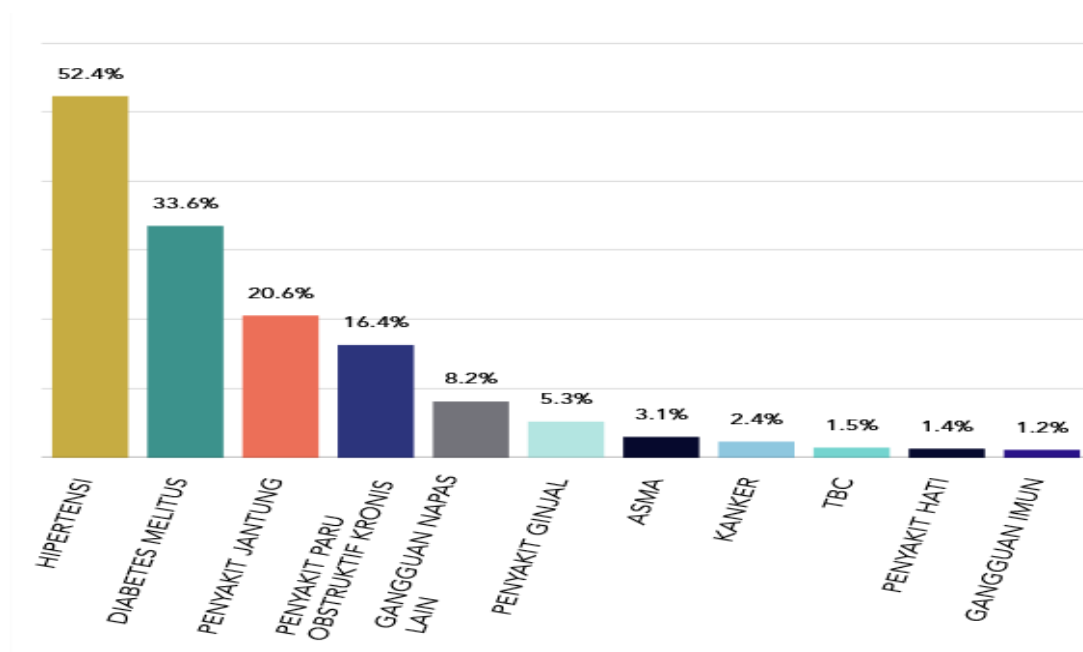


Grafik.3 Gambaran Gejala Klinis Penderita Covid-19 (Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19, 2020)

Grafik. 3 memberikan gambaran gejala klinis penderita Covid-19 sebagian besar mengalami batuk (77,8%), riwayat demam (53,2%). Sejalan dengan beberapa riset sebelumnya yang menyimpulkan beberapa gejala klinis covid-19 antara lain demam, batuk, kelelahan, pneumonia, sakit kepala, diare, hemoptisis, dan dispnea (Adhikari *et al.*, 2020). Hal senada

disampaikan dari hasil penelitian Huang *et al* bahwa gejala klinis Covid-19 antara lain: antara lain: demam, beberapa kasus mengalami kesulitan bernapas, dan hasil rontgen menunjukkan infiltrat pneumonia luas di kedua paru. Menurut hasil penyelidikan epidemiologi awal, sebagian besar Pedoman Kesiapsiagaan Menghadapi Coronavirus Disease (COVID-19) berdasarkan kejadian MERS dan SARS sebelumnya, sehingga penularan Covid-19 penularannya sama seperti MERS dan SARS. Penularan manusia ke manusia terjadi melalui droplet, kontak dan benda yang terkontaminasi. (Huang, C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, 2020)

b. Gambaran Penyakit Penyerta Penderita Covid-19



Grafik.4 Gambaran Penyakit Penyerta Penderita Covid-19 (Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19, 2020)

