

COVID-19

pada Anak
dari
Perspektif
Infeksi

UKK Infeksi dan
Penyakit Tropis
Ikatan Dokter Anak
Indonesia (IDAI)

Editor:
Sri Rezeki S. Hadinegoro
Angraini Alam



COVID-19

pada Anak

dari

Perspektif

Infeksi

Penulis:

Tim UKK Infeksi dan Penyakit Tropis IDAI

Editor:

Sri Rezeki S. Hadinegoro
Angraini Alam



BADAN PENERBIT
IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA

Committed in Improving the Health of Indonesian Children

COVID-19 pada Anak dari Perspektif Infeksi

Hak Cipta ©2020 UKK Infeksi dan Penyakit Tropis
Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI)

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun juga tanpa seizin penulis dan penerbit

Penulis:

Tim UKK Infeksi dan Penyakit Tropis IDAI

Editor:

Sri Rezeki S. Hadinegoro
Angraini Alam

Diterbitkan oleh:

Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia

Gedung IDAI

Jl. Salemba I No. 5, Jakarta Pusat 10430

Tel. & Faks. 021 3912577

E-mail: badanpenerbit@idai.or.id

ISBN 978-623-7153-34-4



Daftar Kontributor

Anggraini Alam

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran, Universitas
Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin,
Bandung

Ari Prayitno

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia/RSUPN Dr. Cipto
Mangunkusumo, Jakarta

Ariesti Karmila

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/
RSUP Dr. M. Hoesin, Palembang

Ayodhia Pitaloka Pasaribu

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera
Utara/RSUP H. Adam Malik, Medan

Djatnika Setiabudi

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran, Universitas
Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin,
Bandung

Dominicus Husada

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Edi Hartoyo

Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Lambung
Mangkurat/RSUD Ulin, Banjarmasin

Eggi Arguni

Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Gajah
Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

I Made Gede Dwi Lingga Utama

Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/
RSUP Sanglah, Denpasar

Ida Safitri Laksanawati

Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Gajah
Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Inke Nadia Diniyanti Lubis

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Sumatera Utara, Medan

Ismoedijanto

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga/RSUD Dr. Soetomo,
Surabaya

Mulya Rahma Karyanti

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia/RSUPN Dr. Cipto
Mangunkusumo, Jakarta

Nina Dwi Putri

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia/RSUPN Dr. Cipto
Mangunkusumo, Jakarta

Riyadi

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran, Universitas
Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin,
Bandung

Syahril Pasaribu

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Sumatera Utara, Medan

Yulia Iriani

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Sriwijaya/RSUP Dr. M. Hoesin,
Palembang

Sambutan Ketua Umum PP IDAI

Assalamualaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh

Pertama-tama marilah kita panjatkan puji dan syukur kehadiran Allah SWT karena atas rahmat dan karunia-Nya buku “Perspektif Infeksi SARS-CoV-2 pada Anak” dapat diterbitkan.

Tahun 2019 merupakan tahun yang menjadi sorotan di seluruh dunia terutama dalam bidang kesehatan. Pada awal Desember 2019, sejumlah kasus pneumonia yang belum diketahui penyebabnya terjadi di Wuhan, China. Penyakit ini disebabkan oleh *2019 novel coronavirus (2019-nCoV)*. Karena kemiripan filogenetik dengan *severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV)*, maka virus baru ini kemudian diberi nama SARS-CoV-2. *World Health Organization (WHO)* kemudian memberi nama penyakit yang disebabkan virus ini sebagai *2019 novel coronavirus disease (COVID-19)*.

Pada bulan Maret 2020, WHO secara resmi menyatakan bahwa virus corona COVID-19 sebagai pandemi. Epidemiologi, karakteristik, klinis, dan keparahan penyakitnya juga masih terus diikuti laporannya, bahkan terapi medis terutama pada anak, belum ada yang definitif. Jika dibandingkan dengan negara-negara lain, angka kesakitan dan kematian COVID-19 pada anak di Indonesia dapat dikatakan cukup tinggi. Hal ini merupakan masalah yang cukup berat, terutama dalam mencapai tujuan *Sustainable Development Goals (SDG) 2030*, salah satunya yaitu menurunkan angka kematian bayi dan anak serta memperkuat kapasitas untuk peringatan dini, pengurangan dan manajemen risiko kesehatan nasional dan global.

Ikatan Dokter Anak Indonesia memandang perlu untuk memberikan informasi mengenai COVID-19, untuk lebih memahami infeksi oleh SARS-CoV-2 yang perjalanannya sangat dinamis. Sebagai garda terdepan dalam melayani kesehatan anak Indonesia, kompetensi dalam menangani COVID-19 adalah hal mutlak untuk dokter spesialis anak mengingat angka kejadian dan mortalitas pada anak di Indonesia sangat tinggi dibandingkan negara lain, untuk itu buku ini disusun untuk menambah khazanah literatur dan memperluas wawasan.

Ucapan terima kasih dan penghargaan kami berikan kepada Unit Kerja Koordinasi Infeksi dan Penyakit Tropis IDAI, serta seluruh pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi kita semua, terutama dalam menghadapi pandemi COVID-19.

Dr. dr. Aman B. Pulungan, Sp.A(K), FAAP, FRCPI(Hon.)
Ketua Umum Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia

Sambutan Ketua UKK Infeksi dan Penyakit Tropis IDAI

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah swt., karena berkat rahmat-Nya "COVID-19 pada Anak dari Perspektif Infeksi" dapat diselesaikan.

Di tengah pandemi COVID-19 yang tengah melanda dunia dan Indonesia, dokter spesialis anak dituntut untuk memahami COVID-19 ini, mulai dari etiologi, patogenesis, pencegahan dan tata laksana. Hal ini mendorong UKK Infeksi dan Penyakit Tropis IDAI membuat buku ini.

Buku ini berisi tinjauan literatur tentang berbagai aspek yang terkait COVID-19 pada anak dari perspektif infeksi. Dengan memahami etiologi dan patogenesis SARS-CoV-2 sebagai penyebab COVID-19, diharapkan penegakan diagnosis dan tata laksana COVID-19 pada anak menjadi lebih baik dengan berdasarkan bukti ilmiah. Peran dokter spesialis anak juga sangat penting dalam upaya pencegahan dan pengendalian infeksi terkait pandemi COVID-19 ini sehingga pemahaman tentang transmisi juga tidak dapat ditinggalkan.

Kami berharap buku ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kami dapat terus melengkapi kekurangannya sesuai dengan perkembangan keilmuan yang terus berkembang.

Dr. dr. Anggraini Alam, Sp.A(K)

Ketua Unit Kerja Koordinasi Infeksi dan Penyakit Tropis IDAI

Kata Pengantar

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Infeksi virus SARS-CoV-2 sebagai penyebab COVID-19 telah menimbulkan pandemi di seluruh dunia, sebagai virus yang sangat menular. Telah banyak publikasi ilmiah yang menguraikan mengenai seluk beluk Covid-19. Namun, dalam menghadapi sifat virus dengan kecepatan penularan tinggi, kajian perspektif infeksi sangat diperlukan untuk mendalami bagaimana perkembangan epidemiologi penyakit tersebut. Variasi yang ditemukan pada kasus Covid-19 anak baik cara penularan, gejala dan tanda klinis sampai pada pengobatan merupakan hal penting yang diuraikan dalam buku ini.

Buku "COVID-19 pada Anak dari Perspektif Infeksi" yang ditulis oleh anggota UKK Infeksi & Pediatri Tropis Ikatan Dokter Anak (UKK IPT-IDAI) ini merupakan sumbangan yang perlu disyukuri. Buku ini ditulis berdasarkan baik dari publikasi maupun pengalaman para kontributor berdasarkan rasa memiliki dan tanggung jawab. Penyunting merasa bangga mendapat kesempatan dalam membantu menyunting naskah karya para konsultan Infeksi & Pediatri Tropis IDAI.

Perjalanan pandemi Covid-19 tampaknya belum akan berakhir dalam waktu dekat, kemungkinan perspektif infeksi makin berkembang sesuai dengan pengalaman dan teori yang ditemukan. Maka sesuai dengan perkembangan penyakitnya, buku ini perlu disesuaikan di kemudian hari jika diperlukan. Untuk keperluan tersebut kami harapkan pembaca dapat memberikan saran dan asupan untuk penerbitan selanjutnya.

Wassalamualaikum

Tim Penyunting
Prof. Dr. dr. Sri Rezeki S. Hadinegoro Sp.A(K)

Daftar Isi

Daftar Kontributor	iii
Sambutan Ketua Umum PP IDAI	v
Sambutan Ketua UKK Infeksi dan Penyakit Tropis IDAI	vii
Kata Pengantar	ix
Daftar Isi	xi
Daftar Singkatan	xiii
Daftar Gambar	xvii
Daftar Tabel	xix
COVID-19: Epidemiologi <i>Dominicus Husada</i>	1
Menanggulangi Kejadian Luar Biasa dan Wabah: Aspek Dasar <i>Ismoedijanto, Dominicus Husada</i>	12
Virologi Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2) <i>Eggi Arguni</i>	22
Patogenesis COVID-19 <i>Yulia Iriani, Anggraini Alam</i>	33
COVID-19: Perbedaan Anak dan Dewasa <i>Nina Dwi Putri, Anggraini Alam, Ari Prayitno</i>	49
COVID-19: Perjalanan Penyakit <i>Ariesti Karmila, Yulia Iriani</i>	55
COVID-19 dengan Sindrom Multisistem Inflamasi <i>Ayodhia Pitaloka Pasaribu, Inke Nadia Diniyanti Lubis, Syahril Pasaribu</i>	65
Pemeriksaan Penunjang COVID-19 <i>Eggi Arguni, Ida Safitri Laksanawati</i>	73
Terapi COVID-19 <i>Anggraini Alam, Djatnika Setiabudi</i>	83
Pencegahan dan Pengendalian Infeksi pada COVID-19 <i>Riyadi, Nina Dwi Putri</i>	100
Pelajaran yang Dipetik dalam Upaya Pencegahan dan Pengendalian Transmisi Infeksi SARS-CoV-2 <i>Mulya Rahma Karyanti</i>	110
Imunisasi untuk COVID-19 <i>I Made Gede Dwi Lingga Utama</i>	119
Kandidat Vaksin COVID-19 <i>Edi Hartoyo</i>	139

Daftar Singkatan

ACE2	: <i>angiotensin-converting enzyme 2</i>
ACEi	: <i>angiotensin-converting enzyme inhibitors</i>
ADE	: <i>antibody-dependent enhancement</i>
aPTT	: <i>activated partial thromboplastin time</i>
ARBs	: <i>angiotensin receptor blockers</i>
ARDS	: <i>acute respiratory distress syndrome</i>
ATP	: <i>adenosine triphosphate</i>
baduta	: <i>bawah dua tahun</i>
BatCoV RaTG13	: <i>bat coronavirus RaTG13</i>
BCG	: <i>bacillus Calmette-Guérin</i>
BPOM	: <i>Badan Pengawas Obat dan Makanan</i>
CD	: <i>cluster of differentiation</i>
CDC	: <i>Center of Diseases Control and Prevention</i>
CMIS	: <i>COVID-19 multisystem inflammatory syndrome</i>
CMV	: <i>cytomegalovirus</i>
CoV	: <i>coronavirus</i>
COVID-19	: <i>coronavirus disease-19</i>
CPK	: <i>creatine phosphokinase</i>
CRS	: <i>cytokine release syndrome</i>
Ct	: <i>cycle threshold</i>
CT-scan	: <i>computerized tomography scan</i>
DAMPs	: <i>damage-associated molecular patterns</i>
DENV	: <i>dengue virus</i>
Dirjen P2P	: <i>Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit</i>
DKI	: <i>Daerah Khusus Ibukota</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
E	: <i>envelope</i>
EBOV	: <i>Ebola virus</i>
EBV	: <i>Epstein-Barr virus</i>

ENE-COVID	: <i>Estudio Nacional de sero-Epidemiología de la Infección por SARS-CoV-2 en España</i>
ER	: <i>endoplasmic reticulum</i>
EWS	: <i>early warning system</i>
FCN1	: <i>ficolin 1</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
G-CSF	: <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>
GGO	: <i>ground glass opacities</i>
HCoV-229E	: <i>human coronavirus 229E</i>
HCoV-HKU1	: <i>human coronavirus HKU1</i>
HCoV-NL63	: <i>human coronavirus NL-63</i>
HCoV-OC43	: <i>human coronavirus OC43</i>
HLH	: <i>hemophagocytic lymphohistiocytosis</i>
HL-CZ	: <i>human promonocyte cell line</i>
ICU	: <i>intensive care unit</i>
IFN	: <i>interferon</i>
IgG	: <i>immunoglobulin G</i>
IgM	: <i>immunoglobulin M</i>
IL	: <i>interleukin</i>
ILC2	: <i>innate lymphoid cell 2</i>
IP	: <i>interferon γ-induced protein</i>
ISARIC	: <i>International Severe Acute Respiratory and Emerging Infectious Consortium</i>
IV	: <i>intravenous</i>
IVIG	: <i>intravenous immunoglobulin</i>
JAK	: <i>Janus kinases</i>
kab	: <i>kabupaten</i>
KLB	: <i>kejadian luar biasa</i>
LED	: <i>laju endah darah</i>
LDH	: <i>lactic acid dehydrogenase</i>
M	: <i>membran</i>
m	: <i>meter</i>
MCP	: <i>monocyte chemoattractant protein</i>

