

COVID-19: Respon imunologis, ketahanan pada permukaan benda dan pilihan terapi klinis



CrossMark

Komang Siska Lestari Sugitha*

ABSTRACT

The massive spread of SARS-CoV-2 infection marks the introduction of the third highly pathogenic corona virus after SARS-CoV and MERS-CoV infections that have caught the world's attention. In Indonesia alone, as of 9 April 2020, 3,512 cases have been confirmed, 282 recovered, and 306 of them died. Covid-19 CFR varies in each country, and CFR increases with age, especially if the patients have comorbid disease. SARS-CoV-2 can be detected in various specimens, such as oropharyngeal, BAL, sputum, faeces, and blood, but not detected in urine. SARS-CoV-2 infects populations of various ages, but severe symptoms are not reported in children. The host immune response is the key in eradicating the virus, as well as playing a role in the uncontrolled inflammatory response or cytokine storm. This may be due to the lack of corona virus-specific

T memory cells in children so that when infected with SARS-CoV-2, the immune and inflammatory response is not as severe as in adults or the elderly. The long-term immune response of COVID-19 is still a big question. There is no specific vaccine and therapy COVID-19 approved by the FDA.

Aim: The literature review this time aims to provide the general features the infection of SARS-CoV-2.

Conclusion: From all of the patients who confirmed Covid-19, most of them were adults and elderly, with an increased risk of mortality in elderly with comorbidities. To reduce false negative diagnostic, specimens should be taken from different sites, such as nasal, throat, faeces, blood, and BAL. Until now, there's no specific therapy and vaccines against SARS-CoV-2 infection.

Keywords: Covid-19, SARS-Cov-2, pandemic era

Cite This Article: Sugitha, K.S.L. 2020. COVID-19: Respon imunologis, ketahanan pada permukaan benda dan pilihan terapi klinis. *Intisari Sains Medis* 11(2): 791-797. DOI: [10.15562/ism.v11i2.746](https://doi.org/10.15562/ism.v11i2.746)

ABSTRAK

Infeksi SARS-CoV-2 yang penyebarannya begitu masif menandai pengenalan virus corona ketiga yang sangat patogen setelah infeksi SARS-CoV dan MERS-CoV yang menyita perhatian dunia. Di Indonesia sendiri, per tanggal 9 April 2020, 3.512 kasus telah terkonfirmasi, 282 sembuh, 306 diantaranya meninggal dunia. CFR COVID-19 bervariasi di setiap negara, dan CFR meningkat seiring bertambahnya usia, terutama bila memiliki penyakit komorbid. SARS-CoV-2 dapat dideteksi di berbagai spesimen, seperti orofaringeal, BAL, sputum, feses, dan darah, tetapi tidak terdeteksi pada urin. SARS-CoV-2 menginfeksi populasi dari berbagai usia, tetapi gejala berat tidak dilaporkan pada anak-anak. Respon imun host merupakan kunci dalam eradikasi virus, sekaligus memegang peranan terjadinya respon inflamasi tidak terkontrol atau badai sitokin. Hal ini mungkin disebabkan oleh sedikitnya sel T memori spesifik virus corona pada

anak-anak sehingga ketika terinfeksi SARS-CoV-2, respon imunitas dan inflamasi yang terjadi tidak separah pada dewasa atau usia lanjut. Respon kekebalan jangka panjang COVID-19 saat ini masih menjadi pertanyaan besar. Belum ada vaksin dan terapi spesifik COVID-19 yang disetujui FDA.

Tujuan: Literatur ini dibuat bertujuan untuk memberikan gambaran umum mengenai infeksi virus SARS-CoV-2.

Simpulan: Dari keseluruhan pasien yang terkonfirmasi Covid-19, sebagian besar adalah pasien dewasa dan usia tua, dengan resiko mortalitas semakin meningkat pada pasien usia tua yang memiliki komorbid. Untuk mengurangi hasil negatif palsu, diagnosis Covid-19 data ditegakkan dengan mengambil spesimen dari berbagai tempat, seperti nasal, faring, feses, darah, dan BAL. Hingga saat ini belum ada terapi dan vaksin spesifik untuk infeksi SARS-CoV-2.

