



CORONA VIRUS DISEASE 2019 DAN PERKEMBANGANNYA

Wani Devita Gunardi

Editor : Andrew Wijaya Saputra



CORONA VIRUS DISEASE 2019 DAN PERKEMBANGANNYA

Wani Devita Gunardi

Editor
Andrew Wijaya Saputra



Scifintech
ANDREW WIJAYA

PT. Scifintech Andrew Wijaya

Corona Virus Disease 2019 dan Perkembangannya

Penulis :

Wani Devita Gunardi

Editor :

Andrew Wijaya Saputra

ISBN : 978-623-09-0414-1

Desain Sampul dan Tata Letak:

Andrew Wijaya Saputra

Sumber:

www.canva.com

Cetakan : September 2022

Ukuran : Unesco (15,5X23 cm)

Halaman : vi, 64 halaman

Penerbit :

PT. Scifintech Andrew Wijaya

Redaksi :

Jl. Mega Kuningan Barat No. 3

Kel. Kuningan Timur Kec Setia Budi

Kota Jakarta Selatan, DKI Jakarta

No. Hp : 087808498369

Email : andrewscifintech@gmail.com

Website : scifintech.com

Hak cipta 2022 @ Universitas Kristen Krida Wacana

Hak cipta dilindungi undang-undang, dilarang menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak Sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas rahmat-Nya, penulis mampu menyelesaikan buku ini. Ucapan terima kasih juga tak lupa penulis ucapkan kepada seluruh pihak yang telah mendukung penulis menyelesaikan karya ini. Buku ini penulis persembahkan untuk almamater kita tercinta Universitas Kristen Krida Wacana sebagai bentuk kontribusi penulis dalam hal meningkatkan pengetahuan bagi akademisi maupun masyarakat luas.

Buku ini berisi informasi seputar *Corona Virus Diseases* 2019 atau yang lebih dikenal sebagai Covid-19 dan perkembangannya hingga saat ini. Seperti yang telah kita ketahui bersama tentang Covid-19 yang merupakan penyakit infeksi pada saluran pernapasan yang disebabkan oleh virus corona baru yang dikenal sebagai *Severe Acute Respiratory Syndrome-Corona Virus 2* (SARS-CoV-2). Covid-19 pertama kali ditemukan di Wuhan pada tahun 2019, lalu menyebar ke seluruh dunia hingga dinyatakan sebagai pandemi oleh WHO. Covid-19 pertama kali masuk ke Indonesia pada bulan Maret 2020, dan terus ada hingga saat ini. Meskipun kasus terus menurun dengan adanya vaksinasi.

Akhir kata, penulis berharap buku ini dapat memberikan dasar pengetahuan mengenai Covid-19 termasuk penyebabnya, respon imun, pemeriksaan laboratorium, serta vaksinasi. Meski begitu, penulis menyadari bahwa buku ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis dengan senang hati menerima kritik dan saran yang membangun agar buku ini semakin baik ke depannya.

Jakarta, 2022

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	iv
BAB 1 SEKILAS TENTANG COVID-19.....	1
1.1 Mengetahui Covid-19.....	1
1.2 Awal Mula Covid-19.....	2
1.3 Istilah-Istilah terkait Covid-19.....	3
1.4 Faktor Resiko Terkait Covid-19.....	6
1.5 Pencegahan Penularan Covid-19.....	9
BAB 2 SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME-CORONA VIRUS-2 (SARS-COV-2).....	15
2.1 Virus Saluran Pernapasan.....	15
2.2 Virus Corona.....	16
2.3 SARS-CoV-2.....	17
2.4 Varian-Varian SARS-CoV-2 Hingga Kini.....	20
BAB 3 PATOGENESIS COVID-19.....	27
BAB 4 IMUNITAS MELAWAN COVID-19.....	33
4.1 Sistem Imun.....	33
4.2 Respon Imun Terhadap Covid-19.....	34
4.3 Gambaran Respon Imun Berdasarkan Gejala.....	36
4.4 Vaksinasi dan Kekebalan bersama.....	38
BAB 5 DIAGNOSIS COVID-19.....	41
5.1 Pemeriksaan Utama.....	41
a. Pemeriksaan Molekuler.....	41
b. Pemeriksaan Antigen/Antibodi.....	44
5.2 Pemeriksaan Penunjang.....	46
b. Pemeriksaan Hematologi.....	46
c. Pemeriksaan Radiologi.....	48
BAB 6 VAKSIN COVID-19.....	51

6.1	Mitos dan Fakta.....	51
6.2	Jenis-Jenis Vaksin Covid-19	53
6.3	Efikasi dan Efektivitas Vaksin	58
6.4	Pengembangan Vaksin Covid-19	59
	GLOSARIUM	61
	INDEKS	63
	BIODATA PENULIS	64

BAB 1

SEKILAS TENTANG COVID-19

Saat terjadi wabah virus, penting untuk segera menetapkan apakah wabah tersebut disebabkan oleh virus baru atau virus yang sudah dikenal sebelumnya. Karena hal ini membantu memutuskan pendekatan dan tindakan mana yang paling tepat untuk mendeteksi agen penyebab, mengontrol penularannya, dan membatasi konsekuensi potensial dari epidemi. Penilaian kebaruan virus juga memiliki implikasi untuk penamaan virus dan, pada skala waktu yang berbeda, membantu menentukan prioritas penelitian dalam virologi dan kesehatan masyarakat. Untuk banyak infeksi virus pada manusia seperti infeksi virus influenza (Krammer *et al.*, 2018) atau norovirus (Zheng *et al.*, 2006), metode, standar, dan prosedur yang sudah ditetapkan dan disetujui secara internasional tersedia untuk mengidentifikasi dan memberi nama agen penyebab infeksi ini dan segera melaporkan informasi ini kepada otoritas kesehatan masyarakat dan masyarakat umum. Dalam wabah yang melibatkan virus yang baru muncul, situasinya mungkin berbeda, dan prosedur yang tepat untuk menangani virus ini perlu ditetapkan atau disempurnakan dengan prioritas tinggi.

1.1 Mengenal Covid-19

Corona Virus Diseases-2019 atau yang dikenal dengan sebutan Covid-19 merupakan infeksi pada saluran pernapasan atas yang disebabkan oleh virus corona baru yang sekarang dikenal sebagai virus SARS-CoV-2. Covid-19 menimbulkan gejala ringan sampai berat pada orang yang terinfeksi. Beberapa orang akan pulih tanpa penanganan khusus, tapi sebagian lainnya akan mengalami sakit parah hingga memerlukan bantuan medis (WHO, 2020).

WHO menyebutkan beberapa gejala yang timbul pada penderita Covid-19, yaitu:

1. Gejala yang paling umum:
 - a. Demam
 - b. Batuk
 - c. Kelelahan
 - d. Kehilangan rasa atau bau
2. Gejala yang sedikit tidak umum:
 - a. Sakit tenggorokan
 - b. Sakit kepala
 - c. Sakit dan nyeri
 - d. Diare
 - e. Ruam pada kulit, atau perubahan warna pada jari tangan atau jari kaki
 - f. Mata merah atau iritasi
 - g. Flu
3. Gejala serius:
 - a. Kesulitan bernapas atau sesak napas
 - b. Kesulitan berbicara atau bergerak, atau bingung
 - c. Nyeri dada

1.2 Awal Mula Covid-19

Covid-19 awalnya dilaporkan sebagai epidemi di Cina dengan kasus pertama kali dilaporkan di kota Wuhan, provinsi Hubei pada awal Desember 2019 (Wu *et al.*, 2020). Namun, karena kecepatan dan skala penyebarannya, Covid-19 dinyatakan sebagai pandemi oleh WHO pada 11 Maret 2020 (WHO, 2020). Agen etiologi Covid-19 diisolasi dan diidentifikasi sebagai virus corona baru. Awalnya virus ini ditetapkan sebagai 2019-nCoV, tapi setelah genom virus diurutkan, namanya berubah menjadi virus sindrom pernapasan akut parah coronavirus-2 atau yang dikenal dengan sebutan SARS-CoV-2. International Komite Taksonomi Virus memutuskan demikian karena secara genetik virus baru ini terkait dengan virus penyebab SARS (CSGICTV, 2020; Liu *et al.*, 2020).

Asal dan sumber SARS-CoV-2 masih belum diketahui, meskipun kasus pertama telah dikaitkan dengan Pasar Makanan Laut di China

Selatan Huanan di mana ular, burung, dan hewan lain seperti kelelawar dijual. Namun, kecurigaan terbesar bahwa SARS-CoV-2 berasal dari kelelawar mulai muncul setelah ditemukannya kemiripan sekitar 96% antara genom SARS-CoV-2 dan virus corona lain bernama Bat-CoV-RaTG13 yang diisolasi dari spesies kelelawar. Meski begitu, transmisi SARS-CoV-2 tidak lagi secara zoonosis melainkan juga dari manusia ke manusia. Buktinya, sejak wabah pertama kali dikenali pada Februari 2020, penyakit ini telah menyebar dengan cepat ke seluruh dunia (Susilo *dkk.*, 2020; Boni *et al.*, 2020 ; Holmes *et al.*, 2021; Zhou *et al.*, 2020).

Sementara itu, kasus positif COVID-19 di Indonesia pertama kali dideteksi pada tanggal 2 Maret 2020, ketika dua orang terkonfirmasi tertular dari seorang warga negara Jepang. Sejak kasus pertama terkonfirmasi, mulai tanggal 9 April, pandemi sudah menyebar ke 34 provinsi dengan DKI Jakarta, Jawa Barat dan Jawa Tengah sebagai provinsi paling terparah virus corona di Indonesia (Indra, 2021).

1.3 Istilah-Istilah terkait Covid-19

Saat mulai mengenal dan mempelajari tentang Covid-19, tentu akan ditemui beberapa istilah-istilah asing yang sulit dimengerti. Oleh karena itu, berikut ini daftar istilah-istilah yang sering dijumpai terkait Covid-19 (Tabel 1.1) (Kemenkes RI, 2021).

Tabel 1.1 Daftar Istilah terkait Covid-19

No	Istilah	Arti
1	<i>Airborne transmission</i>	Penularan melalui udara
2	Alat Pelindung Diri (APD)	pelindung tubuh saat bekerja
3	Antiseptik	Cairan pembunuh kuman (untuk tubuh) (keterangan antiseptik dapat berbentuk cairan, gel, atau terkandung dalam pembersih tubuh)
4	Asimptomatik	Tidak menunjukkan gejala atau biasa dikenal dengan orang tanpa gejala (OTG)
5	Cluster /Klaster	Tempat asal penyebaran virus coronadi suatu wilayah
6	<i>Community transmission</i>	Penularan penularan virus corona yang terjadi di tengah masyarakat

No	Istilah	Arti
7	Desinfektan	Cairan pembunuh kuman (untuk benda mati)
8	<i>Direct transmission/</i> penularan langsung	Penularan (virus corona) dari seseorang ke orang lain melalui percikan ludah/ingus yang masuk ke mata, hidung, atau mulut.
9	Droplet	Percikan ludah dan ingus saat batuk dan bersin
10	Endemi	Penyakit yang menyebar secara kontan pada suatu populasi
11	Epidemi	Wabah yang menyebar luas di suatu negara (misalkan di Indonesia)
12	Episentrum	Titik pusat penyebaran (virus Korona)
13	<i>Flattening the curve</i>	Pelandaian kurva yang menunjukkan pengurangan penyebaran penyakit
14	<i>Hand sanitizer</i>	Pembersih tangan berbahan dasar alkohol
15	<i>Herd immunity</i>	Kekebalan kelompok (penjelasan lebih lanjut ada di Bab 4)
16	<i>High-risk group</i> (Covid-19)	Kelompok yang rentan atau mudah tertular virus corona seperti orang di atas 50 tahun, anak-anak, perokok, pekerja kesehatan, dan orang yang sakit
17	<i>Imported Case/</i> kasus impor	Orang yang ketularan virus corona diluar negeri kemudian masuk ke Indonesia
18	Isolasi	Pisah tempat untuk orang yang sakit akibat tertular virus corona

No	Istilah	Arti
19	Karantina	Pembatasan pergerakan orang yang tampak sehat tapi kemungkinan terjangkit penyakit atau terpapar virus.
20	Kasus konfirmasi	Jumlah orang yang positif tertularvirus corona
21	Kejadian Luar Biasa (KLB)	Status peringatan pemerintah sebelum terjadi wabah
22	Kenormalan baru(<i>new normal</i>)	Kebiasaan hidup yang baru
23	Komorbidity	Penyakit yang sedang diderita
24	Kontak erat	Berdekatan atau berinteraksi dengan pasien
25	<i>Lockdown</i> / karantina wilayah	Penutupan kota, daerah, atau negara
26	Masa inkubasi	Waktu mulai seseorang diduga ketularan hingga muncul gejala penyakit
27	<i>Mortality rate</i> / persentase kematian	Jumlah kematian dari tiap seratusorang yang sakit
28	Orang Dalam Pengawasan (ODP)	Orang yang kemungkinan tertularvirus corona
29	Pandemi	Wabah yang menyebar luas dibanyak negara (dunia)
30	Pasien zero	Orang yang pertama kali terkenavirus corona
31	PDP (Pasien dalam Pengawasan)	Orang sakit yang diduga tertular virus corona

No	Istilah	Arti
32	PSBB	Pembatasan kegiatan di luar rumah
33	<i>Rapid test</i>	Tes cepat untuk mengetahui kemungkinan tertular virus Korona(Bab 3)
34	Riwayat kontak	Tinggal serumah atau sering bertemu dengan pasien yang terkonfirmasi
35	Tes PCR	Tes molekuler untuk menentukan ada atau tidaknya virus corona dalam tubuh (Pembahasan lebih lanjut ada di Bab 3).
36	Tes skrining	Tes penyaringan untuk mengetahui orang yang kemungkinan tertular virus corona
37	Tes usap atau tes <i>swab</i>	Pengetesan dengan mengambil lendir dari tenggorokan atau hidung dengan lidi kapas untuk diteliti
38	Transmisi lokal	Penularan virus corona yang terjadi di dalam negeri atau wilayah tertentu
39	Uji klinis	Pengujian obat baru
40	Wabah	Ledakan jumlah kasus penyakit di suatu tempat dan waktu tertentu
41	Zoonosis	Penularan penyakit dari hewan ke manusia

1.4 Faktor Resiko Terkait Covid-19

Seperti yang telah dijelaskan pada bagian awal bab ini, Covid-19 dapat menyebabkan gejala ringan sampai berat pada penderitanya. Perbedaan gejala yang dialami penderita dapat berbeda tergantung kondisi kesehatan dan status imunitas tubuh. Beberapa peneliti telah melaporkan beberapa faktor resiko yang dapat memperparah gejala yang timbul pada penderita Covid-19. Faktor resiko tersebut diantaranya:

1. **Usia Lanjut.** Sistem imun tubuh menurun seiring bertambahnya usia. Oleh karena itu, orang yang berusia lanjut (>65 tahun) umumnya lebih beresiko terkena Covid-19 (Mohamadi *et al.*, 2020; Wolff *et al.*, 2021).
2. **Memiliki Penyakit Komorbid.** Data yang sudah ada menunjukkan bahwa penyakit komorbid hipertensi dan diabetes mellitus merupakan faktor risiko dari infeksi SARS-CoV-2. Pada pasien dengan diabetes dan hipertensi, cenderung terjadi peningkatan ekspresi reseptor ACE2, dimana reseptor ini merupakan fasilitas yang dibutuhkan SARS-CoV-2 untuk menginfeksi sel inang. Oleh karena itu, peningkatan ekspresi ACE2 tentu akan meningkatkan resiko tertular Covid-19 (Fang *et al.*, 2020).