Menkes	: Menteri Kesehatan
MERS-CoV	: <i>Middle East respiratory syndrome coronavirus</i>
MIL	: <i>membrane-bound interleukin</i>
MIP	: <i>macrophage inflammatory protein</i>
mnt	: menit
N	: <i>nucleocapsid</i>
NK	: <i>natural killer</i>
NP	: <i>nucleoprotein</i>
nsp	: <i>non-structural protein</i>
NT-proBNP	: <i>N-terminal pro B-type natriuretic peptide</i>
ODP	: orang dalam pemantauan
OPV	: <i>oral polio vaccine</i>
orf1ab	: <i>open reading frame 1ab</i>
ORI	: <i>oubreak response immunization</i>
OTG	: orang tanpa gejala
PCR	: <i>polymerase chain reaction</i>
PDP	: pasien dalam pengawasan
Per	: Peraturan
Permenkes	: Peraturan Menteri Kesehatan
PIN	: Pekan Imunisasi Nasional
PO	: per oral
PT	: <i>prothrombin time</i>
RAS	: <i>renin-angiotensin system</i>
RBD	: <i>receptor-binding domain</i>
RBP	: <i>receptor-binding protein</i>
RCPCH	: the Royal College of Paediatrics and Child Health
RI	: Republik Indonesia
RNA	: <i>ribonucleic acid</i>
RSV	: <i>respiratory syncytial virus</i>
S	: <i>spike</i>
Sa02	: saturasi O ₂
SARS-CoV	: <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus</i>
SARS-CoV-1	: <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 1</i>

SARS-CoV-2	: <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
sgRNA	: <i>subgenomic messenger RNA</i>
STAT	: <i>signal transducer and activator of transcription</i>
T cell	: <i>thymus cell</i>
TCM	: <i>tes cepat molekuler</i>
th	: <i>tahun</i>
Th	: <i>T-helper</i>
TMPRSS2	: <i>transmembrane protease serine 2</i>
TSS	: <i>toxic shock syndrome</i>
usila	: <i>usia lanjut</i>
UU	: <i>undang-undang</i>
VEGF	: <i>vascular endothelial growth factor</i>
VIS	: <i>Vasoactive-Inotropic Score</i>
VLP	: <i>virus like particle</i>
WGS	: <i>whole genome sequencing</i>

Daftar Gambar

Gambar 1	Ilustrasi basic reproduction number 1 (kiri) dan 4 (kanan)	7
Gambar 2	Perubahan <i>basic reproduction number</i> selama wabah COVID-19 di Wuhan, Cina yang dibagi menjadi lima fase	7
Gambar 3	Asal mula dan pejamu antara (intermediate host) SARS-CoV-2	24
Gambar 4	Hubungan filogenetik antara SARS-CoV-2 dan CoV lain yang terdapat pada kelelawar, burung, tikus, unta, babi, pangolin, dan manusia	25
Gambar 5	A. Morfologi SARS-CoV-2 dilihat di bawah mikroskop elektron dalam sebuah sel; B. Partikel coronavirus terdiri atas empat struktural protein: <i>spike</i> (S), <i>envelope</i> (E), <i>membrane</i> (M), dan <i>nucleocapsid</i> (N)	26
Gambar 6	Perbandingan antara struktur genomik SARS-CoV, MERS-CoV, dan SARS-CoV-2	27
Gambar 7	Filogenetik SARS-CoV-2 sejak ditemukan pertama kali di Wuhan, Cina pada Desember 2020 yang diikuti oleh penyebaran virus ke hampir seluruh wilayah di dunia, ditampilkan berdasarkan variasi genetik yang dilaporkan dari negara-negara yang terjangkit. Warna menunjukkan variasi pada regio genomik virus	28
Gambar 8	Eksresi ACE2 pada berbagai jaringan manusia	34
Gambar 9	Diagram sederhana menempelnya SARS-CoV-2 ke dinding sel dan replikasi virus	36
Gambar 10	Urutan kejadian selama infeksi SARS-CoV-2	39
Gambar 11	Jalur sindrom pelepasan sitokin	40
Gambar 12	<i>Antibody-dependent enhancement</i> (ADE)	42
Gambar 13	Patogenesis hipotetikal infeksi SARS-CoV-2	43
Gambar 14	Skema patogenesis infeksi SARS-CoV-2	46
Gambar 15	Perbedaan mekanisme ikatan ACE2 dan responsnya terhadap SARS-CoV-2 pada anak dibandingkan dewasa baik dengan atau tanpa komorbiditas	52
Gambar 16	Spektrum klinis COVID-19	56
Gambar 17	Klasifikasi tahapan perkembangan penyakit COVID-19	57
Gambar 18	Sebaran gejala klinis pada kasus konfirmasi COVID-19 anak	59
Gambar 19	Gambaran klinis pada mukokutaneus	68
Gambar 20	Algoritma tata laksana pasien dengan CMIS	70
Gambar 21	Deteksi infeksi SARS-CoV-2 menggunakan PCR dan serologi sesuai dengan perjalanan infeksi dan respons antibodi	77
Gambar 22	Skema perjalanan penyakit dan terapi potensial COVID-19	84
Gambar 23	Target terapi pada <i>lung injury</i> terkait SARS-CoV-2	85
Gambar 24	Skema siklus SARS-CoV-2 dan target terapi potensial	86
Gambar 25	Alur pemberian terapi pada pasien dengan kelainan kardiovaskular	88
Gambar 26	Rute transmisi fekal-oral SARS-CoV-2	105
Gambar 27	Struktur protein virus SARS-CoV-2	120

Gambar 28	Vaksin DNA dan RNA	124
Gambar 29	Vaksin berbasis protein dan vaksin vektor	124
Gambar 30	Imunopatogenesis infeksi SARS-CoV-2	140
Gambar 31	Perbedaan paradigma pengembangan vaksin pada saat pandemi	141
Gambar 32	Mekanisme kerja vaksin DNA dan RNA	142
Gambar 33	Mekanisme kerja beberapa vaksin dari <i>non-replicating vector virus</i>	143
Gambar 34	Mekanisme kerja vaksin subunit	144
Gambar 35	Mekanisme kerja vaksin berasal dari virus dilemahkan dan inaktivasi	144
Gambar 36	Mekanisme kerja vaksin berasal dari virus dilemahkan dan inaktivasi	145
Gambar 37	Kandidat perkembangan vaksin COVID-19 berdasarkan zat aktif dan teknologinya	145
Gambar 38	Perbedaan paradigma pengembangan vaksin pada saat pandemi	146

Daftar Tabel

Tabel 1	Faktor potensial yang melindungi anak dari penyakit COVID-19 yang berat	50
Tabel 2	Manifestasi klinis COVID-19 pada anak	61
Tabel 3	Pemeriksaan laboratorium SARS-CoV, MERS-CoV, dan SARS-CoV-2	62
Tabel 4	Perbandingan gambaran CT pada anak dan dewasa	62
Tabel 5	Tipe pemeriksaan dan spesimen dari pasien serta waktu pengambilan	74
Tabel 6	Pengambilan dan penyimpanan	75
Tabel 7	Daftar beberapa gen target yang digunakan oleh beberapa negara	76
Tabel 8	<i>Positivity rate</i> PCR dari berbagai spesimen	77
Tabel 9	Jenis antivirus untuk infeksi COVID-19 pada anak	93
Tabel 10	Anjuran tata laksana <i>coronavirus disease 2019</i> berdasarkan tingkatkeparahan penyakit	94
Tabel 11	Karakteristik pasien untuk pertimbangan pemberian antivirus	95
Tabel 12	Contoh penyakit atau karakteristik penyerta sebagai pertimbangan pemberian antivirus	96
Tabel 13	Panduan pembatasan jarak (<i>social distancing</i>) individual dan masyarakat	101
Tabel 14	Studi vaksin SARS-CoV	125
Tabel 15	Studi vaksin SARS-CoV-2 (COVID-19)	127
Tabel 16	Kandidat vaksin COVID-19	128
Tabel 17	Perkembangan vaksin COVID-19	129
Tabel 18	Kandidat pengembangan vaksin SARS-CoV-2	147
Tabel 19	Fase klinik kandidat vaksin COVID-19	147

COVID-19: Epidemiologi

Dominicus Husada

Pendahuluan

Penyakit infeksi *coronavirus* yang disebut SARS-CoV-2 atau COVID-19 berasal dari Wuhan, Cina dan dilaporkan pada akhir 2019. Penyakit ini selanjutnya menyebar ke seluruh dunia, menjadi pandemi, dan menimbulkan persoalan besar. Hingga minggu ketiga Juni 2020 jumlah penderita terus bertambah dan belum terdapat tanda akan berakhirnya wabah virus tersebut. Sebagian negara sudah relatif berhasil mengatasi dan secara bertahap kembali ke kehidupan yang normal, sebagian lain masih berjuang dengan sinyal positif, dan sebagian sisanya belum menampakkan kemajuan signifikan. Data epidemiologi infeksi COVID-19 ini berdasarkan data hingga tanggal 1 Juli 2020.

Situasi Umum Dunia

Berdasarkan data dari John Hopkins University dan Worldometer, jumlah penderita di seluruh dunia per tanggal 1 Juli 2020 mencapai hampir 11 juta kasus dengan lebih dari 500 ribu kematian. Setidaknya 215 negara telah melaporkan kasus COVID-19. Boleh dikatakan semua negara di dunia kecuali Korea Utara dan beberapa negara mini yang masih relatif belum terjangkau. Tujuh besar negara dengan penduduk terinfeksi terbanyak adalah Amerika Serikat, Brazil, Rusia, India, Inggris Raya, Spanyol, dan Peru. Enam negara dengan jumlah kematian terbesar di dunia adalah Amerika Serikat, Brazil, Inggris Raya, Italia, Perancis, dan Spanyol. Di Asia, negara dengan jumlah penderita terbesar adalah India dan Iran.

Jumlah orang yang berhasil sembuh mencapai lebih dari 6 juta. Dari yang sakit, sekitar 58 ribu penderita pada saat ini menunjukkan gejala dan tanda klinis yang berat. Sampai awal Juni 2020 wilayah Amerika Selatan sangat diwaspadai sebagai episentrum baru, sedangkan Benua Afrika belum menunjukkan jumlah kesakitan dan kematian yang besar. Terdapat kekhawatiran seluruh dunia bahwa periode 1–2 bulan kemudian dapat jadi menjadi mimpi buruk di benua tersebut. Beberapa negara di dunia ingin ditiru oleh negara-negara lain karena berhasil mengatasi persoalan dengan baik termasuk Cina. Beberapa negara lain seperti Taiwan dan Vietnam, sangat berhasil mencegah pertambahan kasus sebelum mencapai jumlah yang menakutkan.

Di Asia Tenggara, tiga negara dengan kasus terbanyak adalah Indonesia, Singapura, dan Filipina. Kematian terbanyak tercatat di Indonesia dan Filipina. Kematian di Singapura kurang dari 30 orang sekalipun kasus melampaui 30 ribu. Negara Thailand dan Malaysia relatif berhasil mengendalikan pandemi

dan sedang menuju perbaikan ke arah normal. Myanmar melaporkan sangat sedikit kasus (di bawah 300) yang diragukan banyak pihak. Minggu kedua Mei 2020 tercatat kasus mulai menjangkiti pengungsi Rohingya yang berada di pengungsian di sekitar perbatasan Myanmar. Vietnam adalah negara Asia Tenggara yang paling berhasil. Tidak saja jumlah kasus yang sangat sedikit, di Vietnam tidak terdapat kematian karena COVID-19 pada penduduk asli Vietnam. Secara umum, angka kematian penderita yang umumnya berusia dewasa diperkirakan 5-6% dari Cina dan 15,2% dari luar Cina (data hingga Maret 2020).

Situasi Umum di Indonesia

Di Indonesia, angka resmi dikeluarkan oleh Gugus Tugas Nasional Percepatan Penanganan COVID-19. Pengumuman dilakukan setiap sore oleh juru bicara gugus tugas. Per tanggal 1 Juli 2020 dijumpai lebih dari 58 ribu penderita di seluruh Indonesia, dengan lebih dari 3.000 kematian. Jumlah pasien dalam pengawasan (PDP) dan orang dalam pemantauan (ODP) pada saat ini adalah sebesar 13 ribu dan 25 ribu. Istilah ODP dan PDP bersifat spesifik untuk Indonesia karena tidak dikenal di negara lain. Kriteria ODP dan PDP diatur dalam pedoman gugus tugas nasional dan sempat mengalami penyesuaian sesuai situasi dan kondisi di Indonesia. Cara pelaporan ODP dan PDP juga berubah per minggu ketiga Mei 2020. ODP dan PDP yang sudah tidak lagi dipantau (karena "sembuh", meninggal, atau hasil tes PCR negatif) dikeluarkan dari angka yang dilaporkan. Hal ini membuat angka ODP dan PDP yang awalnya jauh lebih besar langsung menurun drastis. Pada tanggal 1 Juli 2020 terdapat lebih dari 30 ribu orang yang sedang dirawat di berbagai sarana kesehatan di seluruh Indonesia.

Seluruh provinsi telah melaporkan adanya kasus. Jumlah kabupaten/kota terdampak adalah 452. Lima besar provinsi dengan jumlah penderita terbanyak adalah Jawa Timur (12.321 penderita, 926 kematian), DKI Jakarta (11.637, 632), Sulawesi Selatan (5.214, 168), Jawa Tengah (4.006, 160), dan Jawa Barat (3.276, 177). Kalimantan Selatan mencatat kematian 190 orang dengan jumlah kasus positif 3.223. Terdapat banyak keberatan orang terhadap angka resmi pemerintah yang relatif kecil karena beberapa sebab yang baru dapat diatasi secara bertahap. Kemampuan laboratorium, ketersediaan laboratorium di daerah, serta beberapa hal lain menjadi bagian dari keraguan akan keakuratan data. Evaluasi secara tidak langsung dilakukan pula dengan memperhitungkan data negara lain di dunia, kematian yang diperkirakan berhubungan dengan COVID-19 yang jumlahnya terus meningkat di seluruh Indonesia, serta beberapa perhitungan model yang juga dilakukan oleh para ahli di berbagai daerah. Hingga 1 Juli 2020 jumlah orang yang menjalani pemeriksaan PCR sudah mendekati 500 ribu. Per tanggal ini laboratorium di seluruh Indonesia yang dapat mengerjakan pemeriksaan berjumlah 300 buah.