Fakultas Kedokteran Universitas
Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat
Sanglah Denpasar - Bali

*Correspondence to:
Komang Siska Lestari Sugitha,
Fakultas Kedokteran Universitas
Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat
Sanglah Denpasar - Bali
komangsiska@yahoo.com

Kata Kunci: Covid-19, SARS-CoV-2

Cite Pasal Ini: Sugitha, K.S.L. 2020. COVID-19: Respon imunologis, ketahanan pada permukaan benda dan pilihan terapi klinis. *Intisari Sains Medis* 11(2): 791-797. DOI: [10.15562/ism.v11i2.746](https://doi.org/10.15562/ism.v11i2.746)

PENDAHULUAN

Sejak telah lebih dari 100 tahun lalu dunia menghadapi pandemi influenza 1918, kini dunia kembali dihadapkan dengan pandemi virus baru, yaitu

SARS-CoV-2. Munculnya SARS-CoV-2, setelah infeksi SARS-CoV pada tahun 2002, dan MERS-CoV pada tahun 2012, menandai pengenalan virus

Diterima: 16-04-2020
Disetujui: 10-07-2020
Diterbitkan: 01-08-2020

corona baru yang sangat patogen yang menyebar demikian cepat di abad ke dua puluh satu.¹⁻⁴

Berdasarkan data WHO, hingga 9 April 2020, 1.436.198 kasus telah terkonfirmasi COVID-19 secara global, 85.522 diantaranya meninggal. Di Indonesia sendiri telah tercatat 3.512 kasus terkonfirmasi, 282 sembuh, 306 meninggal, sehingga CFR diperkirakan sekitar 8,7%.^{2,3}

SARS-CoV-2 telah terbukti menular dari manusia ke manusia melalui droplet dan kontak dekat. Beberapa studi menyatakan penyakit ini memiliki R_0 (*Reproductive numbers*) >2 (2,2-2,6), yang berarti diperkirakan virus dapat menyebar dari satu orang ke 2,2 orang lainnya. Angka ini sangat tinggi bila dibandingkan dengan R_0 SARS-CoV dan MERS-CoV <1 . Dengan R_0 yang tinggi, SARS-CoV-2 menyebar dengan cepat ke seluruh benua, dan memaksa penduduk dunia untuk hidup bersama virus ini mungkin untuk waktu yang tidak sebentar.^{1,4}

Estimasi *case fatality rate* (CFR) sangat penting dalam pandemi global COVID-19. Bagi klinisi, hal ini penting untuk menentukan triase dan mengambil keputusan diagnostik, terutama dalam konteks perawatan tanpa akses uji laboratorium atau ketika kapasitas fasilitas kesehatan telah melewati batas.^{5,6}

Hingga April 2020, data mengalir dari berbagai negara. Per tanggal 2 April 2020, dari 33.718 kasus terkonfirmasi, 2.921 diantaranya telah meninggal sehingga didapatkan CFR 9% di Inggris. Berbeda halnya dengan di Italia yang didapatkan CFR hampir 12%, dan di Jerman hanya 1%. Di Indonesia sendiri, hingga tanggal 8 April 2020, dari 2.956 kasus terkonfirmasi, 240 diantaranya meninggal dunia sehingga estimasi CFR sekitar 8%. CFR akan semakin besar seiring dengan bertambahnya usia. Tidak ada laporan kematian pada pasien yang berusia dibawah 9 tahun.^{2,4-6}

Dari uraian tersebut di atas, CFR COVID-19 belum dapat diestimasi secara pasti. Salah satu pertanyaan besar hingga saat ini adalah jumlah penderita dengan gejala ringan atau karier yang tidak terdiagnosis. Apabila banyak, maka CFR yang sesungguhnya akan jauh lebih rendah daripada perkiraan. Angka tersebut akan lebih jelas seandainya suatu hari nanti terdapat alat untuk mendeteksi antibodi di masa lampau sehingga kasus-kasus yang sebelumnya tidak terdeteksi dapat dihitung.⁵

Deteksi COVID-19 pada Berbagai Spesimen

Wenling *et al.* melakukan pengambilan berbagai spesimen pada 205 pasien COVID-19.⁷ Dari penelitian tersebut didapatkan bahwa hasil positif terutama didapatkan pada spesimen saluran nafas bawah, dan tidak ditemukan virus pada sampel urin.^{4,7} Yang menarik adalah virus hidup terdeteksi

pada feses, sehingga penularan SARS-CoV-2 mungkin saja dapat menular melalui rute fecal. Virus yang terdeteksi pada darah mengindikasikan bahwa virus dapat menimbulkan reaksi sistemik. Pengambilan spesimen dari berbagai lokasi dapat digunakan sebagai metode diagnosis untuk mengurangi resiko hasil negatif palsu.⁷