Grafik.4 menggambarkan penyakit penyerta penderita Covid-19 dengan prosentase tertinggi memiliki risiko penyakit hipertensi (52,4%). Hasil riset menyimpulkan pasien Covid-19 dengan riwayat hipertensi memiliki jumlah limfosit yang secara signifikan lebih rendah. Sehingga lansia dan komorbiditas seperti hipertensi dapat bersama-sama merupakan faktor risiko prognosis buruk pada pasien dengan Covid-19 (Zhou, Zhu and Xu, 2020). Penyakit penyerta terbanyak selanjutnya pada penderita Covid-19 adalah diabetes. Hal ini menunjukkan seseorang yang menderita diabetes memiliki risiko tinggi terkena Covid-19. Baik diabetes tipe

1 atau tipe 2 dapat menimbulkan peningkatan gula dalam darah. Gula darah yang tinggi bisa memperburuk penyakit yang ada, termasuk Covid-19. Hal ini karena tingginya gula darah berpengaruh terhadap kemampuan virus untuk menginfeksi seseorang. Diabetes juga meningkatkan risiko inflamasi dan memperburuk daya tahan tubuh.(Sri Anindiati Nursastri, 2020). Hal senada disimpulkan dari penelitian Weina Guo *et al* yang menemukan bahwa 24 pasien Covid-19 tanpa komorbiditas lain tetapi dengan diabetes berisiko lebih tinggi terhadap pneumonia berat, pelepasan enzim yang berhubungan dengan cedera jaringan, respon inflamasi dan disregulasi metabolisme glukosa. Selain itu, kadar serum biomarker terkait peradangan seperti IL-6, protein C-reaktif, serum ferritin dan indeks koagulasi, D-dimer, secara signifikan lebih tinggi ($P < 0,01$) pada pasien diabetes dibandingkan dengan mereka yang tidak diabetes. Hal ini menunjukkan bahwa pasien dengan diabetes lebih rentan terhadap inflamasi yang pada akhirnya mengarah pada risiko Covid-19 yang lebih cepat(Guo *et al.*, 2020).

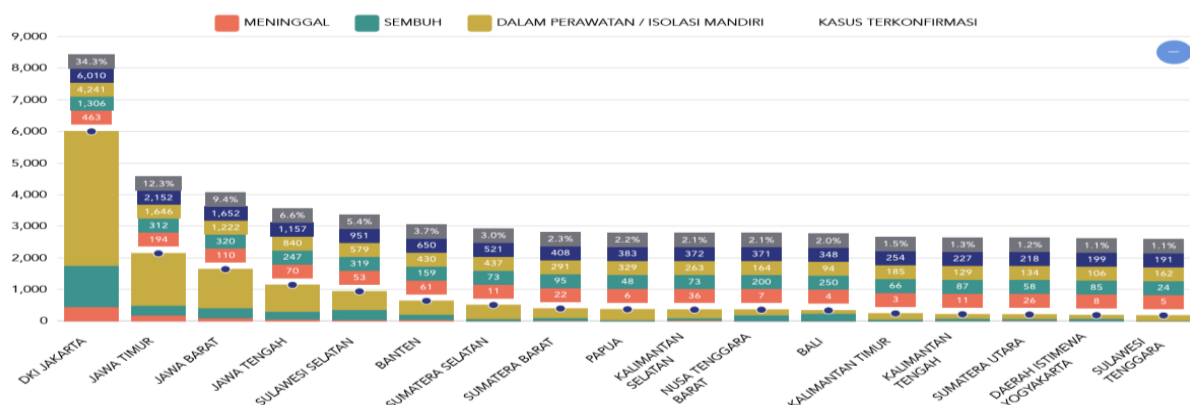
Riwayat penyakit paru walaupun bukan penyakit penyerta yang paling banyak di derita penyakit Covid-19, namun penyakit Covid-19 paling banyak menginfeksi paru dan saluran pernapasan, organ-organ ini bekerja sama untuk mengantarkan oksigen pada seluruh tubuh. PPOK adalah kondisi paru-paru yang menyebabkan kesulitan bernapas, termasuk emfisema. Penyakit ini ditandai oleh rusaknya kantung udara di paru-paru dan bronkitis kronis yang merupakan kondisi jangka panjang yang memicu peradangan saluran udara paru-paru. Orang dengan PPOK lebih mungkin untuk terinfeksi virus corona karena lapisan epitel mereka rusak sehingga lebih memungkinkan virus untuk masuk ke dalam tubuh. Seseorang yang memiliki penyakit paru akut seperti Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), asma, fibrosis dan penyakit paru lainnya, kemungkinan besar akan menjadi lebih parah ketika terinfeksi Covid-19. Ketika paru terkena infeksi, jantung harus bekerja lebih keras agar tugas tersebut tetap berjalan. The American Heart Association menyebutkan bahwa penyakit yang mirip dengan Covid-19 menimbulkan risiko serangan jantung akibat plak atau sumbatan pada pembuluh