Selain kedua penyakit tersebut, pasien kanker, penyakit ginjal kronik, dan penyakit hati kronik juga lebih rentan terhadap Covid-19 (Liang *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020). Kanker diasosiasikan dengan reaksi immunosupresif, sitokin yang berlebihan, supresi induksi agen proinflamasi, dan gangguan maturasi sel dendritik (Xia *et al.*, 2020). Pasien dengan sirosis atau penyakit hati kronik juga mengalami penurunan respons imun, sehingga lebih mudah terjangkit COVID-19, dan dapat mengalami luaran yang lebih buruk (18). Studi Guan *et al.* (2020) menemukan bahwa dari 261 pasien COVID-19 yang memiliki komorbid, 10 pasien di antaranya adalah dengan kanker dan 23 pasien dengan hepatitis B. Sejumlah penelitian lain juga melaporkan adanya penyakit komorbid berupa penyakit paru-paru kronis dan penyakit serebrovaskular pada penderita Covid-19 (Li *et al.*, 2020; Ramos-Rincon *et al.*, 2021; Artero *et al.*, 2021; Neumann-Podczaska *et al.*, 2020; Steinmeyer *et al.*, 2020).

3. **Perokok.** Beberapa penelitian telah mengemukakan bahwa perokok lebih beresiko tertular Covid-19 dibandingkan non-perokok (Wolff *et al.*, 2021; Zheng *et al.*, 2020). Hal tersebut

dikarenakan nikotin pada rokok meningkatkan ekspresi reseptor ACE2, sehingga memudahkan virus masuk dan menginfeksi (Gulsen *et al.*, 2020).

4. **Obesitas.** Beberapa studi yang dilakukan menggunakan desain *cohort* dan *cross sectional* menunjukkan adanya hubungan bermakna secara statistik antara obesitas dengan resiko keparahan COVID-19 (Kalligeros *et al.*, 2020; Fresan *et al.*, 2021; Nakeshbandi *et al.*, 2020; Zhu *et al.*, 2020). Hal tersebut dimungkinkan karena individu dengan obesitas telah mengubah fisiologi pernapasan, termasuk penurunan kapasitas residu fungsional dan volume cadangan ekspirasi, serta hipoksemia dan kelainan ventilasi/perfusi. Jaringan adiposa juga memiliki tingkat ekspresi ACE2 yang lebih tinggi daripada di paru-paru, membuat orang dengan obesitas sangat rentan. Selain itu, jaringan adiposa berlebih di saluran pernapasan bagian atas dapat mengakibatkan obstruksi jalan napas dan perkembangan yang lebih cepat menjadi hipoksia (Muharramah & Prihartono, 2021).
5. **Faktor Resiko Lainnya.** Beberapa faktor risiko lain yang ditetapkan oleh *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) adalah kontak erat, termasuk tinggal satu rumah dengan pasien COVID-19 dan riwayat perjalanan ke area terjangkit. Berada dalam satu lingkungan namun tidak kontakdekat (dalam radius 2 m) dianggap sebagai risiko rendah (Control CfD, 2020). Tenaga medis merupakan salah satu populasi yang berisiko tinggi tertular. Di Italia, sekitar 9% kasus COVID-19 adalah tenaga medis. Di China, lebih dari 3.300 tenaga medis juga terinfeksi, dengan mortalitas sebesar 0,6% (Wang *et al.*, 2020).

1.5 Pencegahan Penularan Covid-19

Penularan atau transmisi Covid-19 terjadi melalui beberapa rute, yaitu:

1. Melalui droplet. Droplet adalah partikel berukuran $>5 \mu\text{m}$ dengan jarak sebar maksimal 2 m. Droplet dapat tercipta dari aktivitas seperti batuk (3000 droplet tiap kali batuk), bersin (40.000 droplet), dan bicara 5 menit (3000 droplet) (Han & Yang, 2020).
2. Kontak erat dengan pasien terinfeksi ((Han & Yang, 2020; Bai *et al.*, 2020).
3. Lingkungan tercemar. Lingkungan tercemar yang dimaksud yaitu, pegangan pintu/tangga, alat makan, ponsel, komputer, dan lain-lain (Susilo *dkk.*, 2020).
4. Melalui udara. Transmisi melualui udara yang dimaksudkan ialah transmisi aerosol. Aerosol merupakan partikel berukuran $< 5 \mu\text{m}$ yang dapat melayang di udara dengan jarak lebih dari 1 m. Aerosol dapat lebih lama bertahan di udara karena ukuran partikelnya yang lebih kecil. Walaupun transmisi aerosol masih luas diperdebatkan, WHO baru-baru ini mengakui bahwa transmisi aerosol dapat terjadi di lingkungan komunitas yang padat dan tertutup (Tomasoa *et al.*, 2022).
5. Fekal-oral. Seperti diketahui bahwa transmisi utama dari SARS-CoV-2 adalah melalui droplet. Akan tetapi, ada kemungkinan terjadinya transmisi melalui fekal-oral. Penelitian oleh Xiao *et al.* (2020) menunjukkan bahwa dari 73 pasien yang dirawat karena Covid19, terdapat 53,42% pasien yang diteliti positif RNA SARS- CoV-2 pada fesesnya. Bahkan, 23,29% dari pasien tersebut tetap terkonfirmasi positif RNA SARS- CoV-2 pada fesesnya meskipun pada sampel pernafasan sudah menunjukkan hasil negatif (WHO, 2020). Lebih lanjut, penelitian juga membuktikan bahwa terdapat ekspresi ACE2 yang berlimpah pada sel glandular gaster, duodenum, dan epitel rektum, serta ditemukan protein nukleokapsid virus pada epitel gaster, duodenum, dan rektum.

Hal ini menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 juga dapat menginfeksi saluran pencernaan dan berkemungkinan untuk terjadi transmisi melalui fekal-oral (Xiao et al., 2020; Xu *et al.*, 2020).

Berkaitan dengan model transmisi atau penularan Covid-19, maka langkah-langkah pencegahan yang perlu dilakukan yaitu (WHO, 2020):

1. Hindari sumber penularan.
2. Etiket batuk.
3. WUHAN.
4. Konsultasi segera ke dokter bila sakit.
5. Menjaga stamina.
6. Perilaku hidup sehat.
7. Makanan sehat bergizi.
8. Hindari tempat ramai dan padat.
9. Gunakan masker dan kacamata bilamana perlu.
10. Cuci tangan setelah kontak dengan lingkungan sekitar ataubenda-benda risiko paparan.
11. Jangan menyentuh area muka dengan tangan yang tidak bersih.

Referensi

- Artero A, Madrazo M, Fernández-Garcés M, Muiño Míguez A, González GarcíaA, Crestelo Vieitez A, *et al.* Severity Scores in COVID-19 Pneumonia: a Multicenter, Retrospective, Cohort Study. *Journal of General Internal Medicine.* 2021;36:1338 - 45.
- Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, *et al.* Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *Jama.* 2020;323(14):1406-7.
- Bangash M, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020:30084-4.
- Boni MF, Lemey P, Jiang X, Lam TT-Y, Perry BW, Castoe TA, *et al.* Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nature Microbiology.* 2020;5(11):1408-17.
- Control CfD, Prevention. Interim US guidance for risk assessment and public health management of persons with potential Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) exposures: geographic risk and contacts of laboratory-confirmed cases. 2020.
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology.* 2020;5(4):536-44.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020;8(4):e21.
- Fresán U, Guevara M, Elía F, Albéniz E, Burgui C, Castilla J, *et al.* Independent Role of Severe Obesity as a Risk Factor for COVID-19 Hospitalization: A Spanish Population-Based Cohort Study. *Obesity.* 2021;29(1):29-37.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J. Clinical characteristics of coronavirus disease. *New Engl J Med.* 2020:1708-20.
- Gülşen A, Yigitbas BA, Uslu B, Drömann D, Kilinc O. The effect of smoking on COVID-19 symptom severity: systematic review and meta-analysis. *Pulmonary Medicine.* 2020;2020.
- Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *Journal of Medical Virology.* 2020;92(6):639-44.
- Holmes EC, Goldstein SA, Rasmussen AL, Robertson DL, Crits-Christoph A, Wertheim JO, *et al.* The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell.* 2021;184(19):4848-56.
- Indra J. Penguatan Sistem Kesehatan dalam Pengendalian COVID-19. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2021.
- Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Benitez G, Beckwith CG, Chan PA, *et al.* Association of obesity with disease severity among patients with coronavirus disease 2019. *Obesity.* 2020;28(7):1200-4.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Daftar Istilah Terkait Covid-19. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2021.

- Krammer F, *et al.* Influenza. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4:3.
- Li Q, Zhang T, Li F, Mao Z, Kang H, Tao L, *et al.* Acute kidney injury can predict in-hospital mortality in elderly patients with COVID-19 in the ICU: a single-center study. *Clinical Interventions in Aging.* 2020;15:2095.
- Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, *et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology.* 2020;21(3):335-7.
- Liu YC, Kuo RL, Shih SR. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomedical Journal.* 2020;43(4):328-33.
- Mohamadi M, Goodarzi A, Aryannejad A, Fattahi N, Alizadeh-Khoei M, Miri S, *et al.* Geriatric challenges in the new coronavirus disease-19 (COVID-19) pandemic: A systematic review. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran.* 2020;34:123.
- Muharramah DH, Prihartono N. Obesity and Severity COVID-19: Literature Review Study. *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Komunitas.* 2021;6(2):323-32.
- Nakeshbandi M, Maini R, Daniel P, Rosengarten S, Parmar P, Wilson C, *et al.* The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study. *International Journal of Obesity.* 2020;44(9):1832-7.
- Neumann-Podczaska A, Al-Saad SR, Karbowski LM, Chojnicki M, Tobis S, Wieczorowska-Tobis K. COVID 19-clinical picture in the elderly population: a qualitative systematic review. *Aging and Disease.* 2020;11(4):988.
- Ramos-Rincon J-M, Buonaiuto V, Ricci M, Martín-Carmona J, Paredes-Ruiz D, Calderón-Moreno M, *et al.* Clinical characteristics and risk factors for mortality in very old patients hospitalized with COVID-19 in Spain. *The Journals of Gerontology: Series A.* 2021;76(3):e28-e37.
- Steinmeyer Z, Vienne-Noyes S, Bernard M, Steinmeyer A, Balardy L, Piau A, *etal.* Acute care of older patients with COVID-19: clinical characteristics and outcomes. *Geriatrics.* 2020;5(4):65.
- Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H, *dkk.* Coronavirus disease 2019: Tinjauan literatur terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia.* 2020;7(1):45-67.
- Tomasoa GE, Gunardi WD, Dharmawan A. Pengaturan Sistem Heating Ventilation and Air Conditioner (HVAC) untuk Pencegahan Kontaminasi SARS-CoV-2 dalam Ruangan. *Jurnal Kedokteran Meditek.* 2022;28(2):227-36.
- Wang J, Zhou M, Liu F. Reasons for healthcare workers becoming infected with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. *J Hosp Infect.* 2020;105(1).
- Wolff D, Nee S, Hickey NS, Marscholke M. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. *Infection.* 2021;49(1):15-28.
- World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): situation report, 12. Geneva: World Health Organization; 2020.
- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID19 -March 2020. Geneva: WHO; 2020.
- World Health Organization. Advice for the public: Coronavirus disease (COVID-19). Geneva: WHO; 2020.

- Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2020;83(3):217-20.
- Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for cancer patients. *Lancet Oncol*. 2020:30150-9.
- Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831-3.e3.
- Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, *et al*. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nature Medicine*. 2020;26(4):502-5.
- Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(5):428-30.
- Zheng DP, *et al*. Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology*, 2006;346:312–323.
- Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, *et al*. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of Infection*. 2020;81(2):e16-e25.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al*. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
- Zhu Z, Hasegawa K, Ma B, Fujiogi M, Camargo Jr CA, Liang L. Association of obesity and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19: Analysis of population-based cohort data. *Metabolism*. 2020;112:154345.

BAB 2

SEVERE ACUTE RESPIRATORY SYNDROME- CORONA VIRUS-2 (SARS-COV-2)

2.1 Virus Saluran Pernapasan

Virus merupakan parasit obligat intraseluler yang hanya dapat hidup dan memperbanyak diri di dalam sel inangnya. Virus tidak memiliki sistem yang memadai, sehingga membutuhkan sistem inang dalam proses replikasinya (Kathleen, 2017). Virus berukuran sangat kecil $< 0,2 \mu\text{m}$ sehingga tidak dapat terlihat dengan mikroskop cahaya melainkan menggunakan mikroskop elektron (Carroll *et al.*, 2015).

Virus sangat banyak jenisnya, namun tidak semuanya dapat menginfeksi manusia. Beberapa memiliki inang berupa hewan maupun tumbuhan. Virus saluran pernapasan merupakan salah satu kelompok virus yang menimbulkan infeksi pada saluran pernapasan manusia (Carroll *et al.*, 2015).

Virus saluran pernapasan masuk ke dalam tubuh inangnya melalui saluran pernapasan seperti hidung dan mulut. Setelah masuk, virus ini akan berikatan dengan reseptor sel inang pada mukosa sel epitel saluran napas atas dan melakukan replikasi untuk memperbanyak diri. Setelah terjadi penambahan jumlah yang cukup, virus akan menimbulkan infeksi dan kerusakan jaringan di traktus respiratorius dan organ lainnya. Kerusakan ini timbul sebagai respon tubuh maupun daur hidup virus (fase litik) (Carroll *et al.*, 2015).

Beberapa contoh virus pada saluran napas yang sering menginfeksi manusia dapat dilihat pada Tabel 2.1 (Kathleen, 2017).

Tabel 2.1. Virus Patogen Pada Saluran Pernapasan

Nama Virus	Nama Penyakit
Virus influenza tipe A dari famili <i>Orthomyxoviridae</i>	Penyebab flu
Virus parainfluenza	Penyebab parainfluenza
<i>Respiratory Syncytial Virus</i> (RSV)	<i>Common cold syndrome</i>
SARS virus	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
<i>Infectious Bronchitis Virus</i> (IBV)	<i>Bronchitis</i>

2.2 Virus Corona

Virus corona pertama kali diidentifikasi pada tahun 1960 dan termasuk dalam famili *Coronaviridae* (Kahn & McIntosh, 2005). Virus corona adalah virus RNA rantai tunggal *sense* positif tidak bersegmen (*non-segmented single-stranded positive-stranded RNA virus*) dengan ukuran genom berkisar 25-32 kb, berbentuk bulat atau elips atau pleomorfik, berukuran 120-160 nm, dan memiliki selubung (Susilo *dkk.*, 2019; Kahn & McIntosh, 2005; Payne, 2017). Virus ini utamanya menginfeksi hewan, termasuk diantaranya adalah kelelawar dan unta. Ada sekitar 200 tipe virus corona. Namun, sebelum terjadinya wabah COVID-19, hanya ada 6 jenis virus corona yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *alphacoronavirus* 229E, *alphacoronavirus* NL63, *betacoronavirus* OC43, *betacoronavirus* HKU1, *Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus* (SARS-CoV), dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV) (Susilo *dkk.*, 2019). *Coronavirus* diklasifikasikan menjadi empat genera (a-alpha, b-beta, c-gamma dan d-Delta), dan hanya dua genera yang ditemukan pada manusia yakni genera alfa yang terdiri dari CoVNL63 CoV-229E, dan

genera-beta yang terdiri dari CoV-OC43, CoVHKU, MERS-CoV dan SARS-CoV. Virus corona umumnya merupakan zoonosis, tapi MERS-CoV, SARS-CoV, dan SARS-CoV-2 diketahui dapat tertular dari manusia ke manusia (Payne, 2017; Tok & Tatar, 2017; Li, 2016).