Pemeriksaan Lab

Sebagian besar pasien COVID -19 memiliki hasil laboratorium sebagai berikut: kadar WBC normal atau menurun dan limfositopenia. Pada pasien dengan sakit berat ditemukan peningkatan kadar neutrophil, D-Dimer, BUN/SC, dan kadar limfosit tetap menurun. Data menunjukkan bahwa pasien yang dirawat di ICU memiliki kadar IL-2, IL-7, IL-10, *granulocyte colony-stimulating factor* (GCSF), MCP-1, TNF- α , *macrophage inflammatory protein 1- α* (MIP-1 α) lebih tinggi dibandingkan pasien non ICU.⁴ Seluruh pasien COVID-19 yang mengalami gejala berat disarankan untuk dilakukan pemeriksaan faktor-faktor yang berkaitan dengan hiperinflamasi, seperti peningkatan serum ferritin, penurunan kadar platelet, pemeriksaan LED, CRP, dan procalcitonin.⁸

Gambaran Radiologis

Gambaran radiologis (CT-scan) pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 beragam dan berkembang secara cepat. Gambaran yang paling umum didapatkan adalah *ground glass appearance* (GGO) dan bercak konsolidasi yang terutama ditemukan pada zona paru bagian dalam dan luar. Garis fibrosa dapat ditemukan saat kondisi telah membaik. Sebuah studi menyatakan terdapat 4 tahap perubahan gambaran CT-scan pasien COVID-19. Pada fase awal, GGO adalah gambaran utama yang dapat ditemukan, terutama pada lobus bawah paru, baik unilateral ataupun bilateral. Pada fase progresif ditemukan gambaran GGO difus dan bilateral dan konsolidasi pada lebih dari dua lobus paru-paru. Pada fase puncak, gambaran tersebut lebih prevalen. Dan pada fase perbaikan, konsolidasi akan terserap secara bertahap.^{1,4}

Gambaran Patologis

Gambaran patologis pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 sangat terbatas oleh karena sangat jarang dilakukan otopsi. Xu *et al.* melaporkan sebuah studi kasus tentang seorang pasien laki-laki berusia 50 tahun yang meninggal 14 hari setelah dirawat di rumah sakit karena gagal nafas dan henti jantung. Gambaran utama yang ditemukan pada biopsi adalah kerusakan difus alveolar bilateral dengan eksudat sel fibromikroid dan sebulan sel radang dominan limfosit. Sel sinsitial berinti

banyak dengan pembesaran pneumosit atipikal yang ditandai dengan nukleus yang besar, sitoplasma granular amfofilik, dan nukleus prominen ditemukan di intraalveolar. Tidak tampak adanya virus intranuklear atau intrasitoplasmik. Gambaran ini menyerupai biopsi pasien yang terinfeksi SARS-CoV dan MERS-CoV.⁴

Imunopatologis COVID-19

Infeksi SARS-CoV-2 dapat dibagi menjadi 3 fase. Tahap I yaitu masa inkubasi asimtomatik, dengan atau tanpa terdeteksi adanya virus (karier); tahap II terdeteksinya virus di darah dengan gejala yang tidak parah; dan tahap III yaitu saat terjadi gangguan pernafasan yang berat dengan *viral load* yang tinggi.^{1,4} Peranan karier di sini sangat penting karena virus dapat ditularkan secara tidak sadar. Penularan oleh karier pertama kali dilaporkan di Jerman.

Setelah masa inkubasi, virus SARS-CoV-2 akan menimbulkan gejala ringan dan merangsang respon imunitas penderita. Terdapat studi yang menyatakan pada infeksi SARS-CoV-2, sama dengan infeksi SARS-CoV, terjadi penurunan signifikan kadar CD4+ dan CD8+ pada darah perifer, sebagai bukti tingginya proporsi HLA-DR (CD4 3,47%), dan CD38 (CD8 39,4%). Keberhasilan eliminasi virus bergantung pada status kesehatan penderita secara umum dan pada HLA *haplotype*. Pada periode ini, pendekatan terapi untuk meningkatkan respon imunitas penderita dapat dipertimbangkan.^{1,3}