darah. Penelitian menyebutkan bahwa sumbatan bisa menutupi pembuluh darah secara utuh ketika tubuh terinfeksi virus seperti corona (Sri Anindiati Nursastri, 2020).

3. Gambaran Tempat dan Waktu Sebaran Covid-19

Gambaran penderita Covid-19 tiap propinsi mulai dari kasus meninggal, sembuh, isolasi mandiri, tiap propinsi berdasarkan sumber data sekunder melalui situs resmi pemerintah Indonesia, oleh Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19, digambarkan sebagai berikut :

a. Sebaran Kasus Tiap Propinsi



Grafik.5 Gambaran Penderita Covid-19 tiap propinsi (Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19, 2020)

Grafik.5 menunjukkan kasus terbesar kematian karena Covid-19 tiap propinsi menunjukkan lima propinsi terbesar dimulai dari DKI Jakarta, Jawa Timur, Jawa Tengah, Jawa Barat dan Sulawesi Selatan. Propinsi DKI Jakarta dan Jawa Timur merupakan dua propinsi dengan kejadian Covid-19 terbesar. Hal ini dikarenakan DKI Jakarta dan Jawa Timur merupakan pintu gerbang masuk negara yang cukup besar, mobilitas penduduknya sangat tinggi dan kemungkinan terjadi kontak kasus positif cukup besar. Selain itu terungkapnya banyak pasien positif corona di wilayah DKI Jakarta karena Dinas Kesehatan (Dinkes) DKI Jakarta sangat aktif melakukan *contact tracing* (pelacakan kontak). *Contact tracing* merupakan identifikasi terhadap orang-orang yang melakukan kontak dengan pasien positif Covid-19 yang

bertujuan untuk pencegahan penyebaran infeksi ke kerumunan besar atau komunitas melalui pemutusan rantai transmisi.(Yurianto, 2020).

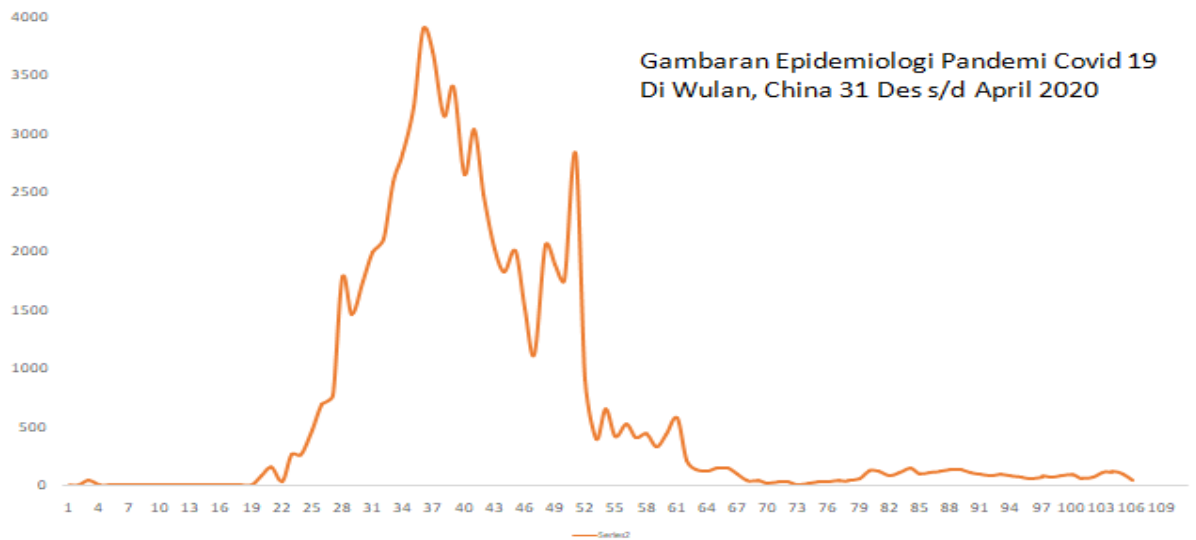
Contact tracing merupakan sarana utama untuk mengendalikan penyebaran penyakit menular seperti Covid-19, STDs, Ebola dan tuberkulosis. Ini adalah konsep yang digunakan mendeteksi jumlah orang yang terinfeksi setelah melakukan kontak dekat dengan kasus positif penyakit.