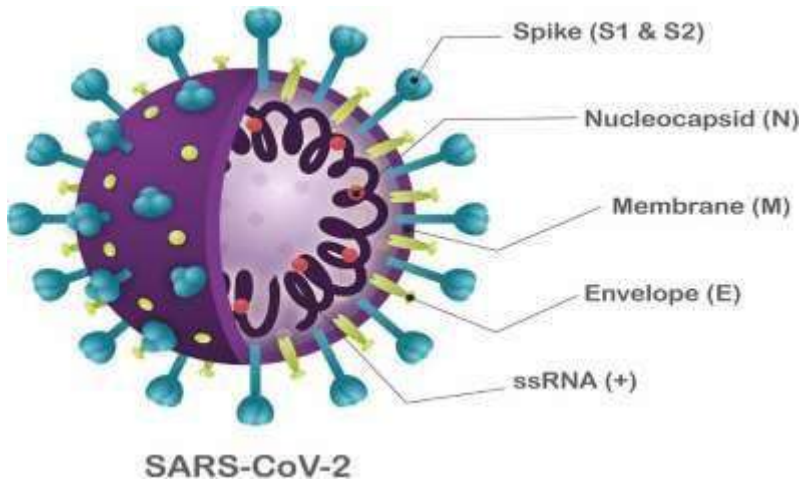
2.3 SARS-CoV-2

a. Klasifikasi

Kingdom	: Orthomavirae
Filum	: Pisuviricota
Kelas	: Pisoniviricetes
Ordo	: Nidovirales
Famili	: Coronaviridae
Genus	: Betacoronavirus
Subgenus	: Sarbecovirus
Spesies	: Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (SARS-CoV)
Virus	: SARS-CoV-2

b. Morfologi

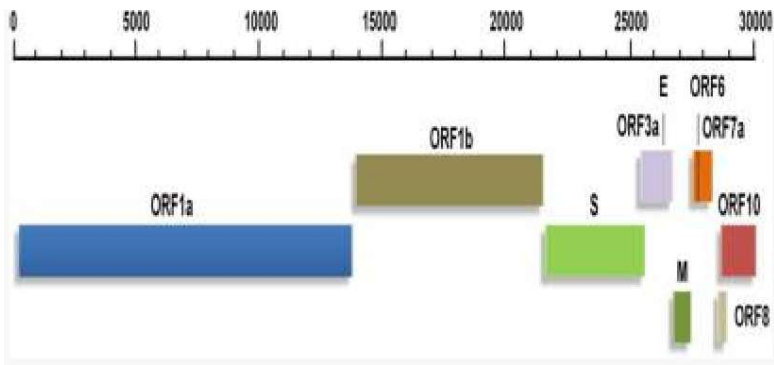
Morfologi spesifik virus SARS-CoV-2 diamati secara spesifik menggunakan mikroskop elektron. SARS-CoV-2 merupakan partikel virus berukuran mulai dari 70 hingga 90 nm (Kumar *et al.*, 2020). SARS-Cov-2 memiliki RNA rantai tunggal yang dilapisi oleh kapsid berbentuk helikal membentuk nukleokapsid. SARS-Cov-2 juga memiliki selubung (protein E), protein spike atau protein S, dan membran (protein M) yang tertanam dalam lapisan *lipid bilayer* yang diturunkan dari membran inang yang melindungi nukleokapsid (Gambar 2.1) (Payne, 2017; Santos *et al.*, 2020).



Gambar 2.1 Struktur skema SARS-CoV-2. Struktur virus terutama dibentuk oleh protein struktural seperti protein *spike* (S), membran (M), *envelope* (E), dan nukleokapsid (N). Protein S, M, dan E semuanya tertanam dalam amplop virus, lapisan ganda lipid yang berasal dari membran sel inang. Protein N berinteraksi dengan RNA virus ke inti virion (Salahudeen *et al.*, 2020)

c. Struktur Genom

Genom SARS-CoV-2 adalah sebuah RNA berantai tunggal dengan sense positif (Lai *et al.*, 2020). *Sense* positif artinya, genom tersebut merupakan mRNA *template* yang dapat langsung ditranslasi menjadi protein (Salonen *et al.*, 2004). Genom virus SARS-Cov-2 berukuran antara 26 dan 32 kb dan terdiri dari 6-11 *Open Reading Frame* (ORF) yang mengkode 9680 poliprotein asam amino (Jin *et al.*, 2020). ORF pertama terdiri dari sekitar 67% genom yang mengkode 16 protein nonstruktural (nsps), sedangkan ORF yang tersisa mengkode protein aksesori dan protein struktural. Genom SARS-CoV-2 tidak memiliki gen hemagglutinin-esterase dan variasi urutan antara SARS-CoV-2 dan SARS-CoV tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan pada ORF dan nsps (Gambar 2.2) (Kumaret *et al.*, 2020).



Gambar 2.2 Struktur genom SARS-CoV-2. Ukuran genom virus corona berkisar antara 26 hingga 32 kb dan terdiri dari 6–11 kerangka baca terbuka (ORF) yang menyandikan 9680 asam amino poliprotein. ORF1a/b terdiri dari sekitar 67% genom yang mengkode 16 protein nonstruktural (nsps), sedangkan ORF yang tersisa mengkodekan protein aksesori dan struktural (Kumar *et al.*, 2020)

Analisis filogenetik menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 memiliki kemiripan (88-89%) dengan dua varian *SARS-like coronaviruses* yang terdapat pada kelelawar, bernama bat-SL-CoVZC45 (*GenBank accession no.* MG772933.1) dan bat-SL-CoVZXC21 (*GenBank accession no.* MG772934.1), tetapi memiliki kemiripan yang sedikit jauh dari SARS-CoV (~79%) dan *Middle East respiratory syndrome coronavirus* (MERS-CoV) (~50% kemiripan) (Lai *et al.*, 2020).

d. Stabilitas SARS-CoV-2

SARS-Cov-2 stabil pada pH 3.0, mampu bertahan selama 24 Jam pada lingkungan, sensitif terhadap pemanasan (56°C selama 30 menit, sinar UV matahari), dan rusak bila terkena desinfektan seperti alkohol 70%, Hipoklorit, H₂O₂, dan Klorin. SARSCoV-2 lebih stabil pada bahan plastik dan stainless steel (>72 jam) dibandingkan tembaga (4 jam) dan kardus (24 jam). Studi lain di Singapura menemukan pencemaran lingkungan yang ekstensif pada kamar dan toilet pasien COVID-19 dengan gejala ringan. Virus dapat dideteksi di gagang pintu, dudukan toilet, tombol lampu, jendela, lemari, hingga kipas ventilasi, namun tidak pada sampel udara (Ong *et al.*, 2020).

2.4 Varian-Varian SARS-CoV-2 Hingga Kini

Semua virus, termasuk SARS-CoV-2, virus yang menyebabkan COVID-19, berubah seiring waktu. Sebagian besar perubahan tidak banyak berdampak pada properti virus. Namun, beberapa perubahan dapat memengaruhi sifat virus, seperti seberapa mudah penyebarannya, tingkat keparahan penyakit yang terkait, atau kinerja vaksin, obat terapeutik, alat diagnostik, atau tindakan kesehatan dan sosial masyarakat lainnya (WHO, 2021). Sampai saat ini SARS-CoV-2 telah mengalami berbagai perubahan atau mutasi daripada strain awalnya. Perubahan atau mutasi yang terjadi pada materi genetik telah menciptakan varian-varian baru virus SARS-CoV-2.

WHO, bekerja sama dengan mitra, jaringan pakar, otoritas nasional, lembaga, dan peneliti telah memantau dan menilai evolusi SARS-CoV-2 sejak Januari 2020. Selama akhir 2020, munculnya varian yang meningkatkan risiko kesehatan masyarakat global mendorong karakterisasi *Variants of Interest* (VOI) dan *Variants of Concern* (VOCs) tertentu, untuk memprioritaskan pemantauan dan penelitian global, dan pada akhirnya untuk menginformasikan tanggapan yang sedang berlangsung terhadap pandemi COVID-19 (WHO, 2021).

Sistem tata nama yang ditetapkan untuk penamaan dan pelacakan garis keturunan genetik SARS-CoV-2 oleh *GISAID*, *Nextstrain* dan *Pango* saat ini dan akan tetap digunakan oleh para ilmuwan dan dalam penelitian ilmiah. Untuk membantu diskusi publik tentang varian, WHO mengumpulkan sekelompok ilmuwan dari Kelompok Kerja Evolusi Virus WHO (sekarang disebut Kelompok Penasihat Teknis tentang Evolusi Virus), jaringan laboratorium rujukan COVID-19 WHO, perwakilan dari *GISAID*, *Nextstrain*, *Pango* dan ahli tambahan dalam virologi, nomenklatur mikroba dan komunikasi dari beberapa negara dan lembaga untuk mempertimbangkan label VOI dan VOC yang mudah diucapkan dan tidak menimbulkan stigma. Saat ini, kelompok ahli yang dibentuk oleh WHO ini telah merekomendasikan penggunaan huruf Alfabet Yunani,

yaitu Alpha, Beta, Gamma, Delta yang akan lebih mudah dan praktis untuk dibahas oleh audiens non-ilmiah. Saat menggunakan skema penamaan ini dan mengacu pada urutan genom SARS-CoV-2 yang diidentifikasi dari kasus pertama (Desember 2019), istilah 'virus indeks' harus digunakan (WHO, 2021).

a. Variant of Concern

Varian SARS-CoV-2 yang memenuhi definisi VOI dan telah terbukti terkait dengan satu atau lebih perubahan pada tingkat signifikansi kesehatan masyarakat global memiliki karakteristik:

1. Peningkatan penularan atau perubahan yang merugikan dalam epidemiologi COVID-19.
2. Peningkatan virulensi atau perubahan presentasi penyakit klinis.
3. Penurunan efektivitas kesehatan masyarakat dan tindakansosial atau diagnostik yang tersedia, vaksin, terapi.

Tabel 2.2 Varian SARS-Cov-2 Yang Termasuk Dalam Kelompok VOC

WHO label	Pango lineage	GISAID clade	Nexstra in clade	Tambahan Perubahan Asam Amino yang dimonitor	Sampel pertama yang didokumentasi	Tanggal penunjukkan
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A, 21I, 21J	+S:K417 N +S:E484K	India, Oct-2020	VOI: 4-Apr-2021 VOC: 11-May-2021
Omicron	B.1.1.529	GR/484A	21K, 21L, 21M	+S:R346K +S:L452R +S:F486V	Multiple countries, Nov-2021	VUM: 24-Nov-2021 VOC: 26-Nov-2021

Sedangkan varian SARS-CoV-2 yang sebelumnya masuk dalam kelompok VOC (penjelasan pada poin c) yaitu:

WHO label	Pango lineage	GISAID clade	Nexstrain clade	Sampel pertama yang didokumentasi	Tanggal penunjukkan
Alfa	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	United Kingdom, Sep-2020	VOC: 18-Dec-2020 Previous VOC: 09-Mar-2022
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	South Africa, May-2020	VOC: 18-Dec-2020 Previous VOC: 09-Mar-2022
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	Brazil, Nov-2020	VOC: 11-Jan-2021 Previous VOC: 09-Mar-2022

b. Variant of Interest (VOI)

Varian SARS-CoV-2 yang termasuk dalam VOI memiliki perubahan genetik yang diperkirakan atau diketahui mempengaruhi karakteristik virus seperti penularan, keparahan penyakit, pelepasan kekebalan, pelepasan diagnostik atau terapeutik, selain itu, kelompok ini diidentifikasi sebagai penyebab penularan komunitas yang signifikan atau beberapa kelompok COVID-19, di banyak negara dengan prevalensi relatif yang meningkat bersamaan dengan peningkatan jumlah kasus dari waktu ke waktu, atau dampak epidemiologis nyata lainnya yang menunjukkan risiko yang muncul terhadap kesehatan masyarakat global.

Saat ini tidak ada varian SARS-CoV-2 yang termasuk ke dalam kelompok ini. Namun, berikut ini terdapat varian SARS-CoV-2 yang termasuk dalam VOI yang beredar sebelumnya.

WHO label	Pango lineage	GISAID clade	Nexstrain clade	Sampel pertama yang didokumentasi	Tanggal penunjukkan
Epsilon	B.1.427 B.1.429	GH/452R.V1	21C	United States of America, Mar-2020	VOI: 5-Mar-2021 Previous VOI: 6-Jul-2021
Zeta	P.2	GR/484K.V2	20B/S.484K	Brazil, Apr-2020	VOI: 17-Mar-2021 Previous VOI: 6-Jul-2021
Eta	B.1.525	G/484K.V3	21D	Multiple countries, Dec-2020	VOI: 17-Mar-2021 Previous VOI: 20-Sep-2021

WHO label	Pango lineage	GISAID clade	Nexstrain clade	Sampel pertama yang didokumentasi	Tanggal penunjukkan
Theta	P.3	GR/1092K.V1	21E	Philippines, Jan-2021	VOI: 24-Mar-2021 Previous VOI: 6-Jul-2021
Iota	B.1.526	GH/253G.V1	21F	United States of America, Nov-2020	VOI: 24-Mar-2021 Previous VOI: 20-Sep-2021
Kappa	B.1.617.1	G/452R.V3	21B	India, Oct-2020	VOI: 4-Aprl-2021 Previous VOI: 20-Sep-2021
Lambda	C.37	GR/452Q.V1	21G	Peru, Dec-2020	VOI: 14-Jun-2021 Previous VOI: 9-Mar-2022
Mu	B.1.621	GH	21H	Colombia, Jan-2021	VOI: 30-Aug-2021 Previous VOI: 9-Mar-2022

c. VOC/VOI Yang Beredar Sebelumnya

VOC atau VOI yang ditunjuk yang telah terbukti tidak lagi menimbulkan risiko tambahan besar bagi kesehatan masyarakat global dibandingkan dengan varian SARS-CoV-2 yang beredar lainnya, dapat ditetapkan sebagai VOC atau VOI yang beredar sebelumnya. Hal ini dilakukan melalui penilaian ahli kritis, bekerja sama dengan Kelompok Penasihat Teknis tentang Evolusi Virus dari beberapa kriteria, seperti insiden yang diamati/prevalensi relatif dari deteksi varian di antara sampel yang diurutkan dari waktu ke waktu dan antara lokasi geografis, ada/tidaknya faktor risiko, dan setiap dampak berkelanjutan pada tindakan pengendalian. Negara-negara Anggota harus terus memantau varian yang termasuk VOC dan VOI yang beredar sebelumnya dan menandai setiap peningkatan kasus yang diamati terkait dengan virus ini. Penunjukan dari VOC dan VOI yang beredar saat ini menjadi VOC/VOI yang beredar sebelumnya mencerminkan penurunan tajam dalam sirkulasi varian, tetapi tidak mengecualikan peningkatan varian ini di masa mendatang.

d. Variant Under Monitoring (VUM)

Varian SARS-CoV-2 dengan perubahan genetik yang diduga mempengaruhi karakteristik virus dengan beberapa indikasi bahwa hal itu dapat menimbulkan risiko di masa depan, tetapi bukti dampak fenotipik atau epidemiologis saat ini tidak jelas, memerlukan pemantauan yang ditingkatkan dan penilaian ulang sambil menunggu bukti baru.

e. Formerly Monitored Variant

VOC/VOI/VUM sebelumnya, termasuk garis keturunannya, yang telah diklasifikasi ulang berdasarkan setidaknya satu kriteria berikut: (1) varian tidak lagi beredar pada tingkat signifikansi kesehatan masyarakat global, (2) varian telah beredar untuk waktu yang lama tanpa dampak apa pun pada situasi epidemiologis secara keseluruhan,

atau (3) bukti ilmiah menunjukkan bahwa varian tersebut tidak terkait dengan sifat terkait apa pun.

f. Konstelasi Mutasi yang menentukan VOC dan VOI

Untuk setiap varian, profil asam amino berubah dibandingkan dengan virus awal (*GISAID Accession ID*: EPI_ISL_402124). Perbedaan ini dilihat berdasarkan 1.000 genom pertama (untuk Theta, didasarkan pada 544 genom) yang tersedia di *GISAID* (genom dengan lebih sedikit dari 29.000 nukleotida dan >5% Ns dikeluarkan). Perubahan asam amino yang ada pada 85% dari urutan yang dianalisis ditampilkan. Sebagai catatan, perubahan asam amino yang relevan mungkin ada di wilayah lain genom SARS-CoV-2, dan tidak semua perubahan asam amino dalam protein *spike* dikaitkan dengan potensi perubahan karakteristik varian virus.