Kasus Anak di Dunia

Proporsi penderita anak atau anak yang terinfeksi COVID-19 relatif sedikit. Publikasi internasional tidak terlalu banyak bercerita mengenai penderita anak. Dari semua penderita usia anak, yang meninggal juga sangat terbatas. Negara seperti Cina relatif terbatas menjalankan tes diagnostik untuk penderita anak sehingga data dan laporan kasus juga terbatas. Data International Severe Acute Respiratory and Emerging Infectious Consortium (ISARIC) per 6 Mei 2020 mengonfirmasi jumlah kasus yang relatif sedikit dan termasuk di dalamnya adalah jumlah anak yang meninggal.

Pasien anak pertama yang dilaporkan dirawat di Cina adalah seorang anak usia 3 tahun dengan *ground glass opacity* di kedua lapangan paru. Anak ini memerlukan perawatan 14 hari dan kemudian dipulangkan dalam keadaan sembuh. Laporan dari Wu dkk. (Cina) mencatat proporsi penderita berusia 10–19 tahun dan <10 tahun sebesar masing-masing 1%. Penelitian Dong dkk. (Cina) melaporkan 2.143 kasus anak. Proporsi kasus positif terkonfirmasi 34,1%. Dari kasus terkonfirmasi 4,4% anak tanpa gejala dan tanda. Proporsi kasus ringan-sedang-berat masing-masing sebesar 50,9%; 38,8%; dan 5,8%. Sekitar 90% dari seluruh anak baik yang terkonfirmasi maupun dugaan ternyata asimtomatik. Median usia pada penelitian ini adalah 7 tahun.

Di Wuhan, tempat asal COVID-19, hanya disediakan satu rumah sakit untuk merawat anak berusia 16 tahun ke bawah. Data dari rumah sakit tersebut menunjukkan median usia dari 171 anak adalah 6,7 tahun. Anak yang berusia kurang dari 1 tahun pada kelompok ini berjumlah 18,1%. Publikasi dari Amerika Serikat menunjukkan proporsi pasien anak adalah sekitar 1–1,7%. Di negara tersebut anak mencakup 22% dari populasi total secara keseluruhan. Di Belanda dan Inggris Raya angka anak yang terinfeksi COVID-19 sebesar 1 dan 2%. Australia, proporsi penderita anak 10 tahun ke bawah kurang dari 1%, sedangkan usia 10–19 tahun sebanyak 3%. Penderita usia 5–18 tahun hingga akhir April 2020 sejumlah 159 anak.

Publikasi dari Italia berdasarkan data bulan Maret 2020 mendapatkan 100 anak di 17 unit gawat darurat dengan median usia 3,3 tahun dan yang berusia 1 tahun atau kurang berjumlah 40%. Dilaporkan 12% anak secara klinis tampak sakit. Terdapat 9 anak mendapat bantuan ventilator, dengan 6 di antaranya mempunyai penyakit komorbid. Anak yang secara klinis relatif berat mirip dengan yang terjadi pada dewasa terutama dialami oleh mereka yang mempunyai penyakit komorbid.

Di Madrid, Spanyol pada bulan Februari 2020, terdapat sekitar 5,6% anak terinfeksi yang kemudian meningkat menjadi sekitar 11% pada periode selanjutnya. Hingga pertengahan Maret 2020 proporsi penderita usia anak sebesar 0,8% dari seluruh kasus. Median usia adalah 3 tahun pada seluruh kasus, sedangkan median usia kasus simtomatik adalah 1 tahun. Tidak

ditemukan kematian pada usia 18 tahun ke bawah. Kasus anak termuda di Vietnam berusia 3 bulan, sedangkan di Korea berusia 10 tahun. Dalam hal jenis kelamin, berbagai publikasi menunjukkan hal yang mirip dengan dewasa dan laki-laki lebih banyak jumlahnya.

Publikasi data kematian pertama muncul dari Cina. Jumlah kematian mengikuti usia penderita. Semakin tua usia, semakin besar proporsi kematian. Pada kelompok di bawah 10 tahun tidak terdapat kematian sama sekali. Laporan dari New York mencatat 3 kematian (0,04%) berusia di bawah 17 tahun (seluruhnya dengan komorbid). Hingga 3 April 2020 kematian anak di unit perawatan intensif anak di Amerika Serikat hanya berjumlah 2 orang.

Sekalipun jumlah penderita anak jauh lebih sedikit, kemungkinan penularan tetap besar. Hal ini didasarkan atas data *viral load* serta persistensi *viral shedding* yang terutama ditemukan di feses anak. Penderita anak biasanya menunjukkan gambaran klinis yang lebih ringan daripada dewasa. Perbedaan juga tergambar pada deskripsi gejala klinik, tanda klinik, serta hasil pemeriksaan tambahan (laboratorium maupun radiologi).

Kemungkinan anak menularkan infeksi COVID-19 pada orang lain relatif lebih kecil dibandingkan dewasa. Empat penelitian di Cina dan Jepang mendapatkan *odds ratio* untuk *secondary attack rate* sebesar 0,16–0,34 dibandingkan orang dewasa. *Attack rate* di dalam rumah pada dewasa sebesar 21,9% dan pada anak hanya 4%. *Odds ratio* pada anak untuk mendapat infeksi COVID-19 sebesar 0,27 (dibandingkan usia di atas 60 tahun).

Di Guangzhou, hanya 5% anak bertindak selaku *index case*. Studi internasional lain mendapatkan anak sebagai penular pertama di rumah tangga hanya pada 10 klaster. Dalam hal penularan vertikal, hingga saat ini belum cukup bukti untuk memastikan terdapat transmisi dari ibu ke anak.

Kasus Anak di Indonesia

Data dari Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19 menurut kelompok usia tidak selalu diumumkan. Data per 22 Mei 2020 berjumlah 19.196 anak dengan perincian 954 OTG, 10.376 ODP, 7.152 PDP, dan 715 kasus terkonfirmasi. Lima provinsi dengan kasus usia 18 tahun ke bawah terbanyak secara keseluruhan adalah Jawa Barat, DKI Jakarta, Jawa Timur, Jawa Tengah, dan Banten. Untuk kasus terkonfirmasi, perincian 5 provinsi dengan penderita terbanyak adalah DKI Jakarta (110), Jawa Timur (99), Jawa Tengah (64), Jawa Barat (54), dan Sulawesi Selatan (58). Jumlah total yang meninggal sebanyak 452 anak, sembuh 4.438, dirawat 4.157, dan lebih dari 450 anak dirujuk ke sarana pelayanan kesehatan yang lebih baik.

Data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) tanggal 3 Juni 2020 menunjukkan jumlah anak berusia di bawah lima tahun yang positif sebesar 542 anak dan pada usia 6–17 tahun jumlah kasus positif mencapai 1.773

anak. Kematian anak usia di bawah 5 tahun dan 5–18 tahun sejumlah 14 dan 12 anak. Provinsi dengan penderita anak terbanyak per 3 Juni 2020 adalah DKI Jakarta (412 anak), Jawa Timur (398), Sumatera Selatan (184), Sulawesi Selatan (181), Jawa Tengah (125), Jawa Barat (110), NTB (100), dan Kalimantan Selatan (100). Provinsi Sumatera Selatan bahkan memiliki 115 pasien usia balita.

Data Gugus Tugas Nasional per 1 Juli 2020 menunjukkan jumlah anak berusia di bawah 18 tahun yang terinfeksi sebanyak 8% dari seluruh kasus atau lebih dari 4.600 anak dengan sepertiga di antaranya berusia 5 tahun ke bawah. Kasus sembuh sekitar 8,1% (2.000 anak), 8,5% memerlukan perawatan, dan 1,7% meninggal (50 anak) dengan dua pertiga kasus meninggal berusia kurang dari 5 tahun.

Ikatan Dokter Anak Indonesia mengumpulkan data penderita anak secara independen melalui para dokter anak di seluruh Indonesia. Hingga 18 Mei 2020 tercatat terdapat 129 anak PDP yang meninggal. Per tanggal tersebut didapatkan 584 kasus usia 18 tahun ke bawah dengan konfirmasi PCR ($584/20.000=2,92\%$). Terdapat 14 kematian dari kasus positif tersebut. Pada tanggal 1 April 2020 jumlah kasus pada anak yang terkonfirmasi 22, kemudian meningkat menjadi 35 pada tanggal 19 April 2020. Penderita termuda di Indonesia diketahui berusia 3 hari yang berlokasi di Surabaya. Bayi ini tanpa gejala dan lahir dari ibu yang terinfeksi COVID-19.

Kasus anak pertama di Indonesia dilaporkan dari DKI Jakarta dan Daerah Istimewa Yogyakarta. Kematian pertama pada anak terjadi di Pamekasan, Jawa Timur pada anak berusia 11 tahun yang sempat didiagnosis sebagai infeksi virus dengue karena tes antibodi dengue menunjukkan hasil positif. Pemeriksaan PCR *swab* tenggorok pertama dari penderita ini ternyata negatif. Pemeriksaan kedua baru menunjukkan hasil COVID-19. Kasus *super-spreader* dengan *index case* anak dilaporkan dari Semarang pada tim operasi yang mengerjakan kasus pada seorang bayi yang akhirnya diketahui membawa virus COVID-19.

Sebaran provinsi yang mempunyai penderita usia anak mencakup seluruh Indonesia. Tentu data terbesar mengikuti jumlah pasien dewasa pula. Beberapa provinsi dengan jumlah penderita dewasa ternyata mempunyai proporsi penderita anak yang berbeda. Di Nusa Tenggara Barat, misalnya, sebelum Mei 2020 dilaporkan 17 penderita anak berusia 3 bulan 10 hari sampai 17 tahun 9 bulan (1 PDP, 2 ODP, dan 14 OTG). Laporan dari Jawa Timur hingga minggu ketiga Mei 2020 mendapatkan lebih dari 60 anak terkategori sebagai kasus terkonfirmasi dan PDP.

Data per 27 Juni 2020 di Jawa Timur menunjukkan 769 kasus pada anak yang terkonfirmasi. Enam puluh kasus berusia di bawah 1 tahun, 97 anak berusia >1–5 tahun, 119 anak berusia >5–9 tahun, dan 493 anak berusia >9–18 tahun.

Berapa Jumlah Orang Terinfeksi Sebenarnya?

Data dari berbagai negara menunjukkan proporsi orang terinfeksi di suatu wilayah dapat mencapai belasan persen. Di Islandia, sekitar 6% penduduk telah menjalani tes antibodi dan angka infeksi mencapai 13% pada kelompok sasaran. Di populasi umum angka ini menjadi kurang dari 2%. Anak usia di bawah 10 tahun yang terinfeksi di kelompok sasaran berkisar 6%, sedangkan usia 10 tahun ke atas adalah dua kali lipatnya. Di populasi umum tidak terdapat anak di bawah 10 tahun yang menunjukkan hasil positif.

Data Belanda mendapatkan 4,2% orang dewasa di populasi telah terinfeksi dan 2% pada usia kurang dari 20 tahun. Di daerah Vo, Italia, skrining dilakukan terhadap 85% populasi dan terdapat 2,6% orang dewasa terinfeksi, sementara tidak satu pun pada anak. Penelitian di Jeneva memperoleh data seroprevalensi yang terus meningkat dalam 3 minggu. Angka di minggu I, II, dan III adalah 3,1%, 6,1%, dan 9,7%. Pada usia 5–19 tahun, data seroprevalensi setara dengan kelompok dewasa. Pada usia di bawah 5 tahun, angka tersebut jauh lebih rendah. Di Spanyol (ENE-COVID), pada sebuah penelitian yang melibatkan lebih dari 60 ribu orang, diperoleh angka infeksi pada anak 1–3% sedangkan pada dewasa 5%.

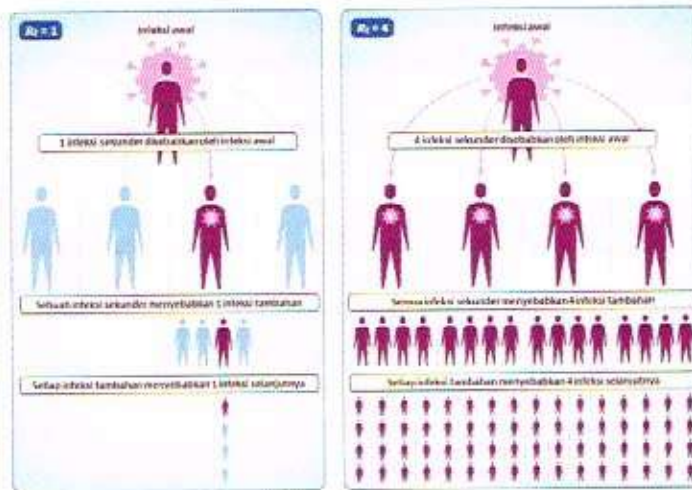
Data proporsi orang terinfeksi juga dapat diekstrapolasikan dari data kematian yang diperkirakan sekitar 1%. Secara umum, data dari sebagian besar negara menunjukkan jumlah orang terinfeksi di kisaran 5%. Sebagaimana penyakit infeksi lain, pasti proporsi terbanyak orang yang terinfeksi COVID-19 ditempati mereka yang paling ringan, yang di Indonesia disebut orang tanpa gejala (OTG).