Contoh untuk kasus Covid-19, pandemi yang telah menginfeksi ratusan ribu orang di seluruh dunia ini bersifat menular. Penularan virus bisa melalui droplet (percikan partikel liur dari batuk, bersin atau saat berbicara), sehingga kontak dekat dengan orang yang terinfeksi virus memungkinkan penyebaran. Yang dekat dengan orang terinfeksi inilah yang berpotensi menyebarkan lagi virus saat berada di kerumunan. Sebab tak jarang di antara mereka bahkan tak menyadari telah membawa virus di tubuhnya. Karena itu, penting melakukan penelusuran kontak dan mengendalikan pergerakan orang yang sudah berpotensi tertular tadi. Konsep *Contact tracing* dimaksudkan untuk memberikan respons cepat ke orang yang baru atau diduga terinfeksi dan mengawasi mereka dengan cermat. Langkah ini bagian dari pencegahan penyebaran virus lebih lanjut. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), pelacakan kontak dilakukan melalui tiga langkah. Pertama, melakukan identifikasi kontak. Di sini, orang yang terinfeksi diminta untuk merunut kegiatannya sejak timbulnya gejala penyakit dan jumlah orang yang telah mereka kunjungi atau kontak. Misalnya, keluarga, teman, kerabat, kolega atau petugas kesehatan. Kedua, mendaftar kontak. Dalam proses ini, siapapun yang telah melakukan kontak langsung dengan pasien positif akan didata. Individu yang terinfeksi juga diberikan informasi mengapa perlu melakukan karantina mandiri pada tahap awal ini. Perlu diberitahukan bahwa karantina mandiri penting dilakukan untuk menghentikan penyebaran infeksi ke tingkat masyarakat. Ketiga, tindak lanjut kontak. Di sini, tindak lanjut rutin dilakukan ke seluruh orang

yang sudah didaftar. pemantauan gejala pun dilakukan rutin dan berkala. Mereka juga diminta melakukan karantina mandiri untuk pencegahan penyakit. (Anonim, 2020a)