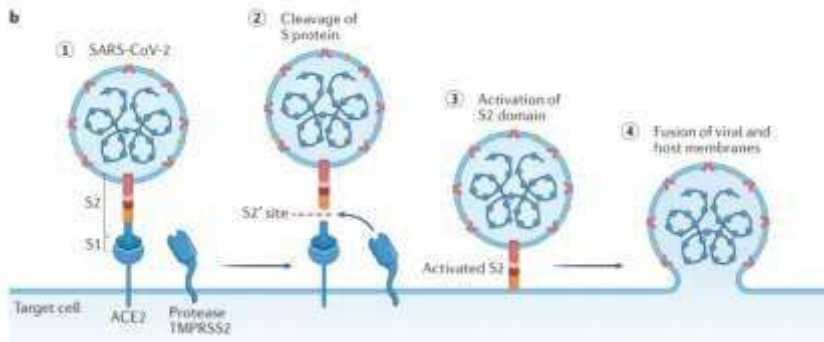
Referensi

- Carroll KC, Butel J, Morse S. Jawetz melnick and adelbergs medical microbiology 27 E: McGraw-Hill Education; 2015.
- Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, *et al.* Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020;69(6):1002-9.
- Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2005;24(11):S223-S7.
- Kathleen PT. Foundations in microbiology: basic principles: McGraw-Hill US Higher Ed; 2017.
- Kumar S, Nyodu R, Maurya VK, Saxena SK. Morphology, genome organization, replication, and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Springer;* 2020. p. 23-31.
- Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2020;55(3):105924.
- Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annual Review of Virology.* 2016;3(1):237.
- Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, *et al.* Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *Jama.* 2020;323(16):1610-2. Payne S. Family coronaviridae. *Viruses.* 2017:149.
- Salahudeen AA, Choi SS, Rustagi A, Zhu J, van Unen V, de la O SM, *et al.* Progenitor identification and SARS-CoV-2 infection in human distal lung organoids. *Nature.* 2020;588(7839):670-5.
- Salonen A, Ahola T, Kääriäinen L. Viral RNA replication in association with cellular membranes. *Membrane Trafficking in Viral Replication.* 2004:139-73.
- Santos IdA, Grosche VR, Bergamini FRG, Sabino-Silva R, Jardim ACG. Antivirals against coronaviruses: candidate drugs for SARS-CoV-2 treatment? *Frontiers in Microbiology.* 2020;11:1818.
- Tok TT, Tatar G. Structures and functions of coronavirus proteins: molecular modeling of viral nucleoprotein. *Int J Virol Infect Dis.* 2017;2(1):001- 7.
- World Health Organization. SARS-CoV-2 Variants. Geneva: WHO; 2021.

BAB 3

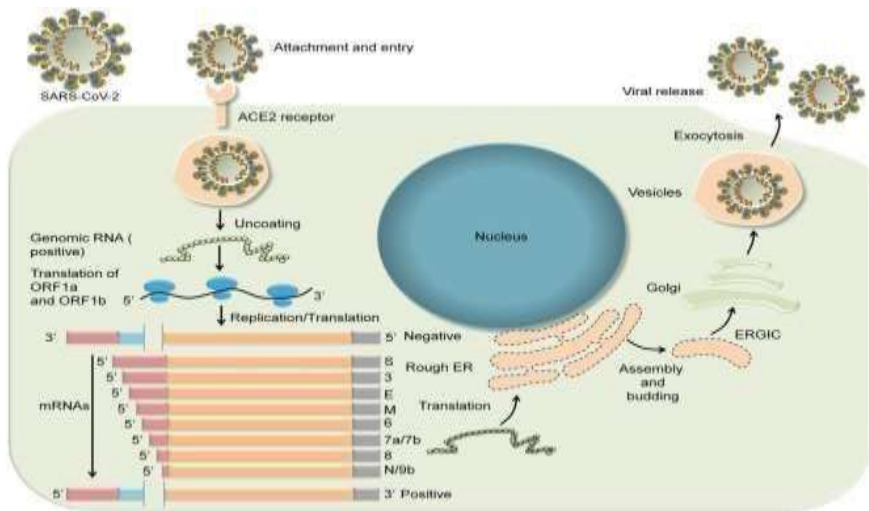
PATOGENESIS COVID-19

Penderita Covid-19 aktif dapat mentransmisikan virus SARS-CoV-2 melalui percikan saat bersin ataupun batuk. Bila percikan ini, tidak sengaja tersentuh atau terhirup oleh manusia lain, maka virus akan menginfeksi inang yang sehat ini (Han & Yang, 2020). Virus masuk melewati membran mukosa, terutama mukosa nasal dan laring, kemudian memasuki paru-paru melalui traktus respiratorius. Selanjutnya, virus akan menyerang organ target yang mengekspresikan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2), seperti paru-paru, jantung, sistem renal dan traktus gastrointestinal (Di Gennaro *et al.*, 2020). Saat mencapai sel target, protein spike dari SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor ACE2 (Handayani *et al.*, 2020). Protein *spike* SARS-Cov-2 merupakan suatu glikoprotein yang terdiri dari dua subunit: subunit S1, yang mengikat reseptor ACE2, dan subunit S2, yang memediasi fusi membran (Gambar 3.1). Kedua subunit ini dipisahkan oleh situs S1-S2, yang berisi motif pembelahan furin (Zhou *et al.*, 2020). Setelah mengikat ACE2 pada sel target, protein spike dibelah oleh protease serin transmembran TMPRSS2 di situs S2'. Pembelahan ini mengaktifkan trimer subunit S2 untuk menggabungkan lapisan ganda lipid virus dan pejamu, melepaskan kompleks ribonukleoprotein virus ke dalam sel (Lamers & Haagmans, 2022). Oleh karena itu, kemampuan virus untuk berikatan dengan ACE2 dan priming protein S ke protease selular, yaitu TMPRSS2 mempengaruhi kemampuan virus untuk masuk ke dalam sel inang (Di Gennaro *et al.*, 2020; Lingeswaran *et al.*, 2020).



Gambar 3.1 Protein S menempel pada reseptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) pada sel inang menggunakan domain S1 (tahap 1). Hal ini memungkinkan TMPRSS2 untuk membelah protein S (tahap 2), yang mengarah ke aktivasi domain S2 untuk fusi (tahap 3). S2 yang teraktivasi menggabungkan virus dan lipid bilayers inang, yang mengarah ke deposisi genom RNA untai tunggal sense-positif virus ke dalam sel inang (tahap 4) (Lamers & Haagmans, 2022)

Selain rute umum tersebut, ada rute masuk lain yang mungkin digunakan oleh virus yaitu endosom, di mana cathepsin dapat membelah protein spike, tetapi rute ini tidak efisien digunakan pada sel epitel primer. Selanjutnya ada co-reseptor lain (misalnya, neuropilin 1) dan protease (misalnya, cathepsin L, TMPRSS11D dan TMPRSS13) telah diusulkan untuk terlibat dalam entri SARS-CoV-2 juga, tetapi kontribusi masing-masing patogenesis SARS-CoV-2 masih belum jelas (Mykytyn *et al.*, 2021; Lamers *et al.*, 2021; Beumer *et al.*, 2021).



Gambar 3.2 Replikasi virus SARS-Cov-2 setelah masuk ke dalam sel host. Setelah masuk, RNA virus akan di-*uncoating* dan masuk ke dalam sitoplasma. Selanjutnya, RNA akan ditranslasi dan menghasilkan poliprotein replikasi pp1a dan pp1b, yang selanjutnya dipecah oleh proteinase yang dikodekan virus menjadi protein kecil. Replikasi SARS- CoV-2 melibatkan pergeseran bingkai ribosom selama proses translasi dan menghasilkan salinan genomik dan banyak spesies RNA subgenomik dengan transkripsi terputus yang diperlukan untuk protein virus yang relevan. Perakitan virion terjadi melalui interaksi RNA virus dan protein pada retikulum endoplasma (ER) dan kompleks Golgi. Virion ini kemudian dilepaskan dari sel melalui vesikel melalui eksositosis (Lamers & Haagmans, 2022)

Setelah virus masuk ke dalam sel inang, virus akan memulai proses replikasi (Gambar 3.2). Seperti halnya SARS-CoV, pada SARS-CoV-2 setelah virus masuk ke dalam sel, genom RNA virus akan dikeluarkan ke sitoplasma sel dan ditranslasikan menjadi dua poliprotein dan protein struktural. Selanjutnya, genom virus akan direplikasi. Glikoprotein pada selubung virus yang baru terbentuk masuk ke dalam membran retikulum endoplasma atau Golgi sel. Setelah itu, terjadi pembentukan nukleokapsid yang tersusun dari genom RNA dan protein nukleokapsid. Partikel virus akan tumbuh ke dalam retikulum endoplasma dan Golgi. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru (De Wit *et al.*, 2016). Pada tahap awal infeksi, belum ada perubahan yang berarti pada tubuh inang. Namun, selama 3-14 hari (masa inkubasi) replikasi akan makin masif dan tubuh mulai menunjukkan gejala yang ditandai dengan kadar

leukosit dan limfosit yang masih normal atau sedikit menurun. Meskipun, pasien belum merasakan gejala secara nyata. Selanjutnya, virus mulai menyebar melalui aliran darah, terutama menuju ke organ yang mengekspresikan ACE2. Pada saat ini, pasien mulai merasakan gejala ringan. Setelah mengalami gejala ringan, bila sistem imun masih gagal mengeliminasi virus dari tubuh, maka kondisi pasien dapat memburuk dengan ditandai oleh timbulnya sesak, menurunnya limfosit, dan perburukan lesi di paru. Jika fase ini tidak teratasi, dapat terjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome (ARSD)*, sepsis, dan komplikasi lain (Susilo *dkk.*, 2020, Di Gennaro *et al.*, 2020). Tingkat keparahan klinis berhubungan dengan usia (di atas 70 tahun), komorbiditas seperti diabetes, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), hipertensi, dan obesitas (DiGennaro *et al.*, 2020).

Patogenesis SARS-CoV-2 sangat dipengaruhi oleh faktor virus dan pejamu (Li *et al.*, 2020). Efek sitopatik virus dan kemampuannya mengalahkan respons imun menentukan keparahan infeksi (Qin *et al.*, 2020). Disregulasi sistem imun kemudian berperan dalam kerusakan jaringan pada infeksi SARS-CoV-2. Respons imun yang tidak adekuat menyebabkan replikasi virus dan kerusakan jaringan. Di sisi lain, respons imun yang berlebihan juga dapat menyebabkan kerusakan jaringan (Li *et al.*, 2020).

Referensi

- Beumer J, Geurts MH, Lamers MM, Puschhof J, Zhang J, van der Vaart J, *et al.* A CRISPR/Cas9 genetically engineered organoid biobank reveals essential host factors for coronaviruses. *Nature Communications*. 2021;12(1):1-12.
- De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*. 2016;14(8):523-34.
- Di Gennaro F, Pizzol D, Marotta C, Antunes M, Racialbuto V, Veronese N, *et al.* Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(8):2690.
- Handayani D, Hadi D, Isbaniah F, Burhan E, Agustin H. Corona Virus Disease 2019. *Jurnal Respirologi Indonesia*. 2020;40:119-29.
- Lamers MM, Mykytyn AZ, Breugem TI, Wang Y, Wu DC, Riesebosch S, *et al.* Human airway cells prevent SARS-CoV-2 multibasic cleavage site cell culture adaptation. *Elife*. 2021;10.
- Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*. 2022;20(5):270-84.
- Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, *et al.* Coronavirus infections and immune responses. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(4):424-32.
- Lingeswaran M, Goyal T, Ghosh R, Suri S, Mitra P, Misra S, *et al.* Inflammation, immunity and immunogenetics in COVID-19: anarrative review. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2020;35(3):260-73.
- Mykytyn AZ, Breugem TI, Riesebosch S, Schipper D, van den Doel PB, Rottier RJ, *et al.* SARS-CoV-2 entry into human airway organoids is serine protease-mediated and facilitated by the multibasic cleavage site. *Elife*. 2021;10.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y. Desregulación de la respuesta inmune en pacientes con coronavirus 2019 (COVID-19) en Wuhan, China. *Enfermedades infecciosas e Infecciosas cClínicas*. 2020;71(15):762-8.

BAB 4

IMUNITAS MELAWAN COVID-19

4.1 Sistem Imun

Sistem imun merupakan perangkat tubuh manusia yang bertugas memproteksi tubuh terhadap infeksi dan tumor. Prinsip utama sistem imun dalam melawan mikroba maupun tumor dapat digolongkan menjadi dua yakni sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif. Sistem imun bawaan merespon penyebab penyakit secara langsung dan cepat tapi tidak spesifik, sebaliknya sistem imun adaptif merespon mikroba secara spesifik dan memiliki sel memori yang dapat digunakan bila terjadi infeksi ulang (Abbas *et al.*, 2019).