Anak sebagai Penular

Beberapa publikasi menyebut *attack rates* pada anak rendah. Penularan yang diamati terutama yang terjadi di rumah. Tidak mudah memperoleh data penularan, apalagi pada anak. Pada saat yang sama, risiko penularan virus atau mikroorganisme lain tetap ada. Data dari Islandia, Norwegia, Belanda, dan Australia menyebut peran anak dalam penularan tidak besar. Transmisi umumnya terjadi dari orang dewasa ke orang dewasa. Hal ini wajib diperhitungkan ketika sekolah akan dibuka kembali.

Viral Load

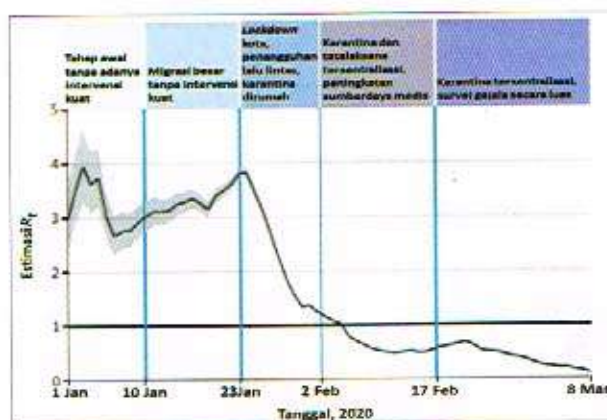
Pada usia anak, sekalipun tanpa gejala atau hanya bergejala ringan, jumlah virus dalam tubuh cukup banyak walau relatif lebih rendah daripada yang terdapat pada orang dewasa. Beberapa laporan kasus bahkan menemukan penderita anak tanpa gejala atau dengan gejala ringan yang mempunyai *viral load* tinggi. Tidak semua bayi dan anak mempunyai data *viral load* mengingat ketersediaan alat, tidak terdapat gejala dan tanda klinis, serta kewaspadaan yang berbeda antarklinisi.



Gambar 1 Ilustrasi *basic reproduction number* 1 (kiri) dan 4 (kanan)
 Sumber: Inglesby TV. Public health measures and the reproduction number of SARS-CoV-2. JAMA. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.7878.

Basic Reproduction Number

Angka yang disebut *basic reproduction number* menunjukkan satu penderita dapat menginfeksi berapa orang. Angka ini dipengaruhi oleh banyak faktor seperti intervensi kesehatan, sifat virus, dan sebagainya (Gambar 1). *Basic reproduction number* juga berhubungan dengan *herd immunity*. Secara sederhana *herd immunity* diartikan sebagai kekebalan yang terjadi di populasi karena terdapat sekelompok orang yang terpapar mikroorganisme/diimmunisasi/



Gambar 2 Perubahan *basic reproduction number* selama wabah COVID-19 di Wuhan, Cina yang dibagi menjadi lima fase
 Sumber: Inglesby TV. Public health measures and the reproduction number of SARS-CoV-2. JAMA. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.7878.

menderita sakit. Pada situasi ini orang yang tidak sakit, tidak diimunisasi, dan tidak terpapar mikroorganisme juga menikmati kekebalan di populasi dan tidak menjadi sakit.

Di Wuhan, *basic reproduction number* mengalami perubahan yang dibagi dalam 5 fase. Angka terus menurun sejalan dengan upaya kesehatan yang dijalankan di masyarakat (Gambar 2).

Untuk COVID-19, berbagai data dan model pada penderita dewasa menemukan angka 2 hingga 4. *Basic reproduction number* untuk penderita anak tidak diketahui. *Systematic review* oleh Park dkk. mendapatkan 21 publikasi mencantumkan *basic reproduction number* yang berkisar antara 1,9 dan 6,5; sedangkan 13 publikasi lain menyebut angka 2,0–3,0. Chang dkk. menyebut *basic reproduction number* antara 2,2 dan 3,58; dengan interval 7,5 hari.

Orang yang Sembuh

Hingga minggu ketiga bulan Juni 2020 tercatat lebih dari 4,4 juta penderita di dunia berhasil sembuh. Di Indonesia, jumlah yang sembuh mencapai lebih dari 16.700 (18 Juni 2020). Definisi sembuh secara internasional adalah membaiknya gejala dan tanda disertai pemeriksaan PCR yang negatif sebanyak dua kali. Mengingat penyakit ini relatif baru belum diketahui mengenai apakah terdapat virus yang akan tinggal lebih lama dalam tubuh dan apakah dapat timbul gejala dan tanda di suatu waktu di masa depan. Terdapat laporan bahwa orang yang sembuh tidak sepenuhnya dapat mencapai kondisi sebelum sakit.

Di beberapa negara, terutama di Korea Selatan dilaporkan ratusan orang yang telah dinyatakan sembuh kembali positif setelah menjalani tes PCR ulang. Penyelidikan CDC Amerika Serikat mendapatkan kelompok ini hampir seluruhnya telah mempunyai antibodi dan tidak satupun yang mempunyai virus COVID-19 (yang ditunjukkan dengan hasil isolasi virus yang negatif). Reinfeksi virus baru sangat kecil kemungkinannya. Penelusuran juga mendata kontak erat dengan para penderita tersebut.

Penutup

Pandemi COVID-19 belum mereda. Angka yang ditulis tersebut seluruhnya masih dalam proses berubah yang dapat jadi cukup dramatis di beberapa wilayah. Sejauh ini proporsi penderita anak di seluruh dunia relatif sedikit, dengan gejala dan tanda yang lebih ringan. Variasi gejala dan tanda klinis pada anak relatif lebih banyak daripada dewasa. Proporsi gejala dan tanda saluran napas pada usia anak relatif tidak terlalu mendominasi. Bahkan pada anak ada spektrum tersendiri yang disebut *pediatric multisystem inflammatory syndrome* atau *multisystem inflammatory disorder*. Hal ini membuat kecurigaan dan identifikasi COVID-19 pada anak menjadi lebih sulit. Data yang dilaporkan sangat mungkin jauh di bawah angka yang sebenarnya. Secara umum sekalipun banyak data telah dikumpulkan, masih lebih banyak lagi yang

masih harus dicari. Diperlukan upaya ekstra untuk memperoleh data yang lebih akurat yang akan bermanfaat bagi berbagai kepentingan. Peningkatan jumlah pemeriksaan tes COVID-19 sangat membantu untuk kepentingan epidemiologi.

Daftar Pustaka

- Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, dkk. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1011–9.
- Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pornar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020:S1473-3099(20)30195-X.
- Bialek S, Gierke R, Hughes M, McNamara LA, Pilishvili T, Skoff T. Coronavirus disease 2019 in children—United States, February 12–April 2, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69(14):422–6.
- Boast A, Munro A, Goldstein H. An evidence summary of pediatric COVID-19 literature. Don't Forget the Bubbles, 2020. Tersedia dari: <https://doi.org/10.31440/DFTB.24063>.
- Cao Q, Chen YC, Chen CL, Chiu CH. SARS-CoV-2 infection in children: transmission dynamics and clinical characteristics. *J Formos Med Assoc*. 2020;119(3):670–3.
- Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, dkk. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr*. 2020. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cases in the U.S. [Internet]. 16 Mei 2020 [diunduh 16 Mei 2020]. Tersedia dari: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html>.
- Chang TH, Wu JL, Chang IY. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc*. 2020;119(5): 982–9.
- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, dkk. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395(10226):809–15.
- Chen J, Zhang ZZ, Chen YK, Long QX, Tian WG, Deng HJ, dkk. The clinical and immunological features of pediatric COVID-19 patients in China. *Genes Dis*. 2020. doi: 10.1016/j.gendis.2020.03.008.
- Chen Y, Peng H, Wang L, Zhao Y, Zeng L, Gao H, dkk. Infants born to mothers with a new coronavirus (COVID-19). *Front Pediatr*. 2020;8:104.
- COVID-19 National Incident Room Surveillance Team. COVID-19, Australia: epidemiology report 13: reporting week ending 23:59 AEST 26 April 2020. *Commun Dis Intell* (2018). 2020;44.
- Cruz AT, Zeichner SL. COVID-19 in children: initial characterization of the pediatric disease. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200834.
- Danis K, Epaulard O, Bénet T, Gaymard A, Campoy S, Bothelo-Nevers e, dkk. Cluster of COVID-19 in the French Alps, 2020. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa424.
- Donà D, Minotti C, Costenaro P, Da Dalt L, Giaquinto C. Fecal-oral transmission of SARS-CoV-2 in children: is it time to change our approach? *Pediatr Infect Dis J*. 2020. doi: 10.1097/INF.0000000000002704.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, dkk. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid risk assessment: coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK-ninth update. Stockholm: ECDC; 2020.
- Fine P, Eames K, Heymann DL. “Herd immunity”: a rough guide. *Clin Infect Dis*. 2011;52(7): 911–6.

- Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl G, dkk. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. *New England J Med.* 2020; NEJMoa2006100. doi: 10.1056/NEJMoa2006100.
- Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19. Infografis COVID-19. 1 Juli 2020 [diunduh 1 Juli 2020]. Tersedia dari: <https://covid19.go.id/p/berita/infografis-covid-19-1-juli-2020>.
- Hagmann SHF. COVID-19 in children: more than meets the eye. *Travel Med Inf Dis.* 2020; 34:101649.
- Inglesby TV. Public health measures and the reproduction number of SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.7878.
- Kam KQ, Yung CF, Cui L, Pin RLT, Mak TM, Maiwald M, dkk. A well infant with coronavirus disease 2019 with high viral load. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa201.
- Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 infection be acquired in utero? More definitive evidence is needed. *JAMA.* 2020;323(18):1788–9.
- Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Del Vecchio C, dkk. Suppression of COVID-19 outbreak in the municipality of Vo', Italy. medRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.04.17.20053157.
- Le HT, Nguyen LV, Tran DM, Do HT, Tran HT, Le YT, dkk. The first infant case of COVID-19 acquired from a secondary transmission in Vietnam. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020; 4(5):405–6.
- Li W, Zhang B, Lu J, Liu S, Chang Z, Cao P, dkk. The characteristics of household transmission of COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa450.
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, dkk. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1663–5.
- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and better prognosis than adults. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1088–95.
- Mahase E. COVID-19: Concerns grow over inflammatory syndrome emerging in children. *BMJ.* 2020;369:m1710.
- Molloy EJ, Bearer CF. COVID-19 in children and altered inflammatory responses. *Pediatr Res.* 2020. doi: 10.1038/s41390-020-0881-y.
- Munro A. The missing link? Children and transmission of SARS-CoV-2. Don't Forget the Bubbles. 2020. Tersedia dari: <http://doi.org/10.31440/DFTB.25585>.
- Pan A, Liu L, Wang C, Guo H, Hao X, Wang Q, dkk. Association of public health interventions with the epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(19):1–9.
- Park JY, Han MS, Park KU, Kim JY, Choi EH. First pediatric case of coronavirus disease 2019 in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020;35(11):e124.
- Park M, Cook AR, Lim JT, Sun Y, Dickens BL. A systematic review of COVID-19 epidemiology based on current evidence. *J Clin Med.* 2020;9(4):967.
- Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with COVID-19 in pediatric emergency departments in Italy. *New Engl J Med.* 2020;NEJMc2007617.
- Pathak EB, Salemi JL, Sobers N, Menard J, Hambleton IR. COVID-19 in children in the US: intensive care admissions, estimated total infected, and projected numbers of severe pediatric cases in 2020. *J Public Health Manag Pract.* 2020;26(4):325–33.
- Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPH). Guidance: Pediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 [Internet]. London: RCPH; 2020 [diunduh 16 Mei 2020]. Tersedia dari: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>.
- Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, dkk. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr.* 2020. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.

- Shen KL, Yang YH, Jiang Rm, Wang TY, Zhao DC, Jiang Y, dkk. Updated diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 in children: experts' consensus statement (condensed version of the second edition). *World J Pediatr.* 2020;1-8.
- Singh T, Heston SM, Langel SN, Blasi M, Hurst JH, Fouda GG, dkk. Lessons from COVID-19 in children: key hypothesis to guide preventative and therapeutic strategies. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa547.
- Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, Azman AS, Lauer SA, Baysson H, dkk. Repeated seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in a population-based sample from Geneva, Switzerland. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.05.02.20088898.
- Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaufemia FJ, Otheo E, Moraleda C, dkk. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.* 2020:e201346.
- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, dkk. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X.
- Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31129-6.
- World Health Organization (WHO). Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescent [Internet]. 15 Mei 2020 [diunduh 16 Mei 2020]. Tersedia dari: <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
- Worldometer. COVID-19 coronavirus pandemic. 1 Juli 2020 [diunduh 1 Juli 2020]. Tersedia dari: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>.
- Wu Z, McGoogam JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42.
- Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(5):1169-74.
- Xing YH, Ni W, Li WJ, Li GJ, Wang WD, Tong JN, dkk. Prolonged viral shedding in feces of pediatric patients with coronavirus disease 2019. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020:S1684-1182(20)30081-5.
- Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, dkk. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med.* 2020;26(4): 502-5.
- Yonker LM, Shen K, Kinane TB. Lessons unfolding from pediatric cases of COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(5):1085-6.
- Zeng L, Xia S, Yuan W. Neonatal early onset infection with SARS-CoV-2 in neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr.* 2020. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878.
- Zhang J, Litvinova M, Liang Y, Wang Y, Wang W, Zhao S, dkk. Changes in contact patterns shape the dynamics of the COVID-19 outbreak in China. *Science.* 2020:eabb8001.
- Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, dkk. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr.* 2020;9(1):51-60.
- Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(6):469-77.