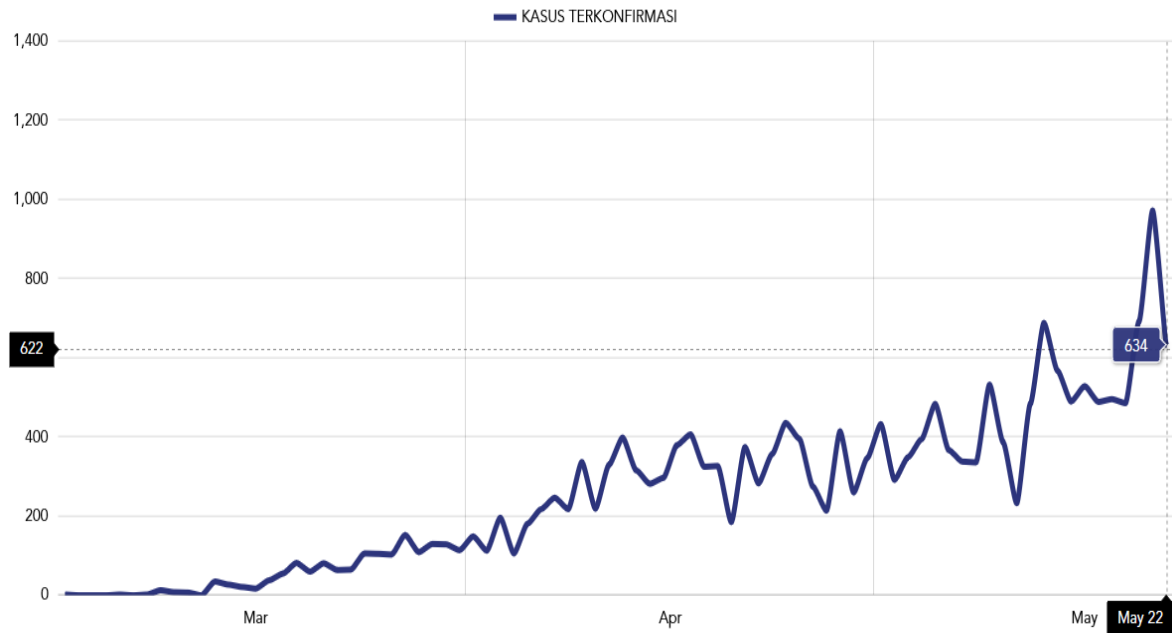
b. Sebaran Kasus Tiap Bulan

Analisis epidemiologi sebaran kasus Covid-19, dari pandemi di Wuhan dan di Indonesia diuraikan sebagai berikut :



Grafik. 6 Gambaran kejadian Covid-19 di Wuhan (WHO, 2020)

Grafik.6 di atas menunjukkan kasus Covid-19 di Wuhan yang dapat dianalisis epidemiologi bahwa Kejadian Luar Biasa (KLB) di Wulan terjadi sejak tanggal 31 Des s/d 3 Januari 2020, yang diduga karena adanya kontak melalui makanan. Kasus puncak berlangsung 24 hari dari tanggal 28 Januari sampai dengan 20 Februari 2020, dan masa surveilen minimal kurang lebih selama 55 hari. Selanjutnya analisis epidemiologi Covid-19 di Indonesia berdasarkan sumber data sekunder melalui situs resmi Pemerintah Indonesia, oleh Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19 mulai bulan Maret sampai dengan Mei, digambarkan sebagai berikut :



Grafik. 7. Gambaran Kejadian Covid-19 di Indonesia (2 Maret 2020-22 Mei 2020)(Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19, 2020)

Grafik.7 di atas menunjukkan analisis epidemiologi Covid-19 di Indonesia dapat diidentifikasi bahwa Kejadian Luar Biasa (KLB) di Indonesia terjadi sejak tanggal 2 Maret dengan adanya dua kasus terkonfirmasi sampai dengan 11 Maret 2020 dengan adanya satu kematian karena kasus Covid-19. Berdasarkan grafik yang ada, mengadopsi dari kejadian di Wuhan, Cina kasus puncak berlangsung kurang lebih 24 hari dari tanggal 13 Mei sampai dengan 7 Juni 2020. Masa surveilen kemungkinan terjadi minimal 3 x 14 hari yaitu dari tanggal 7 Juni 2020 sampai dengan 20 Juli 2020 atau periode berakhir epidemiologi Covid 19. Perkiraan analisis ini tentunya berkaitan dengan kebijakan pemerintah serta kepatuhan masyarakat mentaati semua prosedur pencegahan Covid-19.