Sistem imun bawaan (*innate immunity*) merupakan kekebalan bawaan yang dimiliki seorang individu sejak dilahirkan dan yang selalu hadir dan tersedia dalam waktu yang sangat singkat untuk melindungi individu dari agen asing. Elemen sistem imun bawaan terdiri dari dua jenis, yaitu sistem imun bawaan non-seluler dan seluler. Hambatan fisik dan kimia termasuk dalam imunitas bawaan non-seluler. Permukaan tubuh dan komponen internal, seperti kulit, selaput lendir, dan refleks batuk, yang menghadirkan hambatan efektif bagi agen lingkungan termasuk dalam hambatan fisik. Asam lemak, pH, komplemen, demam, interferon, zat lain dilepaskan oleh leukosit, dan molekul pengenalan pola (reseptor bawaan), yang dapat mengikat berbagai mikroorganisme (misalnya, *Toll like receptor* atau TLR), serta protein serum seperti -lisin, enzim lisozim, poliamina, dan kinin, dan lain-lain termasuk dalam hambatan kimia. Seangkan, elemen imunitas bawaan seluler termasuk di dalamnya adalah sel-sel fagosit seperti: granulosit, makrofag, dan sel mikroglia dari sistem saraf pusat, yang berpartisipasi dalam penghancuran dan penghapusan bahan asing yang

telah menembus, hambatan fisik dan kimia (Coico,2021).

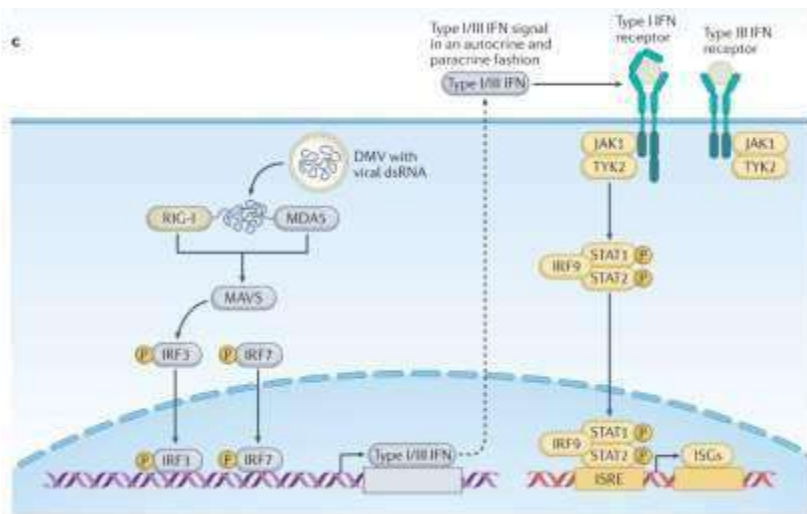
Sistem imun adaptif (*adaptive immunity*) merupakan perangkat kekebalan tubuh yang muncul setelah kekebalan tubuh bawaan. Sistem imun adaptif lebih spesifik dan memerlukan pengenalan antigen sebelum aktif bekerja. Sel T dan Sel B merupakan perangkat yang termasuk ke dalam sistem imun adaptif (Coico, 2021).

4.2 Respon Imun Terhadap Covid-19

Mekanisme respons imun terhadap SARS-CoV-2 dimulai ketika virus masuk ke dalam sel (Zhu *et al.*, 2020). Setelah masuk, genom SARS-CoV-2 sense positif secara langsung memulai produksi protein virus, termasuk protein replikasi yang membentuk pabrik replikasi dari membran retikulum endoplasma. Pabrik replikasi ini mengandung vesikel membran ganda di mana transkripsi terjadi, melindungi intermediet transkripsi RNA untai ganda (dsRNA) agar tidak terdeteksi oleh reseptor pengenalan pola sitoplasma (PRRs) (Gambar 4.1) (Ogando *et al.*, 2020).

PRR sitoplasma utama yang mampu mendeteksi SARS-CoV-2 ialah MDA5 (refs), yang mengenali dsRNA panjang dan memulai kaskade pensinyalan untuk mempromosikan transkripsi interferon tipe I dan tipe III (Yin *et al.*, 2021; Sampaio *et al.*, 2021). Interferon dan kemokin juga diproduksi oleh sel epitel pengobservasi dan sel imun lokal (misalnya, neutrofil dan makrofag) sebagai respons terhadap deteksi SARS-CoV-2 menggunakan reseptor seperti Toll endosom (TLR) atau efek parakrin dari interferon yang diproduksi secara lokal (Gambar 4.1) (Zhou *et al.*, 2020). Keberadaan sinyal interferon akan menstimulasi ekspresi gen-gen yang memiliki fungsi antivirus (daya tarik sel imun). Pada saat yang sama, produksi sitokin juga mendorong perkembangan respon sel B dan sel T adaptif yang membantu membersihkan virus. Jika virus tidak dibersihkan dengan respons bawaan atau adaptif, virus dapat menyebar ke saluran pernapasan

bagian bawah melalui inhalasi partikel virus dari saluran pernapasan bagian atas atau dengan penyebaran bertahap di sepanjang percabangan trakeobronkial. Sebagai alternatif, tempat awal infeksi dapat berupa saluran pernapasan bagian bawah. Hal ini pada akhirnya dapat menyebabkan infeksi pada alveoli, menyebabkan peradangan dan membatasi pertukaran gas (Lamers *et al.*, 2021). Di alveoli, SARS-CoV-2 telah terbukti menginfeksi sel alveolar tipe 2 (AT2) baik secara *in vivo* maupun *in vitro* (Salahudeen *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020). Sedangkan sel alveolar tipe 1 (AT1) menutupi sebagian besar permukaan alveolar dan memediasi pertukaran gas, sel AT2 mengeluarkan surfaktan paru yang diperlukan untuk melumasi paru-paru, yang mengurangi tegangan permukaan di alveoli selama respirasi. Selain itu, sel AT2 adalah sel progenitor sel AT1 di paru-paru manusia dewasa (Barkauskas *et al.*, 2013).



Gambar 4.1 Respon Imun terhadap SARS-CoV-2. Replikasi virus menciptakan intermediet RNA untai ganda (dsRNA) yang dapat mengaktifkan jalur penginderaan imun bawaan sitoplasma melalui aktivasi MDA5 atau RIG-I, sehingga memulai kaskade pensinyalan melalui MAVS yang akhirnya mengarah pada produksi interferon tipe I dan tipe III (IFNs). Interferon ini bertindak secara parakrin dan autokrin melalui reseptor membran plasma dan kaskade pensinyalan JAK-STAT1/2 dan mengarah pada produksi gen yang distimulasi interferon (ISG) yang memiliki fungsi antivirus langsung dan tidak langsung. DMV: vesikel membran ganda; ISRE: elemen respons yang peka interferon (Lamers *et al.*, 2021)

Selain karena adanya produksi sitokin, presentasi antigen virus oleh molekul major histocompatibility complex (MHC) kelas I juga diperlukan untuk memicu respon adaptif tubuh (Li *et al.*, 2020). Presentasi antigen akan menstimulasi respons imunitas humoral dan selular tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus. Pada respons imun humoral terbentuk IgM dan IgG terhadap SARS-CoV. IgM terhadap SARS-CoV hilang pada akhir minggu ke-12 dan IgG dapat bertahan jangka panjang (Li *et al.*, 2020). Hasil penelitian terhadap pasien yang telah sembuh dari SARS menunjukkan setelah 4 tahun dapat ditemukan sel T CD4+ dan CD8+ memori yang spesifik terhadap SARS-CoV, tetapi jumlahnya menurun secara bertahap tanpa adanya antigen (Fan *et al.*, 2009).

4.3 Gambaran Respon Imun Berdasarkan Gejala

1. Respon Imun Gejala Ringan

Respons imun yang terjadi pada pasien dengan manifestasi COVID-19 yang tidak berat tergambar dari sebuah laporan kasus di Australia. Pada pasien tersebut didapatkan peningkatan sel T CD38+HLA-DR+ (sel T teraktivasi), terutama sel T CD8 pada hari ke-7-9. Selain itu didapatkan peningkatan antibody secreting cells (ASCs) dan sel T helper folikuler di darah pada hari ke-7, tiga hari sebelum resolusi gejala (Thevarajan *et al.*, 2020).

Peningkatan IgM/IgG SARS-CoV-2 secara progresif juga ditemukan dari hari ke-7 hingga hari ke-20. Perubahan imunologi tersebut bertahan hingga 7 hari setelah gejala beresolusi. Ditemukan pula penurunan monosit CD16+CD14+ dibandingkan kontrol sehat. Sel *natural killer* (NK) HLA-DR+CD3-CD56+ yang teraktivasi dan monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1; CCL2) juga ditemukan menurun, namun kadarnya sama dengan kontrol sehat. Pada pasien dengan manifestasi COVID-19 yang tidak berat ini tidak ditemukan

peningkatan kemokin dan sitokin proinflamasi, meskipun pada saat bergejala (Thevarajan *et al.*, 2020).

2. Respon Imun Gejala Berat

Suatu penelitian yang dilakukan di China melaporkan hitung limfosit yang lebih rendah, leukosit dan rasio neutrofil-limfosit yang lebih tinggi, serta persentase monosit, eosinofil, dan basofil yang lebih rendah pada kasus COVID-19 yang berat. Sitokin proinflamasi yaitu TNF- α , IL-1 dan IL-6 serta IL-8 dan penanda infeksi seperti prokalsitonin, ferritin dan C-reactive protein juga didapatkan lebih tinggi pada kasus dengan klinis berat. Sel T helper, T supresor, dan T regulator ditemukan menurun pada pasien COVID-19 dengan kadar T helper dan T regulator yang lebih rendah pada kasus berat (Qin *et al.*, 2020).

Laporan kasus lain pada pasien COVID-19 dengan ARDS juga menunjukkan penurunan limfosit T CD4 dan CD8. Limfosit CD4 dan CD8 tersebut berada dalam status hiperaktivasi yang ditandai dengan tingginya proporsi fraksi HLA-DR+CD38+. Limfosit T CD8 didapatkan mengandung granula sitotoksik dalam konsentrasi tinggi (31,6% positif perforin, 64,2% positif granulin, dan 30,5% positif granulin dan perforin). Selain itu ditemukan pula peningkatan konsentrasi Th17 CCR6+ yang proinflamasi (74). ARDS merupakan penyebab utama kematian pada pasien COVID-19. Penyebab terjadinya ARDS pada infeksi SARS-CoV-2 adalah badai sitokin, yaitu respons inflamasi sistemik yang tidak terkontrol akibat pelepasan sitokin proinflamasi dalam jumlah besar (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10 IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , dan TGF β) serta kemokin dalam jumlah besar (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, dan CXCL10) (Xu *et al.*, 2020). *Granulocyte-colony stimulating factor*, *interferon- γ inducible protein 10*, *monocyte chemoattractant protein 1*, dan *macrophage inflammatory protein 1 alpha* juga menunjukkan peningkatan. Respons imun yang berlebihan ini dapat menyebabkan kerusakan paru dan fibrosis sehingga terjadi disabilitas fungsional

(Zumla *et al.*, 2020).

4.4 Vaksinasi dan Kekebalan bersama

Vaksinasi merupakan proses memasukkan kuman yang sudah dilemahkan atau dimatikan atau bagian tubuh kuman untuk merangsang respons imun membentuk antibodi secara aktif untuk melawan kuman (Soegiarto, 2021). Vaksin dapat memberikan kekebalan pada tubuh dengan cara mengenali dan melawan virus yang ditargetkan. Setelah mendapatkan vaksinasi maka tubuh yang terpapar oleh kuman/virus tersebut akan siap untuk memusnahkan dan mencegah timbulnya penyakit. Selain itu vaksin tidak hanya melindungi diri kita sendiri tetapi juga orang di sekitar kita. Vaksinasi dapat mengurangi atau memutus rantai penularan menurunkan angka kesakitan dan kematian serta dapat meraih *herd immunity* di kelompok masyarakat (Soegiarto, 2021).

Herd immunity atau kekebalan kelompok adalah suatu kondisi ketika sebagian besar populasi kebal terhadap penyakit menular tertentu sehingga memberikan perlindungan tidak langsung atau kekebalan kelompok bagi mereka yang tidak kebal terhadap penyakit menular tersebut. Misalnya, jika 80% populasi kebal terhadap suatu virus, empat dari setiap lima orang yang bertemu seseorang dengan penyakit tersebut tidak akan sakit dan tidak akan menyebarkan virus tersebut lebih jauh. Dengan cara ini, penyebaran penyakit tersebut dapat dikendalikan. Bergantung pada seberapa menular suatu infeksi, biasanya 70% hingga 90% populasi membutuhkan kekebalan untuk mencapai kekebalan kelompok (RI KK, 2021).

Pencapaian level kekebalan bersama dapat terjadi secara alami atau pernah terinfeksi maupun melalui vaksinasi (Randolph & Barreiro, 2020). Akan tetapi, WHO lebih mendukung pencapaian herd immunity melalui vaksinasi, bukan dengan membiarkan penyakit menyebar melalui segmen populasi mana pun, karena ini akan mengakibatkan kasus dan kematian yang tidak perlu. Herd immunity terhadap COVID-19 harus dicapai dengan melindungi orang melalui

vaksinasi, bukan dengan memaparkan mereka pada patogen penyebab penyakit (WHO, 2020).

Vaksin melatih sistem kekebalan kita untuk menciptakan protein yang melawan penyakit, yang dikenal sebagai 'antibodi', seperti yang akan terjadi ketika kita terpapar suatu penyakit, tetapi - yang terpenting - vaksin bekerja tanpa membuat kita sakit. Orang yang divaksinasi dilindungi dari penyakit yang dimaksud dan menularkan patogen, memutus rantai penularan (WHO, 2020). Untuk mencapai herd immunity dengan aman terhadap COVID-19, sebagian besar populasi perlu divaksinasi, menurunkan jumlah keseluruhan virus yang dapat menyebar di seluruh populasi. Salah satu tujuan mengupayakan herd immunity adalah untuk menjaga kelompok rentan yang tidak dapat divaksinasi (misalnya karena kondisi kesehatan seperti reaksi alergi terhadap vaksin) aman dan terlindungi dari penyakit. Persentase orang yang membutuhkan kekebalan untuk mencapai *herd immunity* berbeda-beda untuk setiap penyakit. Misalnya, kekebalan kawanan terhadap campak membutuhkan sekitar 95% populasi untuk divaksinasi. Sisa 5% akan dilindungi oleh fakta bahwa campak tidak akan menyebar di antara mereka yang divaksinasi. Untuk polio, ambangnya sekitar 80%. Proporsi populasi yang harus divaksinasi COVID-19 untuk mulai mendorong herd immunity belum diketahui. Ini adalah bidang penelitian yang penting dan kemungkinan besar akan bervariasi menurut komunitas, vaksin, populasi yang diprioritaskan untuk vaksinasi, dan faktor lainnya. Mencapai *herd immunity* dengan vaksin yang aman dan efektif membuat penyakit menjadi lebih langka dan menyelamatkan nyawa (WHO, 2020).