Virus SARS-Cov-2 menginfeksi sel melalui reseptor ACE2, seperti pada penyakit SARS. RNA virus, sebagai *pathogen associated molecular patterns* (PAMPs), akan dikenali oleh *pattern recognition receptors* (PRRs). *Toll-like receptors* (TLR) 3, TLR7, TLR8, dan TLR9 akan mendeteksi adanya RNA dan DNA virus pada endosom. Sementara *viral RNA receptor retinoic acid inducible gene 1* (RIG-I), RIG-I), dan *cytosolic receptor melanoma differentiation-associated gene 5* (MDA5) berperan dalam mengenali RNA virus di sitoplasma.^{1,3,4}

Respon imun *host* merupakan kunci dalam proses eradikasi virus, sekaligus memegang peranan terjadinya imunopatogenesis yang menyebabkan terjadinya respon inflamasi yang tidak terkontrol atau dikenal dengan badai sitokin.⁹ Yang menyebabkan COVID-19 berbahaya adalah minimnya sel T memori untuk menghasilkan respon imunitas yang adekuat dan tepat waktu untuk mengatasi infeksi di tahap awal. Hal ini yang mungkin menyebabkan adanya pasien yang jatuh pada tahap kritis, akibat terjadinya pneumonitis alveolar, atau pneumonia interstisial berat yang berakibat kerusakan jaringan paru masif dan berkurangnya kadar oksigen

dalam darah, dan gagal nafas yang berujung pada gagal jantung dan gagal ginjal.^{4,9}

Terdapat berbagai hal mengenai COVID-19 yang membingungkan dan sulit dijelaskan. 85% pasien yang terinfeksi mengalami gejala ringan hingga sedang, 10% mengalami gejala berat, dan 5% lainnya jatuh pada tahap kritis dan kematian.^{4,5} Selain itu, mengapa infeksi SARS-Cov-2 pada dewasa muda dan anak-anak jauh lebih ringan, bahkan asimtomatik dibandingkan dengan kasus dewasa dan orang tua hingga saat ini masih dipelajari lebih jauh.⁹

Anak-anak lebih rentan terhadap segala virus yang menyebabkan infeksi pernafasan dibandingkan dewasa. Hal ini dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti, cabang bronkus yang lebih pendek, sistem kekebalan tubuh yang belum matur, jumlah sel T memori spesifik yang jauh lebih sedikit pada anak-anak, yang mengakibatkan virus akan lebih mudah mencapai alveoli dan menimbulkan pneumonia.⁹

Berdasarkan data-data yang telah tersedia, kasus COVID-19 berat terutama terjadi pada pasien usia tua dan, atau dewasa dengan komorbid seperti hipertensi, diabetes, atau status *immunocompromised*. Faktor utama timbulnya gejala berat bahkan kematian pada COVID-19 adalah terjadinya proses imunopatogenik atau badai sitokin. Studi menunjukkan bahwa pada infeksi SARS-CoV-2, kerusakan jaringan paru yang masif diakibatkan oleh respon inflamasi yang tidak terkontrol, bukan sebagai akibat langsung dari infeksi virus itu sendiri.^{1,2,4,9}

Terdapat banyak kemiripan antigen yang dihasilkan SARS-CoV-2 dengan *human coronavirus* lainnya. Salah satu perbedaan SARS-CoV-2 dengan virus corona lainnya adalah protein S, yang ketika berhasil menginfeksi tubuh manusia, respon imun adaptif dan humoral belum cukup kompeten untuk menyembuhkan infeksi di tahap awal.^{2,9} Penjelasan yang memungkinkan mengenai interaksi imun pada COVID-19 kemungkinan sebagai berikut: Pertama, pasien dewasa sehat memiliki imunitas humoral dan adaptif yang baik, yang dapat mencegah progresifitas penyakit dan menyebabkan keadaan akan membaik 2-3 minggu sejak terjadi gejala. Hal ini merupakan faktor yang mencegah virus mencapai alveoli dalam jumlah besar, sehingga pasien akan membaik setelah mengalami gejala ringan sampai sedang. Selanjutnya, pasien usia tua, baik tanpa atau dengan komorbiditas tidak memiliki respon imun yang kompeten sehingga virus dapat mencapai alveoli dalam jumlah besar dan memicu proses peradangan. Sistem imun akan semakin agresif oleh karena alveoli merupakan tempat terakhir sebelum virus menuju sirkulasi sistemik. Alveoli memiliki *cell*

mediated immunity yang diperantarai oleh limfosit dan makrofag. Sel epitel saluran nafas juga bertindak sebagai sel efektor terhadap respon stimulus eksogen. Di tahap inilah *cell mediated immunity* berperan penuh untuk mengeliminasi virus secara ekstensif, bersamaan dengan lonjakan sitokin lokal dan sistemik, yang menyebabkan peradangan alveoli dan inflamasi interstitial, dan akan berujung pada kerusakan jaringan paru-paru. Proses inilah yang akan menyebabkan ARDS, gagal nafas, dan pada akhirnya menimbulkan *multiorgan failure*.^{1,9}