Berdasarkan kurva epidemiologi tergambar kombinasi antara *Commond Course* dengan *Propagative Course* yaitu penularannya kombinasi antara sumber dari orang ke orang dengan sumber dari benda yang terkontaminasi virus. Tindakan ekstensif untuk mengurangi penularan Covid-19 dari orang ke orang diperlukan untuk mengendalikan wabah saat ini. Perhatian khusus dan upaya untuk melindungi atau mengurangi penularan harus diterapkan di populasi

yang rentan termasuk anak-anak, penyedia layanan kesehatan, dan orang tua. Analisis epidemiologi terhadap kurva epidemiologi dengan masa surveilans yang lama, salah satunya karena ketidakpastian kebijakan pemerintah serta partisipasi masyarakat dalam upaya pencegahan dan penyebaran Covid-19. Grafik .7 terlihat mulai 9 April sampai dengan 11 Mei 2020, fluktuasi kasus cenderung stabil dan bahkan turun. Hal ini dikarenakan beberapa kebijakan seperti Pembatasan Wilayah Berskala Besar (PSBB) di beberapa propinsi, imbauan belajar dan bekerja di rumah sebagai bagian dari langkah social distancing, *lockdown* serta adanya imbauan/peraturan agar fasilitas publik harus menyediakan dekontaminasi reagen untuk membersihkan tangan sebelum beraktifitas. Namun berdasarkan grafik yang ada justru meningkat lagi mulai 12 Mei 2020. Hal ini tentu ada kaitannya dengan beberapa kebijakan pemerintah, salah satunya tentang peraturan larangan mudik lebaran bagi Pejabat Aparatur Negara serta masyarakat umum, namun mulai pertengahan bulan Mei, muncul kebijakan baru adanya pembukaan kembali sarana transportasi. Hal ini tentunya ini tentu berdampak pada mobilitas penduduk, dan terbukti terjadi banyak kerumunan di beberapa tempat umum seperti Mall, Pasar, Bandara dan tempat-tempat umum lain-lain

C. Definisi Kasus Surveilans Epidemiologi

Definisi kasus sangat diperlukan untuk kegiatan surveilans epidemiologi Covid-19, WHO menerbitkan pedoman kasus untuk kegiatan surveilans sebagai berikut (Covid- and States, 2020):

1. *Suspect case*

- a. Seorang pasien dengan penyakit pernapasan akut (demam dan setidaknya satu tanda / gejala penyakit pernapasan, misalnya, batuk, sesak napas), DAN riwayat perjalanan ke atau tempat tinggal di lokasi yang melaporkan transmisi komunitas penyakit COVID-19 selama 14 hari sebelum timbulnya gejala; atau

- b. Seorang pasien dengan penyakit pernapasan akut DAN yang telah melakukan kontak dengan kasus COVID-19 yang dikonfirmasi atau kemungkinan (lihat definisi kontak) dalam 14 hari terakhir sebelum timbulnya gejala; atau
- c. Seorang pasien dengan penyakit pernapasan akut yang parah (demam dan setidaknya satu tanda / gejala penyakit pernapasan, misalnya, batuk, sesak napas; DAN memerlukan rawat inap) DAN tanpa adanya diagnosis alternatif yang sepenuhnya menjelaskan presentasi klinis.

2. *Probable Case*

- a. Suspect case yang pengujiannya untuk virus COVID-19 tidak meyakinkan. atau
- b. Suspect case yang pengujiannya tidak dapat dilakukan karena alasan apa pun.

3. *Confirmed Case*

Seseorang dengan konfirmasi laboratorium infeksi COVID-19, terlepas dari tanda dan gejala klinis.

4. *Contact*

Kontak adalah seseorang yang mengalami salah satu dari paparan berikut selama 2 hari sebelum dan 14 hari setelah onset gejala kemungkinan atau kasus dikonfirmasi:

- a. Kontak tatap muka dengan *Probable Case* atau *Confirmed Case* dalam jarak 1 meter dan lebih dari 15 menit;
- b. Kontak fisik langsung dengan *Probable Case* atau *Confirmed Case*;
- c. Perawatan langsung untuk pasien *Probable Case* atau *Confirmed Case* tanpa menggunakan pelindung diri (APD) yang tepat;

d. Situasi lain seperti yang ditunjukkan oleh penilaian risiko lokal.

Catatan: untuk *Confirmed Case* tanpa gejala, periode kontak diukur 2 hari sebelum hingga 14 hari setelah tanggal di mana sampel diambil yang mengarah ke konfirmasi.