Referensi

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Basic immunology e-book: functions and disorders of the immune system. Elsevier Health Sciences; 2019.
- Barkauskas CE, Crouce MJ, Rackley CR, Bowie EJ, Keene DR, Stripp BR, *et al.* Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung. *The Journal of Clinical Investigation.* 2013;123(7):3025-36.
- Coico R. Immunology: a short course. John Wiley & Sons; 2021.
- Fan YY, Huang ZT, Li L, Wu MH, Yu T, Koup RA, *et al.* Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection. *Archives of Virology.* 2009;154(7):1093-9.
- Huang J, Hume AJ, Abo KM, Werder RB, Villacorta-Martin C, Alysandratos K-D, *et al.* SARS-CoV-2 infection of pluripotent stem cell-derived human lung alveolar type 2 cells elicits a rapid epithelial-intrinsic inflammatory response. *Cell Stem Cell.* 2020;27(6):962-73. e7.
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis.* 2020;10:102 - 8.
- Ogando NS, Dalebout TJ, Zevenhoven-Dobbe JC, Limpens RW, van der Meer Y, Caly L, *et al.* SARS-coronavirus-2 replication in Vero E6 cells: replication kinetics, rapid adaptation and cytopathology. *The Journal of General Virology.* 2020;101(9):925.
- Randolph HE, Barreiro LB. Herd immunity: understanding COVID-19. *Immunity.* 2020;52(5):737-41.
- RI KK. Apa itu Herd Immunity? 2021.
- Sampaio NG, Chauveau L, Hertzog J, Bridgeman A, Fowler G, Moonen JP, *et al.* The RNA sensor MDA5 detects SARS-CoV-2 infection. *Scientific Reports.* 2021;11(1):1-10.
- Soegiarto G. Respons imun terhadap vaksin COVID-19 dan komorbid sebagai pertimbangan kehati-hatian. Surabaya: FK Unair; 2021.
- Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, *et al.* Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nature Medicine.* 2020;26(4):453-5.
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Herd immunity, lockdowns and COVID-19. Geneva: WHO; 2020.
- Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020;8(4):420-2.
- Yin X, Riva L, Pu Y, Martin-Sancho L, Kanamune J, Yamamoto Y, *et al.* MDA5 governs the innate immune response to SARS-CoV-2 in lung epithelial cells. *Cell Reports.* 2021;34(2):108628.
- Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *TheLancet.* 2020;395(10224):e35-e6.

BAB 5

DIAGNOSIS COVID-19

5.1 Pemeriksaan Utama

a. Pemeriksaan Molekuler

- 1) **RT-PCR.** Saat ini, *quantitative* RT-PCR (qRT-PCR) umum digunakan untuk diagnosis COVID-19 dan merupakan baku emas untuk diagnostik molekuler dari berbagai jenis virus atau bakteri patogen yang *fastidious* (Afzal, 2020). Kuantitatif RT-PCR memiliki beberapa kelebihan yaitu lebih spesifik, konsisten, hasil dapat diperoleh dalam waktu 3-5 jam, dapat digunakan dengan mudah, hanya memerlukan primer-probe tertentu yang dirancang dan disintesis sesuai gen target (Afzal, 2020; Corman *et al.*, 2020). Setelah hasil primer virus SARS-CoV-2 dari China dipublikasikan, diagnostik kandidat alat tes rRT-PCR dirancang dan dikembangkan para peneliti lainnya (Kumar *et al.*, 2020). Berbagai lembaga atau produsen telah memilih paduan gen target yang berbeda dari banyak gen SARS-CoV-2 (gen ORF-1a, gen ORF-1b, gen RdRp, gen N, gen E dan lainnya), sehingga setiap alat tes memiliki variasi tingkat sensitivitas. Selain masalah sensitivitas yang bervariasi, qRT-PCR memiliki beberapa kelemahan seperti bahaya *biosafety* dan *biosecurity* yang mungkin terjadi selama pemrosesan sampel, transportasi, proses ekstraksi asam nukleat, dan kebutuhan peralatan laboratorium yang mumpuni untuk melakukan pemeriksaan qRT-PCR seperti kabinet *biosafety*, ruangan yang memiliki tekanan negatif dan peralatan pendukung lainnya. Peralatan dan standar ruangan harus dipenuhi, agar keamanan dan keselamatan petugas terjaga demikian juga kualitas mutu hasil pemeriksaan

(Corman *et al.*, 2020; Chu *et al.*, 2020). Semua kelemahan ini harus dapat diatasi pada keadaan darurat kesehatan atau situasi wabah global saat ini. Selain itu, dengan alat PCR kita dapat mendeteksi tidak hanya target virus, tetapi juga dapat melakukan deteksi beberapa virus pernapasan secara bersamaan yang menyebabkan peningkatan adanya risiko positif palsu atau negatif palsu (Tang *et al.*, 2020).

- 2) **Tes Cepat Molekuler (Rapid Molecular Based Test)**. Tes cepat molekuler lebih mudah dikerjakan dan lebih cepat karena prosesnya otomatis sehingga sangat membantu mempercepat deteksi (Xpert, 2021). Seperti RT-PCR, tes cepat molekuler (TCM) juga direkomendasikan untuk pasien kasus suspek, konfirmasi dan probable dan orang tanpa gejala (OTG). Berdasarkan uji yang telah dilakukan oleh *Food And Drug Administration* (FDA), WHO mengatakan bahwa sebuah tes cepat molekuler dapat digunakan untuk mengidentifikasi infeksi COVID-19. Salah satu keuntungan dari teknik ini yaitu seluruh tahap dari pengujian bersifat otomatis dan memberikan hasil dalam waktu 45 menit. *GeneXpert* adalah sistem yang dioperasikan menggunakan cartridge khusus untuk COVID-19, yakni *Xpert Xpress SARS-CoV-2*. *Xpert Xpress SARS-CoV-2* bersifat cepat dan merupakan jenis RT-PCR yang ditujukan untuk mendeteksi asam nukleat dari virus SARS-CoV-2 pada spesimen saluran pernapasan atas (seperti nasofaringeal, orofaringeal, nasal ataupun swab turbin, dan/atau sampel pencucian hidung ataupun aspirasi) yang dikumpulkan melalui individu yang dicurigai terinfeksi COVID-19 yang dilakukan oleh tenaga kesehatan. Hasil pemeriksaan yang positif mengindikasikan bahwa sedang terjadi infeksi aktif dari virus SARS-CoV-2. Sedangkan hasil negatif tidak menutup kemungkinan terjadinya infeksi, sehingga perlu dilakukan kombinasi

dengan melakukan observasi klinis, riwayat pasien dan informasi epidemiologis. Keunggulan menggunakan TCM ini yaitu tingkat akurasi tinggi, dan alat ini tersebar di hampir seluruh kab/kota di Indonesia. Kekurangannya adalah dibutuhkan biaya yang cukup tinggi untuk satu kali pemeriksaan per specimen dan membutuhkan tingkat keamanan laboratorium minimal BSL-2 (Yanti *dkk.*, 2019).

- 3) **LAMP.** *Loop-mediated isothermal amplification* (LAMP) merupakan salah satu teknik molekuler yang relatif baru untuk diagnosis COVID-19. Metode ini juga menggunakan teknik amplifikasi molekuler yang dapat mendeteksi materi genomik dengan efisiensi tinggi dan dalam waktu yang lebih singkat. Hal yang membedakan LAMP dengan RT-PCR terletak pada suhu reaksi dan jumlah primer. Pada LAMP sintesis DNA target dilakukan pada suhu konstan 60–65°C menggunakan enzim DNA polimerase dan empat primer yang dirancang khusus untuk mengenal sekuens DNA target. Penggunaan suhu konstan ini memperpendek durasi proses amplifikasi sehingga durasi hasil tes dapat keluar lebih cepat dibandingkan metode PCR. Metode ini sangat spesifik dan memiliki sensitivitas yang tinggi, cepat dan lebih ekonomis (La Marca *et al.*, 2020; Nagamine *et al.*, 2002).
- 4) **Next Generation Sequencing.** *Next generation sequencing* (NGS) juga disebut sebagai *High throughput sequencing* (HTS). Metode ini dipakai untuk menentukan urutan genomik, digunakan lebih dari 1 juta pasang basa dalam satu kali pemeriksaan. Teknik ini, mampu mendiagnosis penyakit hereditas, kanker, dan penyakit infeksi serta untuk melacak wabah *Methicillin Resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) di rumah sakit (Harris *et al.*, 2013; Brown *et al.*, 2018). Metode ini memiliki akurasi yang tinggi dan pelacakan yang baik untuk telusur sumber penularan. Namun, penggunaan

metode ini membutuhkan keahlian khusus dan biaya yang cukup mahal (Brown *et al.*, 2018).

b. Pemeriksaan Antigen/Antibodi

Metode pengujian berbasis serologis biasanya mendeteksi virus sebagai antigen atau mendeteksi antibodinya dari sampel darah. Sampel darah mengandung konsentrasi antibodi atau antigen spesifik virus yang signifikan dan terukur. Dua jenis antibodi utama dalam darah yang dimaksud adalah imunoglobulin G (IgG) dan imunoglobulin M (IgM). IgM muncul dalam beberapa hari dan bertindak sebagai sistem imun aktif yang pertama kali timbul, lalu diikuti oleh produksi IgG yang bekerja mengeliminasi infeksi. Tes darah untuk COVID-19 bertujuan mendeteksi protein (antigen/biomarker khas) atau antibodi khusus terhadap virus SARS-CoV-2 yang bersifat spesifik (Bastos *et al.*, 2020).

Rapid Antigen SARS-COV2 merupakan metode pemeriksaan imunoserologi dengan format tes alur lateral yang mudah digunakan dan umum dipakai untuk tes HIV, malaria, dan influenza. *Antigen-Rapid Detection Test* (Ag-RDT) biasanya terdiri dari kaset plastik dengan rongga sampel dan penyangga serta strip matriks nitroselulosa disertai penanda berupa garis uji. Target antigen akan terikat menjadi kompleks antigen-antibodi terkonjugasi. Target dari Ag-RDT biasanya berupa protein nukleokapsid virus yang berjumlah lebih banyak dari target antigen lainnya. Sampel yang dipakai untuk Ag—RDT adalah sampel usapan nasal atau nasofaringeal, tetapi para peneliti terus melakukan penelitian agar dapat menggunakan jenis sampel alternatif seperti air liur, cairan oral, agar memudahkan pengambilan sampel sehingga mempermudah deteksi pelacakan kasus secara efisien dan efektif tanpa mengesampingkan kualitas mutu pemeriksaan (Gunardi, 2021).

Tes lebih sederhana dan mudah dilakukan, serta waktu pemeriksaan yang cepat sekitar 10-30 menit menjadi salah satu

kelebihan metode ini. Akan tetapi rapid antigen memiliki sensitivitas yang lebih rendah daripada metode molekuler (Kubina & Dziedzic, 2020). Suatu studi yang dilakukan oleh Gannon *et al.*, dalam mengevaluasi rapid antigen menunjukkan bahwa sensitivitas uji cepat antigen lebih rendah dibandingkan dengan metode kultur dan metode molekuler. Hal tersebut dikarenakan uji cepat antigen memerlukan target jumlah virus tertentu untuk dapat terdeteksi antigen proteinnya sebagai hasil positif atau artinya, uji cepat antigen memiliki batas deteksi minimum jumlah virus. Beberapa penelitian lain juga menunjukkan bahwa sensitivitas Ag-RDT terhadap sampel dari saluran pernapasan atas (usap nasal atau nasofaringeal) tampak berbeda-beda jika dibandingkan NAAT, dengan rentang 0-94% tetapi spesifisitasnya konsisten dilaporkan tinggi (>97%). Berdasarkan hasil ini, maka pemeriksaan Ag-RDT dapat digunakan untuk telusur kontak pada kelompok kecil yang “*semi closed*” yaitu bilamana ditemukan hasil reaktif pada beberapa orang dalam kelompok tersebut. Hasil ini juga sebaiknya dikonfirmasi dengan pemeriksaan RT-PCR walaupun tidak merupakan prioritas. Sebaliknya bilamana didapati hasil negatif maka harus diprioritaskan untuk dilakukan pemeriksaan konfirmasi dengan RT-PCR (Gunardi, 2021).

Sejumlah *Point of Care Testing* (POCT) berdasarkan IgM atau IgG yang didesain dengan prinsip imunokromatografi berbasis ELISA telah dikembangkan secara komersil. Uji ini mudah dilakukan, dan tidak memerlukan keahlian khusus untuk melaksanakannya sertadapat dengan mudah digunakan di lingkungan rumah sakit, di laboratorium atau di sisi tempat tidur pasien. Kit deteksi berbasis ELISA ini umumnya menggunakan antigen dari protein N dan protein S dan menunjukkan sensitivitas yang baik untuk SARS-CoV yaitu masing-masing 94,7% dan 58,9% (La Marca *et al.*, 2020). Akan tetapi, diagnosis berdasarkan antibodi kurang tepat bila digunakan pada saat awal infeksi COVID-19, karena antibodi baru terbentuk 7 hari atau lebih setelah infeksi virus atau setelah timbul gejala dan tidak dapat

digunakan untuk memonitor pengobatan karena antibodi IgG akan terus bertahan setelah pasien sembuh. Metode POCT atau yang sering kita sebut uji cepat ini masih lazim digunakan karena uji ini dapat memberikan hasil dalam waktu 10-30 menit (Van Caesele *et al.*, 2020).

5.2 Pemeriksaan Penunjang

a. Pemeriksaan Kimia Darah

Sebuah penelitian yang dilakukan di Wuhan China pada 1000 pasien COVID-19, dengan tiga kelompok usia yang berbeda, menunjukkan terjadinya peningkatan kadar Aspartat aminotransferase pada kelompok usia < 60 tahun, diikuti kelompok usia 60-74 tahun dan lebih tinggi pada kelompok usia >74 tahun. Bilirubin total, bilirubin direk dan globulin juga mengalami peningkatan berdasarkan kelompok usia, sedangkan albumin mengalami penurunan kadar berdasarkan kelompok usia. Selanjutnya pada uji fungsi ginjal, terjadi peningkatan kadar kreatinin, dan *Blood Urea Nitrogen* (BUN) mengikuti peningkatan usia, sedangkan laju filtrasi glomerulus (LFG) mengalami penurunan seiring dengan peningkatan usia. Pada uji fungsi jantung dan otot skeletal, diperoleh hasil, kreatin kinase, *creatine kinase-myocardial band isoenzyme* (CK-MB), *lactate dehydrogenase* (LDH), dan mioglobin mengalami peningkatan kadar berdasarkan kelompok usia. Pada uji penanda inflamasi menunjukkan hasil, C-reaktif protein (CRP) dan *procalcitonin* mengalami peningkatan berdasarkan kelompok usia (Zhao *et al.*, 2020).

b. Pemeriksaan Hematologi

Pemeriksaan hematologi merupakan salah satu pemeriksaan penunjang yang dapat dijadikan sebagai salah satu metode tercepat untuk menskrining Covid-19. Sejumlah penelitian telah melaporkan bahwa hitung sel darah putih (WBC) cenderung normal atau

mengalami kenaikan (24-30 % dari 73 pasien), hitung limfosit mengalami penurunan (63% dari 41 pasien), hitung eosinofil juga mengalami penurunan (Tabel 5.1) pada pasien yang terkonfirmasi positif Covid-19 (Jin *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020).

Tabel 5.1 Gambaran Darah Rutin Pasien Terkonfirmasi Positif Covid-19 ((Jin *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020)

	Pasien Covid-19	Orang Sehat
Limfosit ($10^5/L$)	0,87	2,13
% Limfosit	19,5	33,7
Eosinofil ($10^5/L$)	0,0061	0,1417
% Eosinofil	0,13	2,16
WBC	Normal atau Meningkat	5000-10.000/uL
C-ReactiveProtein (mg/L)	61,8	<10

Selain itu, pemeriksaan hematologi juga dapat digunakan untuk menilai tingkat keparahan penyakit dan memprediksi risiko pada pasien COVID-19. Kelainan hematologi yang diamati pada pasien COVID-19 sebagian besar meliputi limfopenia. Selain itu, sejumlah parameter hematologi juga ditemukan untuk memprediksi keparahan COVID-19, termasuk leukositosis dan neutrofilia. Parameter MDW (Monocyte Volume Distribution Width) juga ditemukan meningkat secara signifikan pada semua pasien COVID-19, terutama pasien dengan prognosis yang buruk (Lippi & Plebani, 2020).