Salah satu faktor yang berkaitan dengan terjadinya ARDS adalah hyaluronan (HA). Tingginya kadar sitokin (IL-1, TNF) berpengaruh pada meningkatnya sintesis HA-synthase-2 (HAS2) pada endotel CD31+, sel epitel alveoli EpCAM+, dan pada fibroblas. HA memiliki peranan penting dalam mengabsorpsi air hingga 1000 kali lipat berat molekulnya. Studi menunjukkan hewan yang kesulitan bernafas membaik setelah pemberian hyaluronidase intranasal. Klinisi juga menggunakan obat yang bekerja menghambat HAS2, yaitu *Hymecromone* (4-Methylumbelliferone, 4-MU). Derivatif kimia obat tersebut dapat ditemukan pada obat-obat herbal tradisional di Cina.¹

Berdasarkan uraian di atas, anak-anak lebih beresiko mengalami pneumonia, namun mengapa anak-anak tidak mengalami perjalanan penyakit COVID-19 yang sama dengan pasien yang lebih tua? Penjelasan yang memungkinkan adalah *cell mediated immunity* anak-anak kurang kuat dibandingkan orang dewasa atau lebih tua. Hal ini mungkin disebabkan oleh sedikitnya sel memori spesifik virus corona pada anak-anak. Sel memori spesifik ini diperkirakan melimpah pada usia dewasa atau lebih tua karena mereka telah terpapar berbagai jenis virus, termasuk *common flu* yang disebabkan oleh berbagai virus corona. Dengan demikian, ketika terpapar antigen COVID-19, reaksi imun dan inflamasi pada anak-anak akan lebih ringan dibandingkan pada dewasa dan usia lanjut.⁹

Pada pasien SARS yang telah sembuh, sel T memori bertahan selama empat tahun pasca infeksi, dan dapat berproliferasi, menimbulkan reaksi hipersensitifitas tipe lambat, dan memproduksi IFN- γ . Sel T CD8+ spesifik terhadap MERS juga terdeteksi dalam darah pada percobaan pada tikus. Oleh karena baru ditemukan, kekebalan jangka panjang terhadap COVID-19 belum dapat dipahami sepenuhnya. Terdapat sebuah laporan kasus mengenai pasien yang sembuh mengalami reinfeksi COVID-19 untuk kedua kalinya. Dabio *et al* melaporkan seorang perempuan berusia 46 tahun yang telah terkonfirmasi COVID-19 dari hasil usap orofaringeal. RNA virus kembali terdeteksi

sebanyak $4,56 \times 10^2$ setelah 2 kali pemeriksaan usap orofaringeal negatif, dan dalam keadaan gejala pasien telah membaik. Spekulasi peneliti antara lain, belum ada penelitian yang dapat menentukan masa penularan COVID-19 secara pasti. Selain penularan oleh karier, pasien dalam masa kovalesen juga mungkin dapat menularkan virus. Reseptor ACE2 terdapat jauh lebih banyak pada jalur respirasi bagian bawah, sehingga hasil usap orofaringeal dapat menimbulkan hasil negatif palsu. Pasien yang telah dinyatakan sembuh diharapkan dapat dimonitoring *viral load* dan respon sel B dan sel T secara berkala, dan dianjurkan tetap dikarantina di rumah selama 14 hari.¹⁰

COVID-19 pada Kehamilan

Konsekuensi infeksi SARS-CoV-2 pada kehamilan belum dapat diketahui secara pasti. Hingga saat ini tidak ditemukan komplikasi yang berat pada ibu dan bayi; Namun demikian, kemungkinan terjadinya komplikasi sebaiknya dipertimbangkan.^{11,12}

Terdapat sebuah studi yang dilakukan oleh Huijin *et al*, yang meneliti 9 ibu hamil trimester ketiga yang telah terkonfirmasi terinfeksi COVID-19. Seluruh sampel penelitian tersebut melahirkan melalui operasi *caesar*. Peneliti mengambil sampel dari cairan amnion, tali pusar, usap tenggorokan bayi yang baru lahir, dan air susu ibu (ASI); dan hasilnya tidak ada satupun dari sampel tersebut terdeteksi COVID-19. Dari studi tersebut dapat ditarik kesimpulan bahwa tidak adanya transmisi intrauterin COVID-19 pada trimester akhir kehamilan. Namun demikian, penelitian tersebut adalah penelitian skala kecil. Transmisi intrauterin pada trimester pertama dan kedua belum dapat dipastikan.^{11,12}