Daftar Pustaka

- Achmad Yurianto (2020) 'Update Corona di Indonesia 24 April: 8.211 Positif, 689 Meninggal, 1.002 Sembuh', *KumparanNEW*. Available at: <https://www.msn.com>.
- Adhikari, S. P. *et al.* (2020) 'Epidemiology , causes , clinical manifestation and diagnosis , prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period : a scoping review', pp. 1–12.
- Anonim (2020a) 'Arti Contact Tracing dan Efektivitas Melacak Sebaran Covid-19', *CNN, Indonesia*. Available at: <https://www.cnnindonesia.com>.
- Anonim (2020b) 'Studi: Faktor Biologis Buat Pria Lebih Rentan Kena Corona', *CNN, Indonesia*. Available at: <https://www.cnnindonesia.com/gaya-hidup/20200414072802-255-493251/studi-faktor-biologis-buat-pria-lebih-rentan-kena-corona>.
- Center HEROPHEC (2020) *Latest Development in Epidemic Control*. Available at: <http://www.nhc.gov.cn>.
- Covid-, W. H. O. and States, M. (2020) 'Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus', (March), pp. 1–4.
- Drosten C, Günther S, Preiser W, *et al.* (2003) 'Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome.', *N Engl J Med*, 348, pp. 1967–76.
- Gugus Tugas Percepatan Penanganan Covid-19 (2020) *Peta Sebaran Covid-19*. Available at: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>.
- Guo, W. *et al.* (2020) 'Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of', (March), pp. 1–9. doi: 10.1002/dmrr.3319.
- Huang, C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, H. Y. *et al* (2020) 'Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China', *The Lancet*, 395(10223), pp. 497–506.
- Ihsanuddin (2020) 'Dua Orang di Indonesia Diduga Tertular Virus Corona dari Warga Jepang', *Kompas*. Available at: <https://nasional.kompas.com/read/2020/03/02/11502901/dua-orang-di-indonesia-diduga-tertular-virus-corona-dari-warga-jepang>. .
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, *et al.* (2020) 'Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia.', *N Engl J Med*.
- Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, Robins JM, Ma S, James L, *et al.* (2003) 'Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome.', *Science* 2003;300 (5627):1966–70., 300(5627), pp. 1966–70.
- Nishiura, H., Linton, N. M. and Akhmetzhanov, A. R. (2020) 'Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections', *International Journal of Infectious Diseases*. International Society for Infectious Diseases, 93, pp. 284–286. doi:

10.1016/j.ijid.2020.02.060.

Sri Anindiati Nursastri (2020) “Faktor Risiko Covid-19, dari Usia sampai Penyakit Bawaan”, *Kompas*. Available at: <https://www.kompas.com/sains/read/2020/04/13/200200423/faktor-risiko-covid-19-dari-usia-sampai-penyakit-bawaan>. .

WHO (2020) *Coronavirus Disease (Covid-19) Outbreak*. Available at: <http://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2020>.

Yin Y, W. R. (2018) ‘MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. .’, *Respirology*, 23, pp. 130–37.

Yurianto (2020) ‘Kenapa Pasien Positif Corona Terbanyak di Jakarta? Ini Penjelasannya...’, *Warta Ekonomi*. Available at: <https://www.wartaekonomi.co.id>.

Zhou, X., Zhu, J. and Xu, T. (2020) ‘Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with hypertension on renin – angiotensin system inhibitors’, *Clinical and Experimental Hypertension*. Taylor & Francis, 00(00), pp. 1–5. doi: 10.1080/10641963.2020.1764018.

COVID-19 dari perspektif ekonomi kesehatan di Indonesia

Didik Setiawan

Berdasarkan Keputusan Presiden Republik Indonesia Nomor 12 Tahun 2020, Penyebaran kasus Corona Virus Disease (COVID)-19 secara resmi dinyatakan sebagai bencana nasional sejak 13 April 2020. Hal ini dilakukan oleh pemerintah dengan mempertimbangkan adanya peningkatan jumlah korban, kerugian harta benda, dan semakin luasnya daerah yang mengalami pandemic COVID-19 ini. Secara umum, beban yang ditimbulkan oleh COVID-19 ini, yang mencakup aspek klinik dan ekonomis, dinilai sangat besar.