Sejumlah pemeriksaan hematologi konvensional dapat digunakan sebagai biomarker untuk klasifikasi keparahan penyakit dan peringatan dini perkembangan penyakit COVID-19. Nilai NLR menunjukkan kinerja yang baik, yang tidak hanya dapat digunakan untuk diagnosis tetapi juga dapat menilai prognosis suatu penyakit,

sedangkan limfosit hanya dapat digunakan untuk menilai diagnosis dan tidak memberikan perubahan signifikan selama beberapa hari perawatan (Fu *et al.*, 2020).

c. Pemeriksaan Radiologi

CT Scan juga merupakan salah satu teknik diagnosis yang sensitivitas tinggi karena banyak peneliti merekomendasikan penggunaannya sebagai salah satu metode diagnostik tambahan yang diperlukan untuk mendiagnosis COVID-19, apalagi hasilnya datang bahkan sebelum gejala klinis muncul. Gambaran umum CT dari pasien COVID-19 menunjukkan gambaran opak multi-lobar bilateral dengan distribusi yang berbeda di posterior dan juga di pinggir, sub-pleura, septa lobular menebal dengan pengisian alveolar yang bervariasi, dan efusi (Vogels *et al.*, 2020; Rodriguez-Morales *et al.*, 2020).

CT dada resolusi tinggi terbukti sebagai alat penting untuk mendeteksi SARS-CoV-2, pada tahap awal dan untuk mengambil tatalaksana intervensi yang cepat dan diperlukan (Bernheim *et al.*, 2020). Oleh karena itu, berbagai penelitian baru-baru ini menggunakan gambar CT dada untuk menunjang diagnosis COVID-19 (Bernheim *et al.*, 2020; Ajlan *et al.*, 2014; Ooi *et al.*, 2004). Gambar CT dada pasien yang terinfeksi COVID-19 bersifat khas (Ooi *et al.*, 2004). Sesuai temuan ini, CT scan ditemukan sebagai alat diagnostik yang bagus untuk skrining pasien COVID-19 terutama di daerah prevalensi atau pandemi yang tinggi. Akan tetapi CT scan hanyalah alat indikatif dan tidak dapat digunakan untuk mengkonfirmasi patogen penyebab penyakit dalam diagnosis COVID-19. Terlebih lagi, CT scan juga memiliki beberapa kekurangan seperti ketidakmampuan untuk memisahkan kasus pneumonia lain (virus atau non-virus) dan histeresis pencitraan CT abnormal (Kumar *et al.*, 2020).

Referensi

- Afzal A. Molecular diagnostic technologies for COVID-19: Limitations and challenges. *Journal of Advanced Research*. 2020;26:149-59.
- Ajlan AM, Ahyad RA, Jamjoom LG, Alharthy A, Madani TA. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection: chest CT findings. *Ajr Am J Roentgenol*. 2014;203(4):782-7.
- Bastos ML, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui LP, Johnston JC, *et al*. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020;370.
- Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, *et al*. Chest CT findings in coronavirus disease-19 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology*. 2020.
- Brown JR, Bharucha T, Breuer J. Encephalitis diagnosis using metagenomics: application of next generation sequencing for undiagnosed cases. *Journal of Infection*. 2018;76(3):225-40.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al*. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
- Chu DK, Pan Y, Cheng SM, Hui KP, Krishnan P, Liu Y, *et al*. Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. *Clinical Chemistry*. 2020;66(4):549-55.
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, *et al*. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*. 2020;25(3):2000045.
- Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, *et al*. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thrombosis Research*. 2020;192:3-8.
- Gunardi WD. Pemeriksaan diagnosis laboratorium COVID-19: keterbatasan dan tantangannya saat ini. *Jurnal Kedokteran Meditek*. 2021;27(2):173-82.
- Harris SR, Cartwright EJ, Török ME, Holden MT, Brown NM, Ogilvy-Stuart AL, *et al*. Whole-genome sequencing for analysis of an outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13(2):130-6.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP, *et al*. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research*. 2020;7(1):1-23.
- Kosack CS, Page AL, Klatser PR. A guide to aid the selection of diagnostic

- tests. *Bulletin of the World Health Organization*. 2017;95(9):639.
- Kubina R, Dziedzic A. Molecular and serological tests for COVID-19. A comparative review of SARS-CoV-2 coronavirus laboratory and point-of-care diagnostics. *Diagnostics*. 2020;10(6):434.
- Kumar R, Nagpal S, Kaushik S, Mendiratta S. COVID-19 diagnostic approaches: different roads to the same destination. *Virusdisease*. 2020;31(2):97-105.
- La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, Roli L, Trenti T, Nelson SM. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reproductive Biomedicine Online*. 2020;41(3):483-99.
- Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020;58(7):1063-9.
- Nagamine K, Hase T, Notomi T. Accelerated reaction by loop-mediated isothermal amplification using loop primers. *Molecular and Cellular Probes*. 2002;16(3):223-9.
- Ooi GC, Khong PL, Müller NL, Yiu WC, Zhou LJ, Ho JC, *et al*. Severe acute respiratory syndrome: temporal lung changes at thin-section CT in 30 patients. *Radiology*. 2004;230(3):836-44.
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, *et al*. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020;34:101623.
- Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory diagnosis of COVID-19: current issues and challenges. *Journal of Clinical Microbiology*. 2020;58(6):e00512-20.
- Van Caesele P, Bailey D, Forgie SE, Dingle TC, Krajden M, Network CPHL. SARS-CoV-2 (COVID-19) serology: implications for clinical practice, laboratory medicine and public health. *Cmaj*. 2020;192(34):E973-E9.
- Vogels CB, Brito AF, Wyllie AL, Fauver JR, Ott IM, Kalinich CC, *et al*. Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-CoV-2 RT-qPCR primer-probe sets. *Nature microbiology*. 2020;5(10):1299-305.
- Xpert® Xpress SARS-CoV-2. 2021.
- Yanti B, Ismida FD, Sarah KES. Perbedaan uji diagnostik antigen, antibodi, RT-PCR dan tes cepat molekuler pada coronavirus disease 2019. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*. 2020;20(3).
- Zhao M, Wang M, Zhang J, Gu J, Zhang P, Xu Y, *et al*. Comparison of clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at different ages. *Aging*. 2020;12(11):10070-86.

BAB 6

VAKSIN COVID-19

6.1 Mitos dan Fakta

Berikut ini beberapa mitos dan fakta terkait vaksin Covid-19 yang seringkali dibicarakan oleh masyarakat:

1. **Mitos: Tidak aman karena dikembangkan dalam waktu yang cepat.** Faktanya, vaksin terbukti aman dan efektif digunakan. Meskipun dikembangkan dalam waktu singkat, vaksin telah memenuhi semua standar keamanan yang ditetapkan. Tidak satu pun langkah yang dilewati.
2. **Mitos: Vaksin mengubah DNA seseorang.** Faktanya, vaksin pertama yang diberikan otorisasi penggunaan darurat mengandung *messenger* RNA (mRNA), yaitu zat yang menginstruksikan sel untuk membuat “protein lonjakan” yang ditemukan pada virus corona baru. Ketika sistem kekebalan mengenali protein ini, ia membangun respons kekebalan dengan menciptakan antibodi untuk mengajari tubuh cara melindungi diri dari infeksi di masa mendatang. MRNA tidak pernah memasuki inti sel, yang merupakan tempat DNA (materi genetik) disimpan. Tubuh menyingkirkan mRNA sesaat setelah selesai menjalankan instruksi.
3. **Mitos: Efek samping parah akan terjadi setelahnya.** Faktanya, beberapa peserta uji klinis vaksin memang melaporkan efek samping termasuk nyeri otot, kedinginan, dan sakit kepala. Namun, efek samping parah seperti reaksi alergi terhadap bahan yang digunakan dalam vaksin jarang sekali terjadi. Oleh karena itu, seseorang dengan riwayat alergi parah tidak boleh mendapatkan vaksinasi.
4. **Mitos: Memicu kemandulan pada perempuan.** Faktanya,

para ahli mengatakan vaksinasi tidak memengaruhi kesuburan seseorang. Mitos yang beredar berawal dari informasi di media sosial menunjukkan bahwa vaksin melatih tubuh untuk menyerang *syncytin-1*, yaitu protein dalam plasenta yang dapat menyebabkan kemandulan perempuan.

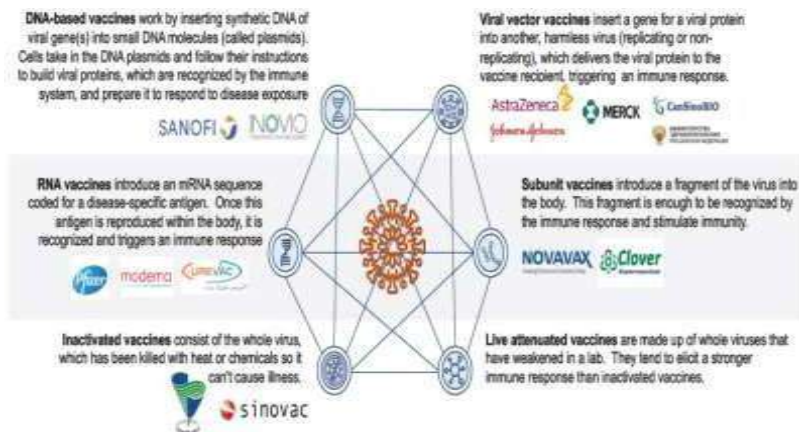
5. **Mitos: Tidak perlu vaksin setelah didiagnosis COVID-19.** Faktanya, meskipun sudah pernah terinfeksi COVID-19, vaksin memberikan manfaat lain. Hal tersebut tergantung pada kekebalan tubuh masing-masing orang.
6. **Mitos: Tidak perlu menerapkan prokes setelah menerima vaksin.** Faktanya, masker, cuci tangan, dan menjaga jarak harus tetap dilakukan di mana pun berada sampai terbentuk *herd immunity*. *Herd immunity* baru akan terbentuk jika jumlah vaksin sudah mencapai sekitar 70 persen dari total keseluruhan penduduk Indonesia. Hal tersebut sama dengan vaksinasi 181,5 juta atau 363 juta dosis.
7. **Mitos: Terinfeksi COVID-19 setelah melakukan vaksinasi.** Faktanya, kamu tidak terinfeksi virus COVID-19 dari vaksin, karena di dalam vaksin tidak mengandung virus hidup.
8. **Mitos: Setelah vaksinasi, hasil tes menunjukkan positif COVID-19.** Faktanya, diagnosis COVID-19 dilakukan dengan memeriksa sampel dari sistem pernapasan. Di dalam vaksin tidak ada virus hidup, sehingga vaksin tidak akan mempengaruhi hasil tes yang kamu lakukan.
9. **Mitos: Jika tidak berisiko, tidak memerlukan vaksin.** Faktanya, terlepas dari risiko yang ada, kamu masih dapat tertular infeksi dan menyebarkannya ke orang lain. Jadi penting bagi kita semua untuk melakukan vaksinasi. Vaksinasi bukan hanya dilakukan untuk melindungi diri sendiri, tetapi juga keluarga dan komunitas sosial.

Daripada berfokus pada seputar fakta dan mitos mengenai vaksin, hal yang lebih penting untuk diperhatikan yakni mengenai hal-hal yang perlu diperhatikan saat melakukan vaksin, antara lain :

1. Kondisi tubuh dalam keadaan sehat (tidak sedang demam atau penyakit infeksi lainnya).
2. Tidak beraktifitas berat selama 3 hari paska vaksinasi.
3. Minum obat hanya bila diperlukan atau ada gejala yang tidak diharapkan.
4. Konsultasi dengan dokter bila ragu dengan kondisi diri.

6.2 Jenis-Jenis Vaksin Covid-19

Sejak ditemukan kasus pertama di Wuhan sampai ditentukan sebagai pandemi, para ilmuwan telah melakukan banyak penelitian terkait Covid-19 termasuk penelitian mengenai vaksinnya. Sampai sejauh ini, banyak negara di dunia telah menciptakan berbagai jenis vaksin bagi Covid-19. Vaksin Covid-19 ini beberapa merupakan vaksin DNA, vaksin yang dilemahkan, vaksin inaktif, vaksin hidup, vaksin vektor, dan vaksin RNA (Gambar 6.1).



Gambar 6.1 Berbagai tipe vaksin Covid-19 dan merk dagangnya (Li *et al.*, 2020)

Berbagai tipe vaksin tersebut telah dikembangkan dan diproduksi oleh berbagai negara dengan nama merk dagang tertentu. Misalnya tipe vaksin dilemahkan telah diproduksi secara massal di China dengan nama dagang vaksin Sinovac, vaksin RNA oleh Jerman dengan nama dagang Pfizer, dan lain-lain (Tabel 6.1). Masing-masing tipe vaksin memiliki kelebihan dan kekurangan yang telah dideskripsikan pada Tabel 6.1.