Menanggulangi Kejadian Luar Biasa dan Wabah: Aspek Dasar

Ismoedijanto, Dominicus Husada

Pendahuluan

Sejarah

The Black Death atau Wabah Hitam adalah satu pandemi yang tercatat pertama kali dalam sejarah umat manusia. Wabah yang sangat mengerikan, yang bila bentuknya *bubonic*, pembesaran kelenjar limfe, memberi arti kemungkinan meninggal seminggu lagi. Namun, jika disertai gejala batuk, sesak, dan radang paru, kemungkinan penderita akan meninggal dalam 1–2 hari. Bentuk septik akibat gigitan vektor akan mudah terjadi kematian. Wabah ini menyerang dunia, Eropa, Asia Tengah, Asia Timur dan Asia Selatan. Kematian mulai sepertiga sampai dua pertiga jumlah penduduk atau mendekati 70% dalam waktu yang singkat. Sebagian besar orang meninggal sebelum mendapat pengobatan, bahkan yang mampu pun tidak dapat menjangkau pengobatan akibat kecepatan proses klinik dan kelangkaan tenaga kesehatan. Dokter tidak tahu penyebab dan obatnya, bahkan mereka juga meninggal karena merawat penderita. Pandemi terjadi tidak hanya sekali, tetapi bergelombang berkali-kali. Penyakit yang akhirnya diketahui disebabkan oleh kuman *Yersinia pestis* dengan vektor kutu *Xenopsylla cheopsis*, *Neopsylla sondaica*, dan *Stivalius cognatus*, serta disebarkan oleh tikus rumah *Rattus rattus*. Diberi nama wabah hitam akibat nekrosis pada akral akibat perdarahan bawah kulit. Kerumunan, kepadatan penduduk kota, lalu lintas pedagang dan tentara yang berperang ke mana-mana tidak hanya menyebabkan penyakit yang mengerikan, namun juga menyebabkan perubahan norma dan hubungan sosial kemasyarakatan. Kemiskinan dan *inequality* meledak keluar, menunjukkan keterasingan dan penderitaan kelas bawah. Pandemi yang dimulai di Asia Tengah dan marak di Hubei, Cina, pada tahun 1334 menjangkau Eropa dan berkali-kali muncul sampai 450 tahun kemudian.

Setelah pandemi pes, kerumunan kembali menyebabkan pandemi campak, cacar, dan terakhir *Spanish flu*. Setiap pandemi memicu ketidakpastian dan kebingungan akibat kemunculan agen yang baru, waktu, dan proses klinik yang berubah-ubah serta tidak terdapat tata laksana yang bermanfaat, bahkan belum terdapat vaksin. Selain menimbulkan masalah medik, juga akan terjadi masalah perubahan budaya dan sosial. Masalah yang semula berupa kesenjangan pengetahuan (*knowledge gap*) yang sempit, menjadi terbuka lebar dan memicu perubahan dalam semua tingkat kehidupan.

Definisi

Untuk dapat mendekati kebenaran suatu kejadian diperlukan standar yang berlandaskan undang-undang atau peraturan yang resmi. Data yang dikumpulkan seharusnya sudah tervalidasi dengan kuantitas yang terukur.

- Penderita adalah seseorang yang menderita sakit karena penyakit yang menimbulkan wabah (UU RI No. 4, 1984);
- Kasus **observasi** adalah orang dengan gejala klinis yang terduga infeksi
- Kasus **suspek** adalah orang dengan gejala klinis yang jelas dan yang dinilai oleh ahli mempunyai gejala klinis yang mengarah;
- Kasus **discarded** adalah orang yang menurut ahli mempunyai gejala klinis yang tidak sesuai dengan infeksi termaksud;
- Kasus **konfirmasi laboratorium** adalah kasus suspek dengan hasil laboratorium yang positif;
- Kasus **konfirmasi epidemiologi** adalah kasus yang suspek dengan hasil laboratorium negatif, namun mempunyai hubungan yang pasti dengan kasus konfirmasi laboratorium;
- Kasus **kompatibel** adalah kasus suspek yang tidak diperiksa laboratorium atau dengan hasil laboratorium negatif dan tidak berkaitan dengan kasus konfirmasi laboratorium;
- Kejadian luar biasa adalah timbulnya atau meningkatnya kejadian kesakitan dan/atau kematian yang bermakna secara epidemiologis pada suatu daerah dalam kurun waktu tertentu dan merupakan keadaan yang dapat menjurus pada terjadinya wabah (Permenkes RI No. 1501, 2010);
- Wabah adalah peningkatan kejadian suatu penyakit menular dalam masyarakat secara nyata melebihi keadaan yang lazim pada waktu dan daerah tertentu serta dapat menimbulkan malapetaka (UU RI No. 4, 1984).

Perjalanan alamiah penyakit

Perjalanan alamiah suatu penyakit adalah **runut rangkaian peristiwa** dan **perjalanan waktu perkembangan** penyakit pada seseorang, dimulai dari kejadian paparan hingga muncul penyakit dan akibatnya seperti kematian atau kesembuhan, tanpa intervensi pencegahan dan pengobatan (CDC, 2012). Perjalanan penyakit mulai dari **terpaparnya** individu yang **rentan** (*susceptible*) dengan agen penyakit, **berupa kontak** atau **kedekatan** (*proximity*) dengan sumber penyakit. Paparan akan menginduksi suatu proses patologik dan jika terdapat **tempat penempelan** yang sesuai untuk **jalan masuk** ke dalam sel, terjadilah infeksi, yaitu agen penyakit berkembang biak dan mendorong proses patologik. Terdapat **jeda waktu** (*window period*) antara awal infeksi sampai uji laboratorium menjadi positif, baik akibat berkembang biak agen maupun respons imun tubuh manusia terhadap agen, meskipun belum timbul gejala klinis. Pada saat ini, semua uji laboratorik masih negatif, belum ada

gejala klinis, meskipun sudah ada infeksi. Selanjutnya adalah **masa preklinik**, yaitu terjadi promosi klinik, agen penyakit masuk lebih dalam, menyebabkan disfungsi dan transformasi sehingga menunjukkan permulaan tanda klinis. Uji diagnostik khusus telah dikembangkan untuk mendeteksi, waktu jeda antara uji laboratorium preklinik sampai timbul manifestasi klinis dinamakan *sojourn time/waktu tunggu* atau *detectable preclinical period*. Semakin panjang waktu ini, semakin panjang pula **kesempatan pengobatan dini** (*prompt treatment*) agar manifestasi klinik tidak terjadi. Waktu akan memendek oleh kofaktor **akselerator** atau *progressor*. Masa antara paparan sampai timbulnya manifestasi klinis disebut **masa inkubasi** atau **masa laten** pada infeksi yang kronik. Faktor risiko dapat mempercepat masa ini, sebaliknya faktor protektif akan memperlambat.

Selanjutnya akan timbul tanda dan gejala penyakit serta gejala klinik paling awal dinamakan **gejala prodromal** dan proses infeksi akan berjalan sampai menimbulkan hasil akhir, yang berupa penyembuhan atau makin memberat, terjadi komplikasi, relaps, rekurensi, sekuela, cacat, atau kematian. Waktu antara ekspresi klinik sampai hasil akhir disebut **durasi** penyakit. Kovariat yang menyebabkan progresi klinik disebut faktor prognostik. Penyakit penyerta yang memengaruhi fungsi individu akibat penyakit dan kelangsungan hidup ke arah prognosis hasil akhir disebut komorbiditas.

Selain faktor pejamu, **faktor agen penyakit** juga berpengaruh pada perjalanan alamiah penyakit meliputi, (1) **infektivitas** atau kemampuan agen untuk menyebabkan sakit, (2) **patogenisitas** atau kemampuan agen penyakit menimbulkan manifestasi klinis, serta (3) **virulensi** atau kemampuan agen menimbulkan gejala klinis yang berat dan kematian. Ketiganya dinyatakan dalam ukuran proporsi.

Dasar undang-undang (UU) dan perangkatnya

Telah ada undang-undang mengenai wabah,

- UU Wabah:
 - Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 4 Tahun 1984 tentang Wabah Penyakit Menular.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1501/MENKES/PER/X/2010 tentang Jenis Penyakit Menular Tertentu yang Dapat Menimbulkan Wabah dan Upaya Penanggulangan.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 45 Tahun 2014 tentang Penyelenggaraan Surveilans Kesehatan.
- Pedoman khusus Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit (Ditjen P2P), Kementerian Kesehatan Republik Indonesia:
 - Pedoman surveilans dan penanggulangan difteri, 2019;
 - Pedoman surveilans dan eliminasi campak *rubella*, 2019.

Deteksi dan Analisis

Surveilans

Surveilans kesehatan adalah kegiatan pengamatan yang sistematis dan terus-menerus terhadap data dan informasi tentang kejadian penyakit, atau masalah kesehatan dan kondisi yang memengaruhi peningkatan dan penularan penyakit atau masalah kesehatan. Tujuan surveilans untuk memperoleh dan memberikan informasi guna mengarahkan tindakan pengendalian dan penanggulangan yang efektif dan efisien (Permenkes RI No. 45, 2014). Pengembangan surveilans yang dipengaruhi oleh program global terutama menyediakan informasi yang perlu untuk mengambil keputusan, mengembangkan sistem kewaspadaan dini, mempercepat investigasi, dan penanggulangan KLB, serta memberikan informasi kesehatan kepada pihak yang berkepentingan dari pusat sampai ke seluruh pemerintah daerah. Surveilans bukan hanya untuk penyakit menular, tetapi juga untuk penyakit yang tidak menular, kesehatan lingkungan, kesehatan matra, dan masalah kesehatan lain.

Data dan model dinamik epidemiologik

Tujuan surveilans adalah mengumpulkan data, mengolah dan melakukan analisis, melakukan diseminasi sebagai satu kesatuan yang utuh untuk menghasilkan informasi yang objektif, terukur, serta dapat dibandingkan antarwaktu, antarwilayah, dan antarkelompok masyarakat untuk digunakan mengambil keputusan. Informasi tersebut harus memberikan informasi mengenai dimensi waktu (*time*), tempat (*place*), dan orang (*person*), meliputi besaran masalah, faktor risiko, endemisitas, patogenisitas, virulensi dan mutasi, status KLB, kualitas pelayanan, serta kinerja program dan dampak program.

Model epidemiologi berupaya menunjukkan interaksi faktor-faktor epidemiologi yang saling berkaitan yang terus berubah secara dinamis selama proses berjalan sehingga merupakan gambaran kaca proses epidemiologi suatu wabah. Model dibangun dengan suatu tujuan praktis sehingga dapat membantu perkiraan hipotesis akan suatu kejadian. Model dapat juga membantu merancang simulasi suatu intervensi, program pencegahan, tata laksana pengobatan, kemoprofilaksis, bahkan isolasi sehingga dampak berubah ke arah yang menguntungkan. Model juga dapat untuk merancang evaluasi suatu program sehingga didapatkan sebuah kebijakan strategi yang *cost effective*. Perubahan dinamik suatu proses infeksi didasari data penyelidikan epidemiologis sehingga terdapat gambaran perubahan secara kuantitatif dengan analisis statistik dan menahan agar kebijakan tidak hanya berdasarkan pendekatan intuitif.

Laboratorium

Peran laboratorium sangat besar dalam validasi suatu kejadian dalam rantai jejaring rujukan. Pemeriksaan harus memenuhi syarat,

- Laboratorium yang memeriksa telah tervalidasi/akreditasi;
- Sampel memenuhi persyaratan pengambilan sampel, transportasi, dan kualitas (jumlah dan kondisi);
- Pemeriksaan dilakukan dengan standar, termasuk reagen dan prosedur tata laksana.

Pemeriksaan meliputi biakan, identifikasi DNA, serologi, dan pemeriksaan khusus, misalnya toksigenisitas. Hasil laboratorium disampaikan sesegera mungkin untuk mendukung intervensi epidemiologis.

Deteksi dini kasus dan pencatatan

Deteksi kasus diperoleh dari fasilitas kesehatan satu atau rumah sakit.

- Kasus yang ditemukan harus mendapat pengobatan optimal, sesegera mungkin, dan kalau perlu dirujuk ke fasilitas yang lebih lengkap.
- Kasus *index case* dipakai sebagai pangkal pelacakan epidemiologi dan penyelidikan lebih lanjut. Dalam hal ini, sangat perlu mendapat nomor epidemiologi nasional.

Kontak erat adalah orang yang kontak dengan penderita selama masa menular sebelum dan selama pengobatan. Kontak erat dapat kontak erat satu rumah (tidur satu atap), satu kamar di asrama, satu kelas, satu ruang kerja, teman bermain dan tetangga, serta tenaga kesehatan di lapangan dan di rumah sakit. Tata laksana kontak erat selain memerlukan pemeriksaan epidemiologi, juga pemeriksaan klinis dan laboratorium, observasi timbulnya gejala, dan pengobatan serta imunisasi bila diperlukan.

Pelaporan dan umpan balik

Pelaporan dilakukan pada 24 jam, mingguan, dan bulanan.

- Pelaporan 24 jam baik oleh fasilitas kesehatan maupun rumah sakit ke Dinas Kesehatan Kabupaten/Kota dan seterusnya ke Dinas Kesehatan Provinsi, serta ke Kementerian Kesehatan.
- Pelaporan mingguan dan pelaporan bulanan dilengkapi analisis situasi dan pemetaan.
- Analisis data dilakukan berdasarkan tempat, waktu, dan orang.
- Umpan balik segera diberikan dalam 24 jam dari pusat ke daerah.