Pemilihan waktu untuk bersalin bersifat individual, bergantung dari usia kehamilan, penyakit komorbid, dan keadaan janin. Belum dapat dipastikan resiko transmisi intrapartum pada metode persalinan pervaginam. Ibu hamil dengan syok septik, kegagalan multiorgan, dan *fetal distress* sebaiknya segera dilakukan operasi *Caesar* (atau terminasi bila janin belum dapat bertahan hidup). Ibu menyusui tetap dianjurkan memberikan ASI pada bayinya karena virus tidak terdeteksi pada ASI. Metode pemberian ASI perah yang dibantu oleh anggota keluarga lain dapat dipertimbangkan sampai ibu telah dipastikan sembuh dan dapat menyusui secara langsung.^{11,12}

Ketahanan virus SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 viabel pada aerosol selama 3 jam, dengan reduksi titer virus dari 103.5 ke 102.7 TCID50 per liter udara. Kendati demikian, penularan dari manusia ke manusia melalui aerosol

belum dapat dipastikan.¹³ SARS-CoV-2 lebih stabil pada plastik dan besi dibandingkan pada tembaga dan kardus. Ketahanan pada plastic adalah sekitar 72 jam, dan pada besi sekitar 48 jam. Virus tidak bertahan setelah 4 jam pada tembaga, dan pada kardus virus tidak terdeteksi setelah 24 jam.¹³

Ketahanan SARS-CoV-2 pada aerosol dan permukaan benda mirip dengan ketahanan SARS-CoV-1. Hal ini menunjukkan bahwa perbedaan pada karakteristik epidemiologis dari infeksi kedua virus ini mungkin disebabkan oleh faktor lain, seperti tingginya jumlah penularan SARS-CoV-2 dari karier asimtomatik, atau tingginya *vira load* pada saluran respirasi.¹³

Pilihan Terapi pada COVID-19

Terapi utama pada COVID-19 adalah terapi simptomatik dan terapi suportif. Hingga saat ini belum ada obat yang disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA). Berdasarkan uraian di atas, pemilihan obat yang meningkatkan sistem imun dapat dipilih pada fase akut, sedangkan pada fase lanjut atau kritis dapat dipertimbangkan pemberian obat imunosupresan.^{3,14} Beberapa pilihan terapi yang mungkin dapat dipertimbangkan antara lain sebagai berikut:¹⁴

1. Klorokuin
Klorokuin diperkirakan memiliki efek imunomodulator dan menghambat aktivitas enzimatik virus. Terdapat studi yang mengemukakan pemberian klorokuin dapat mengurangi resiko eksaserbasi pneumonia pada COVID-19. Namun data spesifik belum tersedia dan efikasi klinis hingga saat ini masih dievaluasi.
2. Hidroksiklorokuin
Studi *in vitro* menunjukkan bahwa hidroksiklorokuin lebih poten dibandingkan klorokuin. Sebuah *non randomized clinical trial* membandingkan pemberian pasien yang diberikan hidroksiklorokuin dengan yang tidak. Hasilnya adalah pada hari ke 6, virus tidak lagi terdeteksi pada 70% pasien yang diberikan hidroksiklorokuin. Studi lain membandingkan pasien dengan gejala tidak berat yang diberikan hidroksiklorokuin dengan pasien yang diberikan terapi standard. Hasilnya adalah gejala demam dan batuk membaik lebih cepat pada kelompok yang diberikan hidroksiklorokuin. Efek samping yang patut diperhatikan adalah pemanjangan interval QT, dan hati-hati pada pasien dengan defisiensi G6PD.
3. Antivirus, seperti: lopinavir, ritonavir, oseltamivir⁴
Lopinavir dan ritonavir bekerja dengan berikatan pada M^{Pro}, enzim yang berperan pada replikasi virus corona. Beberapa data menunjukkan bahwa pemberian lopinavir dan ritonavir selama 14 hari pada pasien COVID-19 tidak menunjukkan perbedaan dengan kelompok pasien yang tidak diberikan obat. Mortalitas pada hari ke 28 juga sama pada kedua kelompok.
4. Remdesivir
Remdesivir merupakan golongan analog nukleotida. Remdesivir digunakan secara luas saat pandemi COVID-19, seperti di Amerika, Jepang, dan Eropa. Pada penelitan pendahuluan, remdesivir memiliki aktivitas mengeradikasi virus corona dan memiliki ambang resisten yang tinggi. Berbagai uji klinis hingga saat ini masih dilakukan, dan diharapkan data akan tersedia pada bulan April atau Mei 2020.
5. Antibiotik
Antibiotik digunakan untuk mengeradikasi patogen tipikal dan atipikal. Apabila terjadi infeksi sekunder, pemilihan antibiotik didasarkan pada hasil kultur dan uji sensitifitas.⁴ Salah satu antibiotik yang digunakan pada pandemi COVID-19 adalah azitromisin. Azitromisin memiliki efek imunomodulator; meregulasi produksi sitokin yang berlebihan seperti IL8 yang disebabkan infeksi saluran pernafasan, mengurangi sekresi mukus. Terdapat