Tabel. 6.1 Kelebihan dan Kelemahan Vaksin Covid-19 (Li *et al.*, 2020;WHO, 2019; Nagy & Alhatlani, 2021)

Tipe Vaksin	Definisi	Contoh Vaksin (Nama Komersial)	Kelebihan	Kelemahan
Vaksin yang dilemahkan (<i>Attenuated Vaccine</i>)	Vaksin yang diproduksi dengan menggunakan strain virus yang avirulen dan/atau dengan membentuk virus yang dilemahkan secara genetik, yang putaran replikasi terbatasnya tidak cukup untuk menyebabkan penyakit tetapi dapat menimbulkan respons imun yang serupa dengan yang diinduksi oleh infeksi alami.	CoviVac/ Codagenic	Aman dan ditoleransi dengan baik; Stabil di bawah suhu kamar; Sangat mudah beradaptasi dengan patogen baru; Ekspresi antigen asli	Imunogenisitas yang lebih rendah; Rute administrasi yang sulit; risiko tinggi terjadi rekombinasi antara virus strain vaksin dengan virus <i>wildtype</i> yang beredar; proses produksi harus sangat terkontrol sehingga membutuhkan waktu lama untuk diproduksi dalam skala besar.
Vaksin Inaktivasi (<i>Inactivated Vaccine</i>)	Vaksin yang tidak aktif terutama diperoleh melalui tiga metode inaktivasi, yang membuatnya kehilangan infektivitas dan toksisitasnya namun tetap mempertahankan imunogenisitas.	Coronavac/ Sinovac	Respon imun lebih kuat, lebih aman daripada vaksin dari virus hidup yang dilemahkan.	Berpotensi terjadinya alterasi epitop saat proses inaktivasi
Vaksin Vektor Virus	Jenis vaksin ini menggunakan virus tidak berbahaya yang tidak terkait (vektor virus) untuk mengirimkan	AstraZeneca , <u>Janssen</u> (<u>Johnson &</u>	Respon imun yang lebih kuat; Pelestarian antigen	Proses manufaktur yang lebih rumit; Risiko integrasi genomik; Respon diredam oleh kekebalan

Tipe Vaksin	Definisi	Contoh Vaksin (Nama Komersial)	Kelebihan	Kelemahan
<i>(Viral Vector Vaccine)</i>	materi genetik SARS-CoV-2. Ketika diberikan, sel-sel kita menggunakan materi genetik untuk menghasilkan protein virus tertentu, yang dikenali oleh sistem kekebalan kita dan memicu respons. Respons ini membangun memori kekebalan, sehingga tubuh dapat melawan virus di masa depan.	<u>Johnson</u> <u>COVID-19</u> <u>vaccine</u> , Sputnik V	asli; Meniru infeksi alami	yang sudah ada sebelumnya terhadap vektor; terjadi rekombinasi virus dengan vektor
Vaksin DNA <i>(DNA Vaccine)</i>	Vaksin DNA dapat memasuki sel seperti infeksi virus dan menggunakan sistem terjemahan protein dari inang untuk menghasilkan antigen target. Itu bisa menginduksi respon imun humoral dan seluler pada waktu yang sama.	INO-4800/ Inovio Pharmaceuticals	Aman dan ditoleransi dengan baik; Stabil di bawah suhu kamar; Sangat mudah beradaptasi dengan patogen baru; Ekspresi antigen asli	Imunogenisitas yang lebih rendah; Rute administrasi yang sulit; Risiko integrasi genom
Vaksin RNA <i>(RNA Vaccine)</i>	Vaksin RNA merupakan vaksin yang dibentuk dari sekuen RNA SARS-Cov-2 yang mengkode protein spesifik yang dikenali oleh sistem imun sehingga dapat merangsang respon imun.	Pfizer, Moderna	Aman dan ditoleransi dengan baik; Sangat mudah beradaptasi dengan patogen baru; Ekspresi antigen asli	Imunogenisitas yang lebih rendah; Persyaratan penyimpanan dan transportasi suhu rendah; Potensi risiko respons interferon yang diinduksi RNA
Vaksin Subunit	Vaksin ini diproduksi dari protein antigen SARS-Cov-2 yang	Novavax Nuvaxopid	Aman dan dapat ditoleransi dengan baik	Imunogenisitas yang lebih rendah; Persyaratan adjuvant atau

Tipe Vaksin	Definisi	Contoh Vaksin (Nama Komersial)	Kelebihan	Kelemahan
Protein (<i>Subunit Protein Vaccine</i>)	diekspresikan dan dimurnikan melalui rekayasa genetik untuk menginduksi respon imun.	Covid-19 Vaccine		konjugasi untuk meningkatkan imunogenisitas

6.3 Efikasi dan Efektivitas Vaksin

Sebelum vaksin dirilis ke publik, FDA dan produsen vaksin mempelajari kemanjuran atau efikasi vaksin, yang diukur dalam uji coba terkontrol secara acak. Setelah vaksin dirilis ke publik, lalu diukur seberapa baik vaksin bekerja dalam kondisi dunia nyata melalui berbagai jenis studi observasional, yang juga dikenal sebagai studi efektivitas vaksin (WHO, 2020).

Efikasi vaksin merupakan kemampuan vaksin mencegah penyakit dan menekan penularan pada individu di kondisi ideal dan terkontrol. Efikasi diukur dalam uji klinis terkontrol dan didasarkan pada berapa banyak orang yang divaksinasi mengembangkan 'hasil yang diinginkan' (biasanya penyakit) dibandingkan dengan berapa banyak orang yang mendapat plasebo (vaksin kosong) yang mengembangkan hasil yang sama. Setelah penelitian selesai, jumlah orang sakit di setiap kelompok dibandingkan, untuk menghitung risiko relatif sakit tergantung pada apakah subjek menerima vaksin atau tidak. Efikasi vaksin dipengaruhi oleh karakteristik subjek, kandungan vaksin, dan kondisi penularan virus di daerah uji efikasi dilaksanakan (WHO, 2021).

Efektivitas vaksin adalah ukuran seberapa baik vaksinasi melindungi orang terhadap infeksi, penyakit simtomatik, rawat inap, dan kematian. Efektivitas diukur dengan mengamati seberapa baik vaksin bekerja untuk melindungi masyarakat secara keseluruhan. Efektivitas di dunia nyata dapat berbeda dari kemanjuran yang diukur dalam percobaan, karena sulit untuk dapat memprediksi dengan tepat seberapa efektif vaksinasi untuk populasi yang jauh lebih besar dan lebih bervariasi yang divaksinasi dalam kondisi kehidupan yang lebih nyata (WHO, 2021). Efektivitas vaksin dipengaruhi oleh beberapa hal yaitu :

1. Ketepatan kriteria masyarakat penerima vaksin

2. Tingkat transmisi yang berbeda
3. Cakupan vaksinasi
4. Sistem distribusi dan logistik
5. Kompetensi petugas vaksin
6. Status imunitas sebelumnya yang ada di populasi

6.4 Pengembangan Vaksin Covid-19

Penyebaran Covid-19 yang sangat cepat hingga dinyatakan sebagai pandemi membuat penanggulangannya harus dilakukan secara cepat dan masif. Salah satu caranya yaitu dengan membuat vaksin yang mampu menciptakan kekebalan tubuh untuk melawan virus penyebab Covid-19. Sampai saat ini vaksin untuk Covid-19 telah banyak diproduksi di berbagai negara dengan platform yang berbeda-beda.

Proses produksi atau pengembangan vaksin Covid-19 tergolong cukup cepat dibandingkan dengan vaksin lainnya meskipun tahapan pengembangannya sama (Gambar 6.2).



Gambar 6.2 Tahapan Pengembangan Vaksin Covid-19 (WHO, 2020)

Referensi

- Li YD, Chi WY, Su JH, Ferrall L, Hung CF, Wu TC. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *Journal of Biomedical Science*. 2020;27(1):1-23.
- Nagy A, Alhatlani B. An overview of current COVID-19 vaccine platforms. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2021;19:2508- 17.
- World Health Organization. Type of Vaccines for Covid-19. Geneva: WHO: 2019.
- World Health Organization. COVID-19 vaccines: development, evaluation, approval and monitoring. Geneva: WHO; 2020.
- World Health Organization. Vaccine efficacy, effectiveness and protection. Geneva: WHO; 2021.

GLOSARIUM

A

Adiposa : jaringan ikat longgar yang terdiri dari sel-sel lemak yang dikenal sebagai adiposit.

Asam amino : bagian terkecil dari struktur protein.

B

Biomarker : indikator fisik, fungsional, atau biokimia dari proses fisiologis atau penyakit.

E

Etiologi : ilmu yang mempelajari tentang asal atau penyebab suatu penyakit dalam dunia kedokteran.

F

Filogenetik : salah satu cabang dari biologi yang berhubungan, mempelajari serta juga menentukan hubungan evolusioner, atau juga pola keturunan, kelompok organisme.

G

Genom : keseluruhan informasi genetik yang dimiliki suatu sel atau organisme, atau khususnya keseluruhan asam nukleat yang memuat informasi tersebut.

H

Hipoklorit : suatu ion yang terdiri dari klor dan oksigen, dengan rumus kimia ClO^- .

Hipoksemia : kondisi di mana kadar oksigen di dalam darah di bawah batas normal.

I

Imunokromatografi : metode deteksi antigen atau antibodi spesifik pada sampel yang memanfaatkan prinsip reaksi imunologis, yaitu adanya ikatan antigen – antibodi.

Imunosupresif : Senyawa yang dapat menekan respon imun.

L

Limfopenia : hasil pemeriksaan darah tepi berupa kadar limfosit lebih rendah daripada jumlah limfosit normal.

M

Morfologi : ilmu biologi yang mempelajari bentuk dan struktur makhluk hidup.

O

Obesitas : penumpukan lemak yang tidak normal atau berlebihan dalam tubuh.

Obstruksi : sumbatan, rintangan (cairan yang tidak dapat mengalir atau bergerak dalam saluran).

R

Ribonukleoprotein : kompleks RNA dan protein.

S

Serebrovaskular : berhubungan dengan pembuluh darah dan otak

Sirosis : kondisi ketika organ hati telah dipenuhi dengan jaringan parut dan tidak bisa berfungsi dengan normal.

Sitokin : kategori yang luas dari protein kecil yang penting dalam penanda sel mereka dilepaskan oleh sel-sel dan mempengaruhi perilaku sel-sel lain dan terkadang sel melepaskannya sendiri.

T

Taksonomi : cabang biologi yang menelaah penamaan, perincian, dan juga pengelompokan makhluk hidup dengan berdasarkan persamaan dan juga perbedaan sifatnya.

Traktus respiratorius : bagian tubuh manusia yang berfungsi sebagai tempat lintasan dan tempat pertukaran gas yang diperlukan untuk proses pernapasan.

V

Virologi : cabang ilmu yang mempelajari virus.

INDEKS

A

adiposa, 8
asam amino, 17, 18, 24

B

biomarker, 44, 47

E

etiologi, 2

F

filogenetik, 18

G

genom, 2, 3, 15, 17, 18, 20, 24, 27, 28,
33, 56

H

Hipoklorit, 18
hipoksemia, 8

I

imunokromatografi, 45
imunosupresif, 7

L

limfopenia, 47

M

Morfologi, 16

O

Obesitas, 8
obstruksi, 8

R

ribonukleoprotein, 26

S

serebrovaskular, 7
sirosis, 7
sitokin, 7, 33, 35, 36

T

Taksonomi, 2
traktus respiratorius, 14, 26

V

virologi, 1, 19

BIODATA PENULIS



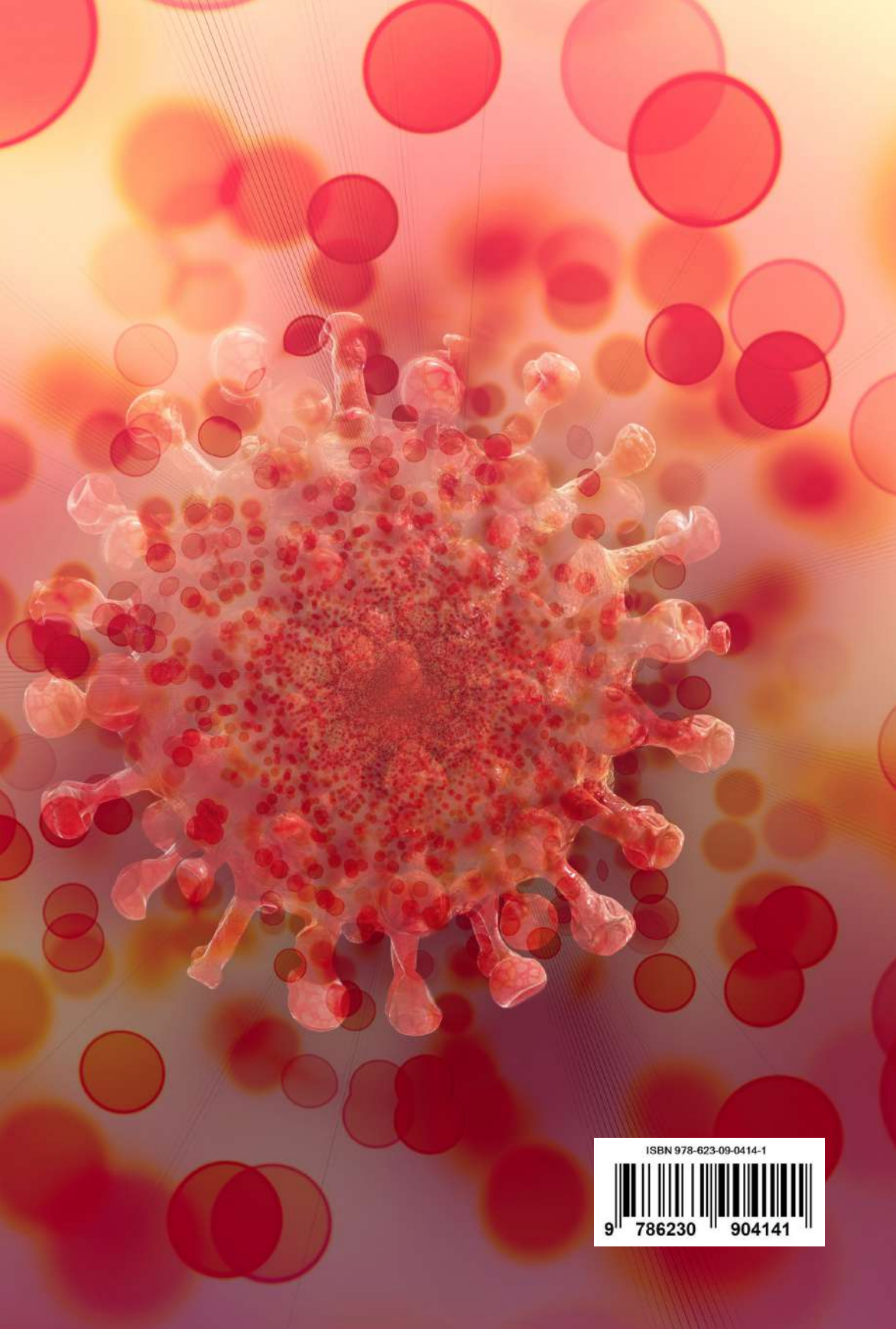
Dr. dr. Wani Devita Gunardi, SpMK(K) lahir di Jakarta tanggal 04 September 1964. Penulis memperoleh gelar dokter di FK Ukrida pada tahun 1992, menyelesaikan Pendidikan spesialis mikrobiologi di FKUI tahun 2008 dan tersertifikasi sebagai konsultan mikrobiologi oleh PAMKI pada tahun 2018. Setahun kemudian, beliau menyelesaikan pendidikan doktor di FKUI.

Saat ini penulis aktif bekerja di Universitas Kristen Krida Wacana sebagai rektor sekaligus dosen di Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Ukrida. Penulis juga aktif bekerja di RS Eka Tangerang-Karawaci dan RS Ukrida sebagai kepala Departemen Mikrobiologi. Selain aktif bekerja, penulis juga aktif dalam sejumlah organisasi seperti IDI (Ikatan Dokter Indonesia), PAMKI (Perhimpunan Ahli Mikrobiologi Klinik Indonesia) sebagai sekretaris umum, ISID (Internasional Society of Infectious Diseases) dan KALK (Komisi Akreditasi Laboratorium Kesehatan).

Penulis telah menerbitkan beberapa artikel baik artikel penelitian maupun artikel review di berbagai jurnal, seperti “Biofilm-Producing Bacteria and Risk Factors (Gender and Duration of Catheterization) Characterized as Catheter-Associated Biofilm Formation” di *International Journal of Microbiology*, Hindawi; “Biofilm Targeting Strategy in the Eradication of *Burkholderia* Infections: AMini-Review” di *The Open Microbiology Journal*; “Antibiotic Susceptibility Patterns of *Salmonella* Typhi in Jakarta and its Trends Within the Past Decade” di *Journal of Biological Sciences*; dan masih banyak lainnya. Meski begitu, buku *Corona Virus Disease 2019 dan Perkembangannya* menjadi buku solonya yang pertama.

Penulis juga sering diminta menjadi pembicara di berbagai pertemuan ilmiah seperti *Workshop: Antimicrobial Stewardship Programme* yang diadakan oleh PAMKI, *Workshop training for Surveyor KALK: Accreditation Standards for Laboratories*, dll. Berikut ini adalah kontak yang dapat dihubungi bila ada klarifikasi :

Email : wani.gunardi@ukrida.ac.id atau WA : +62 812-9463-874.



ISBN 978-623-09-0414-1



9

786230

904141