Berencana dan Bertindak

Umum

Daerah kejadian luar biasa (KLB) ditetapkan oleh kepala dinas atau menteri. Kebijakan penanggulangan ditetapkan berdasarkan standar internasional atau nasional yang berlaku dengan menetapkan strategi penghentian wabah,

pengecahan penularan/transmisi, dan edukasi ke masyarakat.

Organisasi

Tindakan pertama jika terdeteksi letusan KLB adalah membangun organisasi untuk menanggulangi wabah serta merapikan koordinasi di bawah pimpinan yang mumpuni dan tegas. Ini sangat penting karena infeksi berjalan sangat cepat, informasi simpang siur dan analisis serta umpan balik menjadi gagap. Jalur komando yang jelas dan menjangkau pemerintah daerah yang banyak dengan keragaman, sangat penting dipertimbangkan untuk menjaga kecepatan penanggulangan dan keutuhan bersama.

Tahapan

Tahapan dalam menghadapi wabah terdiri dari jangka pendek, menengah, dan panjang.

Jangka pendek

Dalam jangka pendek yang harus diperhatikan adalah menekan angka kematian, menekan transmisi penularan, dan melindungi masyarakat.

- Menekan angka kematian dilakukan dengan memberikan pengobatan penyakit dan penyulit secara optimal termasuk antimikrob dan seroterapi yang diperlukan. Jika diperlukan merujuk dan merawat secara intensif. Untuk menghentikan sumber penularan diperlukan mengisolasi penderita sesuai dengan *mode of transmission*. Tidak boleh dilupakan tata laksana kontak erat termasuk pemeriksaan laboratorium dan pengobatan kasus baru.
- Menekan transmisi dilakukan dengan menghindari kontak dengan sumber penularan terutama selama masa infeksius dan pengawasan klinik kasus suspek. Imunisasi dan upaya lain meningkatkan kekebalan individu dan *herd immunity*. Perlu diperhatikan pengendalian vektor penular.
- Melindungi masyarakat luas sangat penting dengan melakukan lokasilasi kasus serta menerapkan sekat sosial dan budaya.

Jangka menengah

Dalam tahap jangka menengah hal-hal yang perlu mendapat perhatian ialah,

- Menekan transmisi termasuk pengendalian vektor;
- Menekan angka kesakitan dengan imunisasi;
- Mengupayakan kesembuhan penderita dan menekan sumber penularan semaksimal mungkin.

Jangka panjang

Pemulihan keadaan dan menghentikan transmisi merupakan masalah yang harus direncanakan.

- Pemulihan keadaan, termasuk pemulihan layanan kesehatan, mengembalikan kehidupan sosial dan ekonomi masyarakat yang berdampak, serta

pemulihan klinik dan sosial keluarga penderita.

- Menghentikan transmisi dan pencegahan jangka panjang, dengan upaya (1) mencegah kontak dengan sumber infeksi dan (2) mengubah imunisasi tambahan menjadi imunisasi rutin untuk meningkatkan *herd immunity* pada semua kelompok usia terutama pada kohort bayi baru lahir, serta menutup kesenjangan kekebalan antarkelompok usia.

Pendukung

Faktor pendukung menjadi penting guna memperoleh hasil yang diharapkan.

- Logistik dan distribusi, selain pengadaan juga perlu pengembangan pengobatan, pengadaan alat kesehatan dan obat pada saat KLB diperlukan secara khusus agar tidak terhambat regulasi. Dalam mengembangkan pengobatan khusus diperlukan untuk menekan angka kematian dan menekan sumber penularan.
- Mengembangkan kemampuan laboratorium, diperlukan melatih dan meningkatkan kemampuan memeriksa, serta mengembangkan dan melakukan akreditasi.
- Distribusi alat dan obat secara cepat dan proporsional. Untuk daerah yang sulit dijangkau secara geografis atau sosial, perlu bantuan khusus agar distribusi tepat waktu. Terutama diperlukan prioritas pada daerah terdampak yang paling berat.

Densitas dan Masalah Sosial

Densitas wabah dan masalah sosial sering kali menyebabkan masalah wabah menjadi lebih rumit.

- Letusan KLB atau wabah sering kali dipicu oleh densitas kerumunan/pejamu baru, disertai mutasi agen yang berhasil beradaptasi dari lingkungan hutan ke kerumunan/kota baru. Pandemi muncul pada saat manusia mulai berkerumun dalam kota, tempat perdagangan ternak dan hasil bumi, disebarkan oleh para pedagang dan tentara dari negara yang berupaya memperluas daerah kekuasaan. Pada kota modern menggunakan kerumunan berkala sebagai cara mendapatkan kehidupan sehari-hari.
- *Outreach population*, merupakan kelompok yang sangat penting karena negara Indonesia bukan negara kontinental dengan ciri daratan, namun negara kepulauan dengan lingkaran cincin berapi sehingga memerlukan moda transportasi dan komunikasi yang dapat diandalkan, serta ditambah faktor cuaca tropis. Kelompok juga ada di kota besar dengan kesenjangan sosial dan ekonomi maupun literasi menimbulkan kantong-kantong populasi yang sulit menjangkau dan dijangkau layanan kesehatan tingkat rendah sekalipun. Kedua kelompok ini menyimpan kantong-kantong masalah sosial, kekebalan, dan jangkauan layanan.

- Mengendalikan vektor dan perbaikan kesehatan lingkungan merupakan syarat hidup dalam kerumunan, sebagai upaya menekan mutasi dan berkembangnya agen akibat banyak pejamu baru yang tidak kebal. *Physical* dan *social distancing* sulit dilaksanakan karena memerlukan upaya-upaya mengatasi masalah kesenjangan/*inequality* serta juga memerlukan kerapian tata sosial dan kematangan pemerintah daerah.

Monitor, Evaluasi, dan Revisi

Monitor dan evaluasi merupakan tahap akhir dari upaya mengatasi wabah.

- *Early warning system* (EWS) dikembangkan di daerah yang ditunjuk untuk melaporkan kasus penyakit tertentu dalam waktu yang segera dengan alat yang dapat digunakan.
- Surveilans harian dan mingguan dengan laporan berjenjang disertai dengan penyelidikan epidemiologi.
- Memetakan masalah serta analisis beban dan ulasan.
- Evaluasi tiap tahap KLB dan revisi kebijakan sesuai situasi dan kondisi.
- Mengukur dampak atau impak melalui kemampuan dan kesahihan pelayanan kesehatan dalam menghadapi masalah kecepatan sebar dan kematian/kesakitan. Perlu diperhatikan gagap sosial dan kemunduran ekonomi yang semula terabaikan karena ketangguhan negara industri mengatasi masalah, kini muncul ke permukaan karena kesehatan harus menyesuaikan dengan tantangan di luar dan interaksi multifaktorial di negara modern.

Kegiatan Pasca-outbreak Responses

Konsolidasi merupakan kegiatan *pasca-outbreak responses* meliputi,

- Konsolidasi layanan kesehatan dengan menyesuaikan jenis dan tingkatan layanan yang memberi tekanan pada biaya operasional unit layanan kesehatan.
- Pengalihan program penanggulangan ke daerah dan subsistem lain, selalu merupakan masalah yang sulit dipecahkan, bahkan pada saat desentralisasi mulai digulirkan. Rentang geografis dan kondisi sosial yang luas sudah mengharuskan kemampuan tiap pulau dan daerah lebih berdaya dan mandiri.

Imunisasi

Epidemiologi vaksin, imunisasi dasar dan lanjutan merupakan faktor yang tidak terpisahkan. Menakar efikasi vaksin memerlukan pengembangan dan uji model semua proses, tidak hanya sekadar mengukur kelompok yang menjadi sakit atau yang berefek samping. Diperlukan beberapa upaya untuk menembus batas kesenjangan sehingga cakupan mencapai titik yang bermanfaat secara epidemiologis, seperti terbentuknya *herd immunity*.

- Imunisasi dasar dan lanjutan merupakan perpanjangan upaya pasca-KLB dengan membuat kelompok usia muda dan baru lahir yang semula rentan (seronegatif) menjadi kebal (seropositif). Serokonversi tidak cukup dengan imunisasi dasar lengkap, namun harus dilanjutkan dengan imunisasi pada bawah dua tahun (baduta) agar terhindar dari kematian bayi. Selain itu, diperlukan dua dosis berjarak untuk mempertahankan serokonversi yang diperlukan. Selanjutnya, agar kelompok bayi ini dapat tetap kebal sampai usia dewasa, diperlukan imunisasi penguat (*booster*) karena pada setiap kelompok usia akan didapati penurunan kekebalan.
- Imunisasi tambahan
 - *Oubreak Response Immunization* (ORI) adalah imunisasi tambahan yang diperlukan untuk memutus rantai dan meningkatkan *herd immunity* dengan menutup kesenjangan kekebalan antarkelompok usia.
 - Pekan Imunisasi Nasional (PIN)/sub-PIN yang dikembangkan selama program imunisasi adalah pemberian vaksin serentak pada kelompok yang sangat luas. Dalam kasus polio, program ini dilakukan untuk menutup reseptor sehingga polio liar tidak mendapat pejamu baru untuk berkembang biak. Pada konsep aslinya, OPV diberikan pada kelompok usia khusus secara serentak pada hari yang sama, suatu *National Immunization Day* (NID). Meskipun demikian, karena geografi Indonesia dan kesulitan jangkauan maka program ini harus selesai dalam satu minggu sehingga disebut PIN atau sub-PIN jika melingkupi wilayah satu provinsi (subnasional). Dapat pula dilakukan *mopping up* di satu atau dua kabupaten kota (distrik) untuk menutup kesenjangan/*immunity gap*.

Daftar Pustaka

- Brauer F. Mathematical epidemiology: past, present, and future. *Infect Dis Model.* 2017; 2(2):113–27.
- Capasso V. Mathematical structures of epidemic systems. Berlin: Springer-Verlag; 1993.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Principles of epidemiology in public health practice. 3rd Edition. Atlanta, GA: CDC; 2012.
- Del Rio C, Malani P. Translating science on COVID-19 to improve clinical care and support the public health response. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.9252.
- Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit (Ditjen P2P), Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI). Pedoman surveilans dan penanggulangan difteri. Jakarta: Ditjen P2P Kemenkes RI; 2019.
- Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit (Ditjen P2P), Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI). Pedoman surveilans dan eliminasi campak rubella. Jakarta: Ditjen P2P Kemenkes RI; 2019.
- Fine PEM. Tropical diseases – a challenge for epidemiology. *Proc Roy Soc Med.* 1975;68(9): 547–51.
- Giesecke J. Modern infectious diseases epidemiology. 3rd Edition. Boca Raton: CRC Press; 2017.
- Goufo EFD, Maritz R, Munganga J. Some properties of the Kermack-McKendrick epidemic model with fractional derivative and nonlinear incidence. *Adv Differ Equ.* 2014;2014:278.
- Grassly NC, Fraser C. Mathematical models of infectious disease transmission. *Nat Rev*

- Microbiol. 2008;6(6):477–87.
- Grassly NC, Fraser C. Seasonal infectious disease epidemiology. *Proc Biol Sci.* 2006; 273(1600):2541–50.
- Grassly NC, Jafari H, Bahl S, Sethi R, Deshpande JM, Wollf C, dkk. Waning intestinal immunity after vaccination with oral poliovirus vaccines in India. *J Infect Dis.* 2012; 205(10):1554–61.
- Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, dkk. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a literature review. *J Infect Public Health.* 2020;13(5):667–73.
- Holmdahl I, Buckee C. Wrong but useful – what COVID-19 epidemiologic models can and cannot tell us. *New Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMp2016822.
- Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc Roy Soc.* 1927;115(772):700–21.
- Kirkcaldy RD, King BA, Brooks JT. COVID-19 and postinfection immunity. Limited evidence, many remaining questions. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.7869.
- Martcheva M. An introduction to mathematical epidemiology (Texts in applied mathematics). 1st Edition. New York: Springer Science+ Business Media; 2015.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1501/MENKES/PER/X/2010 tentang Jenis Penyakit Menular Tertentu yang Dapat Menimbulkan Wabah dan Upaya Penanggulangan.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 45 Tahun 2014 tentang Penyelenggaraan Surveilans Kesehatan.
- Naji RK, Hussein RM. The dynamics of epidemic model with two types of infectious diseases and vertical transmission. *J Appl Math.* 2016;2016:4907964.
- Rothman KJ. Lessons from John Graunt. *Lancet.* 1996;347(8993):37–9.
- Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 4 Tahun 1984 tentang Wabah Penyakit Menular.
- Wong LE, Hawkins JE, Langness S, Murell KL, Iris P, Sammann A. Where are all the patients? Addressing COVID-19 fear to encourage sick patients to seek emergency care. *NEJM Catal.* 2020. doi: 10.1056/CAT.20.0193.

Virologi *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2)*

Eggi Arguni

Pendahuluan

Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) merupakan virus yang bertanggung jawab terhadap penyakit *coronavirus diseases 2019 (COVID-19)*. Penyakit ini pertama kali dilaporkan merebak di Cina pada Desember 2019 dan telah meluas ke seluruh dunia. Penelitian menyeluruh kemudian dengan cepat telah dilakukan terhadap virus ini, hingga akhirnya sekuens genomik virus diidentifikasi sebagai *betacoronavirus* yang baru. Awalnya virus dinamai sebagai *Wuhan virus*, kemudian menjadi *novel coronavirus (nCoV-2019)* dan akhirnya ditetapkan sebagai *severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2)*.

Sejarah *Outbreak Coronavirus*

Coronavirus telah sering mengalami evolusi, yang awalnya hanya menginfeksi hewan (ayam, tikus, dan babi) pada era tahun 1930–1940-an, hingga kemudian *human coronavirus* pertama kali dilaporkan pada tahun 1960-an.