Tabel 1 Hasil positif infeksi SARS-CoV-2 pada berbagai spesimen⁶

No	Tipe Spesimen	Positif (%)
1	Bronchoalveolar Lavage Fluid (BAL)	93
2	Fibrobronchoscope brush biopsy	46
3	Sputum	72
4	Swab hidung	63
5	Swab Farinng	32
6	Feses	29
7	Darah	1
8	Urin	0

Tabel 2 Pilihan terapi ARDS terkait COVID-19¹⁵

Terapi	Implementasi
O2 aliran tinggi	Dapat mengurangi prosedur intubasi
Volume Tidal	6ml/kgBB (dapat dikurangi hingga 4ml/ kgBB)
Plateu airway pressure	Pertahankan pada <30cm H2O apabila memungkinkan
Inhalasi NO	5-20 lpm
Terapi pengganti ginjal	Untuk manajemen keseimbangan asam- basa, pada gagal ginjal
Antibiotik	Bila terjadi infeksi sekunder
Terapi cairan	Bertujuan agar <i>fluid balance</i> negatif 500 ml – 1 L per hari
Glukokortikoid	Tidak direkomendasikan secara rutin
ECMO	Gunakan kriteria EOLIA

penelitian pemberian kombinasi hidroksiklorokuin dan azitromisin sebagai terapi adjuvan. Hasilnya, pada hari ke 6, seluruh pasien yang diberikan kombinasi tersebut dinyatakan sembuh bila dibandingkan pasien yang hanya mendapatkan hidroksiklorokuin.

6. Tocilizumab
Tocilizumab bekerja dengan menghambat ikatan IL6 dengan reseptornya. Sebuah studi retrospektif menganalisa pemberian Tocilizumab pada 21 pasien COVID-19. Hasilnya adalah terjadi perbaikan gejala klinis, gambaran CT Scan, perbaikan kadar limfosit, dan penurunan kadar CRP. Namun, tidak ada kelompok pembandingan pada studi tersebut.
7. COVID-19 *coalescent plasma & antibody*
Plasma darah yang diambil dari pasien yang telah sembuh dari COVID-19 yang telah mengandung antibodi spesifik terhadap SARS-CoV-2. Terapi ini dipertimbangkan pemberiannya pada pasien yang sakit berat dan bukan sebagai terapi pencegahan infeksi SARS-CoV-2. Sebuah studi menganalisa 5 pasien COVID-19 yang kritis dan mengalami ARDS. Pasien diberikan 2 kali transfusi *coalescent plasma* berturut-turut (total 400ml) yang mengandung antibodi IgG dengan titer > 1:1000. Setelah transfusi plasma, suhu tubuh 3 pasien kembali normal dalam 3 hari, skor SOFA membaik, PaO₂/FiO₂ meningkat dalam 12 hari. *Viral load* tidak terdeteksi dan ARDS membaik pada 4 pasien setelah 12 hari transfusi, dan 3 diantaranya dapat melepas penggunaan ventilator.³ Generasi *recombinant human monoclonal antibody* (mAb) diharapkan dapat menetralkan SARS-CoV-2. CR3022, antibodi monoklonal spesifik SARS-CoV, dapat berikatan dengan *receptor binding domain* (RBD) dari SARS-CoV-2 dan diharapkan dapat dikembangkan sebagai pilihan terapi COVID-19. Antibodi monoklonal spesifik SARS-CoV seperti m396, CR3014 dapat dipertimbangkan penggunaannya pada infeksi SARS-CoV-2.
8. Kortikosteroid
Penggunaan kortikosteroid secara rutin pada infeksi SARS-CoV-2 tidak dianjurkan. Kortikosteroid dapat dipertimbangkan pada pasien dengan gejala inflamasi yang berat, namun harus waspada terhadap kenaikan *viral load*. Penggunaan kortikosteroid dapat dipertimbangkan jika terdapat indikasi seperti asma eksaserbasi akut atau syok sepsis refrakter.^{1,4}
9. Suplementasi vitamin B3 (niasin atau nikotinamid)
Penelitian pada hewan yang mengalami cedera paru yang diinduksi oleh bleomisin memberikan hasil bahwa vitamin B3 (niasin atau