Jumlah orang yang terinfeksi virus Corona terus meningkat setiap harinya. Bahkan pada akhir bulan Mei 2020, tidak ada tanda yang menunjukkan adanya penurunan jumlah kasus di Indonesia. Peningkatan ini juga diikuti dengan jumlah pasien yang mengalami gejala klinis sehingga memerlukan bantuan kesehatan. Sayangnya, peningkatan jumlah pasien yang membutuhkan perawatan kesehatan tidak diikuti dengan peningkatan kapasitas dari fasilitas kesehatan yang meliputi ruang perawatan, alat kesehatan, obat, SDM, dan alat pelindung diri bagi tenaga kesehatan yang menangani kasus pasien COVID-19 ini. Akibatnya, banyak tenaga kesehatan yang berguguran karena terkena virus Corona ini.

Selain beban klinis yang harus di tanggung oleh pasien dan tenaga kesehatan yang menangani pasien COVID-19, beban ekonomi yang harus di tanggung oleh semua pihak dinilai sangat besar. Dari sisi pemerintah, penetapan status bencana nasional mempunyai konsekwensi yang besar seperti pelimpahan tanggung jawab untuk mengurangi risiko bencana, melindungi masyarakat dari dampak bencana, hingga menjamin pemenuhan hak masyarakat secara adil dan sesuai standar pelayanan minimum menjadi tanggung jawab pemerintah baik pemerintah pusat maupun pemerintah daerah. Hal ini berdampak pada penggunaan APBN maupun APBD yang diwajibkan untuk mengatasi bencana nasional COVID-19 ini.

Sebagai ilustrasi, beban perawatan pasien COVID-19 di rumah sakit sepenuhnya menjadi tanggung jawab pemerintah melalui Badan Penyelenggara Jaminan Sosian Kesehatan (BPJS Kesehatan). BPJS kesehatan akan membayar seluruh biaya pasien yang diisolasi di rumah sakit yang berkisar antara 7,5juta hingga 16,5juta per hari tergantung dari jenis pelayanan yang diperoleh dan juga kelompok pasien yang mempunyai komorbid maupun tidak mempunyai komorbid.

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Widiatmoko, et.al., (2020) mendeskripsikan bahwa beban pemerintah untuk memberikan pelayanan kesehatan di rumah sakit, sejak munculnya pandemic COVID-19 ini hingga pandemic ini diasumsikan selesai, bernilai sekitar Rp.5.000 triliun. Jika pemerintah melakukan pembatasan secara moderat. Beban biaya yang akan di tanggung jika pemerintah melakukan pembatasan secara moderat turun hingga sekitar Rp.500 triliun. Sedangkan jika pembatasan secara ketat dilakukan, beban yang harus ditanggung oleh pemerintah akan turun hingga Rp.146 triliun. Nilai ini masih lebih besar dari anggaran APBN untuk kesehatan dalam setahun yaitu Rp.59,7 triliun pada tahun 2020. Beban ekonomi yang ditimbulkan oleh COVID-19 ini dinilai sangat memberatkan bagi negara Indonesia.

Selain biaya langsung medis yang meliputi biaya perawatan kesehatan di rumah sakit, beban ekonomi lain adalah hilangnya produktivitas dari penduduk Indonesia yang timbul sebagai akibat adanya kecacatan maupun kematian akibat COVID-19. Jika dihitung dengan menggunakan proyeksi perjalanan penyakit di Indonesia, beban hilangnya produktivitas ini bisa mencapai Rp.7.000 triliun jika

pemerintah tidak melakukan pembatasan sama sekali. Beban ini bisa turun hingga sekitar Rp.327 triliun jika pemerintah menerapkan pembatasan ketat hingga kasus yang terjadi di Indonesia minimal.