Pada tahun 2002–2003, *severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV)* menyebabkan *outbreak* yang mengakibatkan kematian di 29 negara (sebagian besar dilaporkan di Cina dan Hong Kong). Pada saat itu dilaporkan 8.096 kasus dan 774 kematian (*fatality rate* 9,6%). Hewan *civet* ditetapkan sebagai *intermediate host* dan kelelawar sebagai *natural host*-nya.

Sepuluh tahun kemudian (2012–2013), *outbreak Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)* terjadi di negara-negara Timur Tengah, di mana virus ditularkan dari unta *dromedary* ke manusia. Delapan puluh persen (80%) kasus dilaporkan di Arab Saudi. Hingga 2020 dilaporkan 2.519 kasus konfirmasi dan 866 kematian (*fatality rate* 34,3%).

Pada bulan Desember 2019, *outbreak SARS-CoV-2* terjadi di Kota Wuhan, Cina. Hingga pertengahan April 2020 menyebabkan pandemi yang tersebar ke lebih dari 200 negara, dengan 1.700.000 kasus konfirmasi dan 111.600 kematian.

Klasifikasi SARS-CoV-2

Virus corona (*coronaviruses*, CoV) termasuk dalam keluarga besar virus RNA yang menginfeksi manusia dan banyak spesies hewan seperti kelelawar, babi, unta, kucing, anjing, dan hewan liar lain. Pada hewan, *coronavirus* dapat menyebabkan berbagai infeksi pernapasan, gastrointestinal, hepar, dan infeksi saraf/susunan saraf pusat.

CoV merupakan bagian dari orde *Nidovirales*, suborder *Cornidovirineae*, dan subfamili *Coronavirinae*. Famili *Coronaviridae* diklasifikasi dalam 2 subfamili *Letovirinae* dan *Orthocoronavirinae*. *Letovirinae* meliputi genus *alphaletovirus*, sementara *Orthocoronaviridae* diklasifikasikan lebih jauh lagi dalam 4 genera (genus) *alphacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus*, dan *deltacoronavirus*.

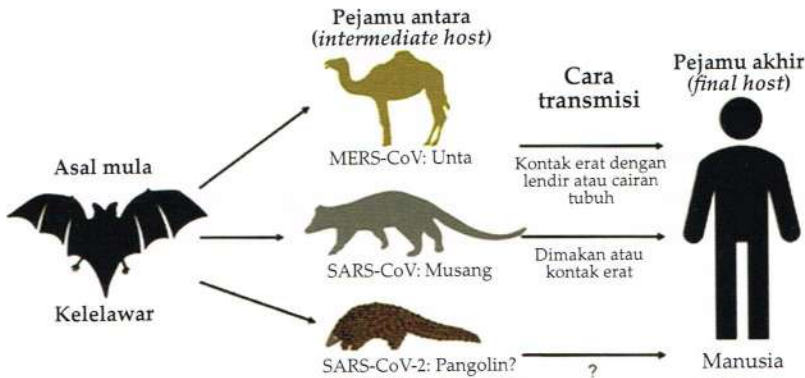
Terdapat empat *strain coronavirus* yang menginfeksi manusia, yaitu HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, dan HCoV-HKU1 yang hanya menyebabkan infeksi saluran pernapasan atas ringan pada individu imunokompeten. Keempat *strain* tersebut dikenal sebagai *low pathogenic coronavirus* pada manusia. Keempat *strain coronavirus* "low pathogenic" termasuk dalam genus *alphacoronavirus* subgrup 1b (HCoV-NL63 dan HCoV-229E) dan *betacoronavirus* subgrup 2a (HCoV-OC43 dan HCoV-HKU1). Telah ditemukan 2 *strain coronavirus* manusia yang baru, yaitu SARS-CoV dan MERS-CoV merupakan *highly pathogenic coronavirus* pada manusia karena berpotensi menyebabkan kematian. SARS-CoV, MERS-CoV, dan SARS-CoV-2 termasuk dalam genus *betacoronavirus*. SARS-CoV-2 kemudian dimasukkan dalam subgenus *sarbecovirus* (dahulu dikenal sebagai subgrup 2b dari *betacoronavirus*). SARS-CoV-2 merupakan *betacoronavirus* baru yang memiliki sekitar 82% kemiripan genom dengan SARS-CoV dan 96% dengan *coronavirus* kelelawar (BatCoV) RaTG13.

Asal Mula (Origin) dan Intermediate Host

SARS-CoV dan MERS-CoV telah diketahui berasal dari kelelawar. SARS-CoV berpindah ke manusia melalui kucing *civet*, sedangkan MERS-CoV melalui unta. Berdasarkan perbandingan filogenetik antara SARS-CoV-2 dan CoV lainnya, kelelawar mungkin juga merupakan asal mula (*origin*) SARS-CoV-2 karena SARS-CoV-2 memiliki similaritas 96% dengan CoV dari kelelawar yang disebut sebagai bat-SL-CoVZXC45 dan bat-SL-CoVZXX21.

Namun demikian, *intermediate host* yang membantu perpindahan virus antarspesies ini, yang kemudian menginfeksi manusia, belum diketahui dengan pasti. Dua hewan yang dicurigai berperan sebagai *intermediate host* adalah ular dan *pangolin* (hewan pemakan semut, bermoncong panjang). Kedua hewan ini sering digunakan dalam pengobatan tradisional Cina yang banyak diperjualbelikan di pasar tradisional Wuhan, Cina. SARS-CoV-2 memiliki 99% kesamaan genetik dengan CoV yang ditemukan di *pangolin*. Namun, perbedaan sisanya yang 1% tersebut memiliki banyak perbedaan sehingga sampai saat ini masih diperlukan penelitian lanjut untuk menentukan *intermediate host* SARS-CoV-2 sehingga dapat menginfeksi manusia (Gambar 1).

Studi tentang hubungan filogenetik menunjukkan kedekatan antara CoV kelelawar dan SARS-CoV-2. Walaupun manusia dan kelelawar hidup dalam lingkungan yang berbeda, hewan liar dapat menjadi *origin* dari CoV yang menginfeksi manusia. Hal ini terjadi dapat karena kontak erat atau dengan



Gambar 3 Asal mula dan pejamu antara (*intermediate host*) SARS-CoV-2
 Sumber: Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1753–66.

cara makan hewan liar tersebut atau hewan liar tersebut dikonsumsi sebagai obat tradisional.

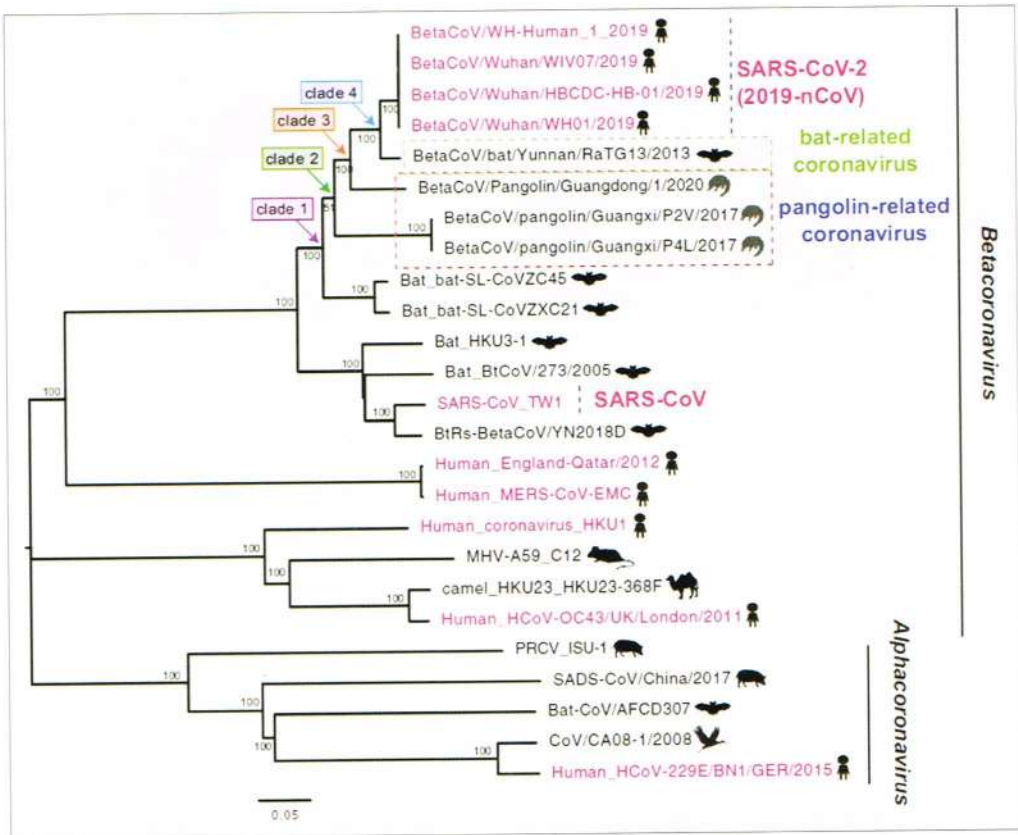
Pohon filogenetik *full-genome* SARS-CoV-2 dan CoV yang terkait dapat diklasifikasikan menjadi 4 *clade*, yaitu *clade 1*, *clade 2*, *clade 3*, dan *clade 4* (Gambar 2). SARS-like strain dari kelelawar (bat-SL-CoVZC45 dan bat-SL-CoVZXC21) membentuk *clade 1* dan CoV yang berasal dari pangolin: *Pangolin/1*, *BetaCoV/Pangolin/Guangxi/P2V/2017 (Pangolin/P2V)*, dan *BetaCoV/Pangolin/Guangxi/P4L/2020 (Pangolin/P4L)* membentuk *clade 2* dan *clade 3*. Penelitian ini juga menemukan bahwa genom *RNA-dependent RNA polymerase (RdRp)* dari *Pangolin/1 coronavirus* secara genetik sangat dekat berhubungan dengan strain bat/RaTG13 dan SARS-CoV-2.

Struktur Genomik SARS-CoV-2

Coronavirus merupakan virus RNA berselubung, *single-strand*, dan *positive-sense* dengan panjang sekitar 26–32 kb sehingga dikenal sebagai virus RNA yang paling besar. Virus ini memiliki 5'-*capped* pada ujung 5'- dan *poly(A) tail* pada ujung 3' genomnya. *Coronavirus* berbentuk sferis dengan diameter 100–160 nm. Genom SARS-CoV-2 mengode 4 *structural protein*, yaitu glikoprotein *spike (S)*, *transmembrane (M)*, dan *envelope (E)* yang mengelilingi *nucleocapsid (N)* (Gambar 3).

Protein S termasuk dalam *classic class I fusion protein* yang penting untuk perlekatan dengan reseptor dan masuknya virus ke dalam sel yang suseptibel. Protein S dibelah oleh protease pejamu (*furin-like protease*) menjadi 2 domain fungsional, yaitu S1 dan S2. S1 berperan dalam perlekatan pada protein dan S2 membentuk struktur tangkai protein S.

Protein M terletak di dalam *envelope* virus menghubungkan *envelope* virus



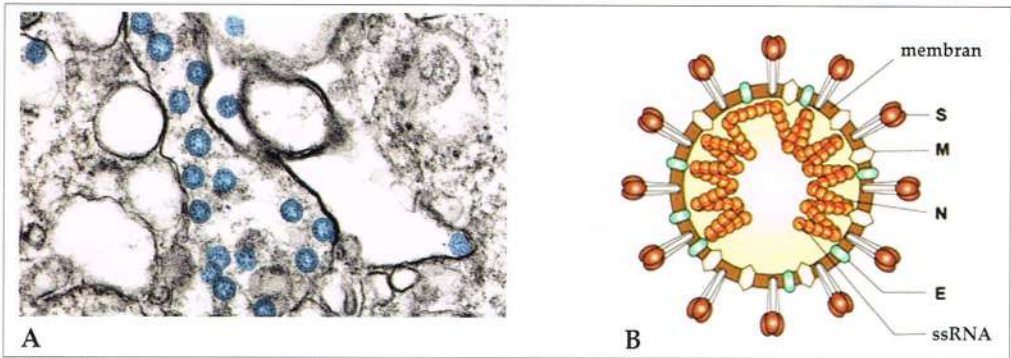
Gambar 4 Hubungan filogenetik antara SARS-CoV-2 dan CoV lain yang terdapat pada kelelawar, burung, tikus, unta, babi, *pangolin*, dan manusia. Warna merah menunjukkan CoV yang diisolasi dari manusia. Skala merepresentasikan jumlah substitusi nukleotida per site.
 Sumber: Zhang J, Jia W, Zhu J, Li B, Xing J, Liao M, dkk. Insights into the cross-species evolution of 2019 novel coronavirus. *J Infect.* 2020;80(6):671-93.

dengan nukleokapsid. Protein ini juga penting untuk proses perakitan virus baru dan memberikan bentuk pada virion.

Protein E merupakan protein transmembran. Protein E ini penting untuk proses *assembly* virus (perakitan genom virus menjadi partikel virus yang baru) dan pelepasan virus baru.

Protein N merupakan bagian dari nukleokapsid yang berfungsi membungkus genom virus menjadi bentuk partikel virus dengan cara berinteraksi dengan protein M dan nsp3. Protein N berikatan dengan RNA virus dan membentuk *beads* pada struktur cincin RNA.