nikotinamid) sangat efektif dalam mencegah kerusakan jaringan paru. Hal ini dapat dipertimbangkan sebagai pendekatan terapi dengan memberikan suplementasi vitamin tersebut pada penderita COVID-19.¹

10. ECMO

WHO merekomendasikan terapi *Extracorporeal Membrane Oxygenation* (ECMO) pada pasien dengan hipoksemia refrakter. Prosedur ini membutuhkan personel yang terlatih, peralatan dan fasilitas yang memadai. Tidak seluruh rumah sakit memiliki fasilitas ini. Hingga saat ini belum banyak protokol dan sistem rujukan untuk penggunaan ECMO.¹⁵

Hingga saat ini belum ada terapi spesifik yang efikasinya telah terbukti pada COVID-19. Pemilihan terapi bersifat individualistik dan patut mempertimbangkan keuntungan dan kerugian dari masing-masing obat yang dipilih.

SIMPULAN

Dengan nilai Ro >2, transmisi COVID-19 sulit dikendalikan, dan diperkirakan setengah populasi dunia akan terinfeksi. Dari keseluruhan pasien yang terkonfirmasi COVID-19, sebagian besar adalah dewasa dan usia tua dengan resiko mortalitas semakin meningkat pada usia tua dengan penyakit komorbid. Untuk mengurangi hasil negatif palsu, diagnostik COVID-19 dapat ditegakkan dengan cara mengambil spesimen dari berbagai tempat, seperti nasal, faring, feses, darah, dan BAL. Hingga saat ini belum ditemukan vaksin dan terapi spesifik untuk infeksi SARS-CoV-2.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yufang S, Ying W, Changsun S, *et al.* COVID-19 infection: the perspective on immune response. *CDD Press*. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>.
2. Kemenkes RI. Situasi terkini perkembangan Covid-19 9 April 2020. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2020. [diakses dari www.COVID19.kemkes.go.id]
3. Xiaowei Li, Manman G, *et al.* Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis* 10 (2020) 102-108. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>.
4. Feng He, Yu D, Weina Li. Coronavirus disease 2019: what we know?. *J Med Viral*. 2020; pp 1-7.
5. Joseph T, Kathy L, *et al.* Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nature Medicine* 26, 506-510(2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0822-7>.
6. Rachel E, Peymane A, K K Cheng. COVID-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ* 2020; 368; m1198.
7. Wenling W, Yanli X, *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. Published online March 11, 2020.
8. Puja M, Daniel F, Michael B, *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* Vol.395, March 28 2020; [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).

9. Ahmed S, Rand R. The possible immunological pathways for the variable immunopathogenesis of COVID-19 infections among healthy adults, elderly, and children. *EGJM* 2020, 17(4),em202.
10. Dabiao Chen, Wenxiong Xu, Ziyang L, *et al.* Recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA in COVID-19: a case report. *International Journal of Infectious Disease*. 2020; 93: pp 297-299. <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.003>.
11. Guillaume F, Leo P, *et al.* Guidelines for pregnant women with suspected SARS- Cov-2 infection. *Lancet Infectious Dis*. 2002 Jun; 20(6):652-653; [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30157-2](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30157-2).
12. Huijun C, Juanjuan G, Chen W, *et al.* Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020; 395:809-15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
13. Neeltje VD, Trenton B, Dylan H, *et al.* Aerosol and surface stability of SARS- CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *NEJM* 2020; 382:1564-1567. DOI: [10.1056/NEJMc2004973](https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973).
14. Tim S, Jennifer B, Tony P. COVID-19 drug therapy. *Elsevier* March 2020.
15. Michael A, Matthew, *et al.* Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *Lancet Respir Med* Vol 8 May 2020. [https://doi.org/10.1016/S22132600\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S22132600(20)30127-2).



This work is licensed under a Creative Commons Attribution