Struktur genomik dasar SARS-CoV-2 serupa dengan *coronavirus* lain dalam subgrup 2b genus *Betacoronavirus* (Gambar 4). SARS-CoV-2 merupakan virus RNA *single-stranded* dan *positive-sense* dengan 29.903 nukleotida. Sebagian



Gambar 5 A. Morfologi SARS-CoV-2 dilihat di bawah mikroskop elektron dalam sebuah sel; B. Partikel *coronavirus* terdiri atas empat struktural protein: *spike* (S), *envelope* (E), *membrane* (M), dan *nucleocapsid* (N)

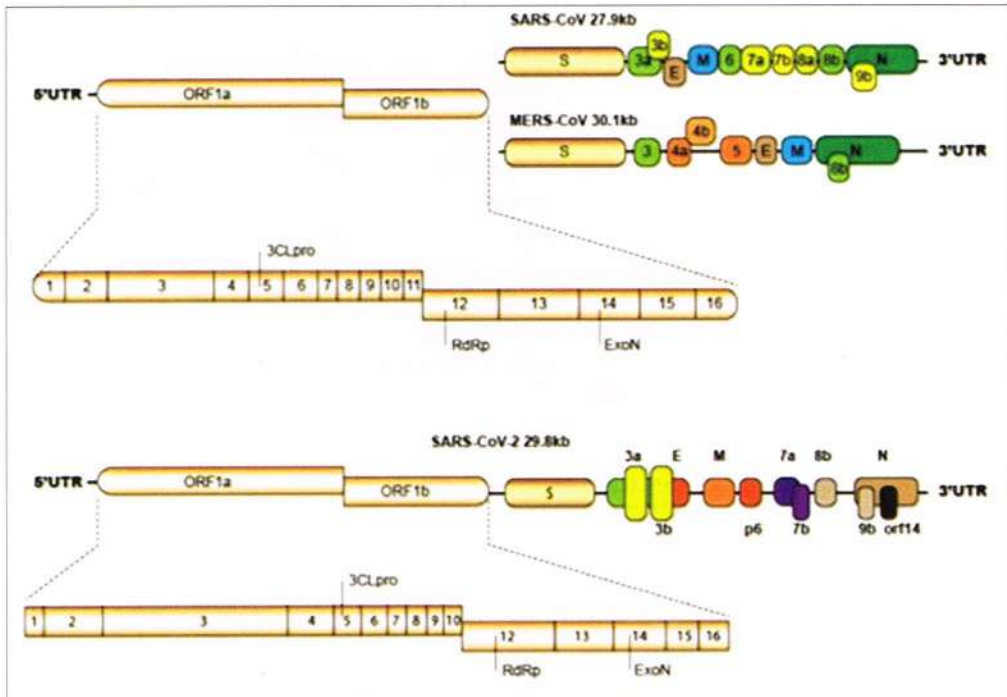
Sumber: Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Image Library (PHIL): details on COVID-19 [Internet]. 2020 [diunduh 20 Mei 2020]. Tersedia dari: <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=23354>; Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006;66:193–292; Zhu N, Zhang D, Wang W, dkk. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33.

besar genom dimulai dari ujung 5'- terbentuk dari *open reading frame 1ab* (orf1ab) tunggal. Gen ini mengode poliprotein besar, disebut sebagai pp1ab, yang kemudian akan terbagi-bagi menjadi 15 protein non-struktural (nsp, nsp1–nsp10, dan nsp12–nsp16). nsp12 dikenal sebagai *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) yang spesifik untuk SARS-CoV-2 sehingga gen RdRp digunakan sebagai salah satu gen target dalam RT-PCR untuk penegakan diagnosis infeksi SARS-CoV-2.

ORF lainnya disebut sebagai orf1a yang mengode protein pp1a, selanjutnya terbagi menjadi 10 protein nonstruktural (nsp1–nsp10). Protein-protein tersebut sebagian besar berperan dalam replikasi dan transkripsi genom pada fase awal siklus hidup virus dalam sel yang terinfeksi. Ujung 3'- dari genom mengode protein struktural S, E, M, dan N. Terdapat delapan *open reading frames* (ORF) yang mengode protein aksesoris (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b, dan orf14) yang berselingan antara region yang mengode protein struktural. Gen-gen ini tidak dibutuhkan untuk replikasi virus, namun sangat penting untuk interaksi virus dan pejamu termasuk melawan imunitas *innate* pejamu.

Variasi Genetik dan Mutasi

Wu dkk., 2020 menunjukkan terdapat substitusi 380 asam amino di antara SARS-CoV-2, SARS-like CoVZXC21, SARS-CoV, dan batCoV RaTG13. Substitusi tersebut meliputi 348 mutasi di *nonstructural protein* (ORF1ab, 3a, 3b, 7a, 7b, 9b, dan ORF14), 27 di protein S, dan 5 di protein N. Tidak terdapat substitusi yang terdeteksi di protein E atau M. Hal ini mengindikasikan bahwa



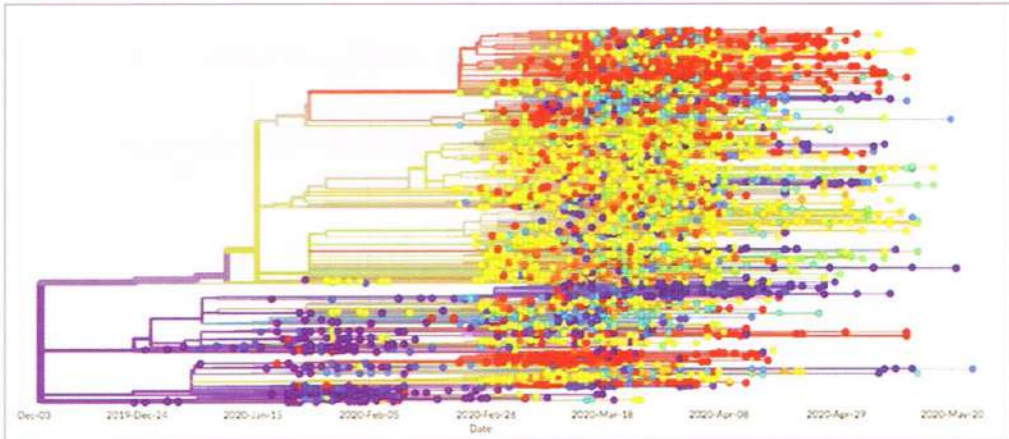
Gambar 6 Perbandingan antara struktur genomik SARS-CoV, MERS-CoV, dan SARS-CoV-2

Sumber: Wei X, Li X, Cui J. Evolutionary perspectives on novel coronaviruses identified in pneumonia cases in China. *Natl Sci Rev.* 2020;7(2):239–42.

protein E dan M merupakan region yang *high conserved* di antara virus-virus tersebut.

Telah dipublikasikan bahwa SARS-CoV-2 menggunakan reseptor sel yang sama dengan SARS-CoV, yaitu reseptor *human angiotensin-converting enzyme-2* (hACE2) untuk masuk ke dalam sel. Analisis *receptor-binding domains* (RBD) menunjukkan kemiripan afinitas perlekatan antara SARS-CoV dan SARS-CoV-2. Terdapat 27 substitusi asam amino pada protein S, namun tidak pada *receptor-binding motif* (RBM) yang langsung berinteraksi dengan hACE2, yang memengaruhi *host tropisme virus*. Subunit S2 dari SARS-CoV-2 bersifat *highly conserved*, sedangkan subunit S1 berbagi sekitar 70% kemiripan dengan SARS-CoV yang ada di manusia dan kelelawar. Penelitian juga menemukan keunikan protein S pada SARS-CoV-2. Perbedaan-perbedaan dan keunikan protein SARS-CoV-2 ini yang mungkin menyebabkan SARS-CoV-2 lebih mudah menular dibandingkan SARS-CoV. ORF3b pada SARS-CoV-2 juga berbeda pada SARS-CoV. ORF3b berperan dalam patogenitas virus karena memengaruhi ekspresi dan *signaling interferon* (IFN).

Sekuens genomik yang didapat dari sembilan pasien COVID-19 di Wuhan,



Gambar 7 Filogenetik SARS-CoV-2 sejak ditemukan pertama kali di Wuhan, Cina pada Desember 2019 yang diikuti oleh penyebaran virus ke hampir seluruh wilayah di dunia, ditampilkan berdasarkan variasi genetik yang dilaporkan dari negara-negara yang terjangkit. Warna menunjukkan variasi pada regio genomik virus

Sumber: GISAID. Genomic epidemiology of hCoV-19 [Internet]. Munich: GISAID; 2020 [diunduh 20 Mei 2020]. Tersedia dari: <https://www.gisaid.org/epiflu-applications/next-hcov-19-app>.

Cina menunjukkan similaritas yang sangat tinggi, yaitu lebih dari 99,98% identitas sekuens yang berarti hampir tidak ada variasi genetik yang terjadi. Namun, publikasi terakhir menunjukkan bahwa telah terjadi 120 substitusi lokasi yang tersebar pada 8 *coding regions* tanpa terdapat rekombinasi. Tang dkk., 2020 menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 telah berevolusi menjadi 2 tipe, yaitu tipe L dan tipe S. Tipe L bersifat lebih agresif dan lebih mudah menyebar, sementara tipe S cenderung menyebabkan infeksi yang lebih ringan.

Berdasarkan data publik dari *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID), GISAID database (Gambar 5), SARS-CoV-2 memiliki 3 *clade* besar, yaitu *clade G* (varian dari protein spike S-D614G), *clade V* (varian dari ORF3a yang mengode protein NS3-G251), dan *clade S* (varian dari ORF8-L84S).

Per tanggal 14 April 2020, dalam database GISAID, tercatat total 7.655 genom lengkap dari 67 negara. Genom acuan (*reference genome*) SARS-CoV-2 dapat dilihat pada NCBI genome database (29.903 nucleotide, Reference Sequence: NC_045512.3). Pada tanggal ini, *sequences/incomplete genomes* yang diisolasi dari Indonesia juga telah tercatat di GISAID (<https://www.gisaid.org/>).

Alignment gen protein S dari SARS-CoV-2 acuan dengan seluruh genom SARS-CoV-2 yang diisolasi dari Cina, Amerika Serikat, Jepang, Australia, dan Taiwan menunjukkan 99,97–100% identik. Analisis filogenetik ini mendukung hipotesis bahwa SARS-CoV-2 yang bertransmisi ke wilayah negara-negara tersebut berasal dari satu *origin strain* virus yang sama.

Hingga saat ini masih belum dapat dipastikan hubungan antara fatalitas yang terjadi dan *clade* virus yang bersirkulasi di wilayah negara tertentu. Penelitian genetik epidemiologi diperlukan lebih jauh untuk memahami keragaman genomik dan menentukan obat yang potensial, serta untuk merancang strategi pencegahan yang tepat.

Transmisi

Infeksi saluran napas dapat menular melalui *droplet* respirasi (diameter 5–10 mikrometer) atau melalui *nuclei* respirasi (diameter <5 mikrometer). Penularan COVID-19 dari manusia ke manusia terjadi melalui *droplet* respirasi dan penularan kontak.

Hal ini terjadi bila orang yang terinfeksi batuk atau bersin. Partikel-partikel virus dapat menempel pada benda-benda sekitarnya, misal baju, meja, pegangan pintu, pegangan tangga, dan sebagainya. Orang lain dapat terinfeksi melalui hirupan langsung *droplet* respirasi yang mengandung virus, bila berada dalam jarak 1 m; atau terinfeksi karena menyentuh benda-benda yang berpotensi terkontaminasi seperti yang telah disebutkan sebelumnya.

Tangan yang telah terkontaminasi virus merupakan media yang sangat poten untuk menularkan penyakit COVID-19 ini. Penularan juga dapat terjadi melalui konjungtiva mata dan mukosa hidung bila terkena respirasi *droplet*, atau tersentuh tangan yang terkontaminasi.

Transmisi *airborne* untuk infeksi COVID-19 mungkin saja terjadi pada situasi tertentu, misalnya dapat terjadi pada saat dilakukan prosedur yang menghasilkan aerosol (aerosolisasi), seperti tindakan intubasi endotrakeal, bronkoskopi, penghisapan (*suctioning*), nebulisasi, ventilasi manual, trakeostomi, dan resusitasi kardiopulmoner.

Beberapa publikasi menunjukkan bahwa COVID-19 dapat menyebabkan infeksi saluran cerna dan virus dapat terdeteksi dalam feses. Namun, hingga saat ini belum ada bukti transmisi fekal oral yang dilaporkan.

SARS-CoV dapat bertahan hidup di permukaan benda-benda hingga 96 jam, sedangkan *coronavirus* yang lain dapat hidup hingga 9 hari. Kemampuan hidup virus untuk dapat bertahan lama di luar pejamu dipengaruhi oleh banyak faktor, antara lain faktor fisik (kelembapan, temperatur, sinar matahari dan radiasi sinar UV), faktor kimia (pH, kandungan garam, dan kemampuan bahan untuk mengabsorpsi), serta faktor biologis (*envelope* virus dan jumlah virus).

Penularan dari orang yang asimtomatik masih menjadi perdebatan, walaupun beberapa publikasi menunjukkan indikasi tentang hal ini, namun penelitian lebih lanjut masih diperlukan.

Sampai saat ini belum ada bukti transmisi vertikal dari ibu hamil kepada janin. Transmisi di dalam rumah sakit terjadi pada 41% kasus dan jumlah ini diyakini dapat terus meningkat.

Masa inkubasi rerata infeksi SARS-CoV-2 yang dilaporkan adalah 5,2 hari. Masa inkubasi yang lebih panjang dilaporkan hingga 19 dan 24 hari, walaupun definisi kasus masih menggunakan batas 14 hari.

Basic reproductive number (R_0) merupakan angka rerata infeksi yang dapat terjadi dari satu individu terinfeksi pada populasi yang suseptibel. Hasil penelitian menunjukkan bahwa R_0 untuk SARS-CoV-2 diperkirakan 3,28 (median 2,79). Walaupun R_0 untuk SARS-CoV juga dilaporkan berkisar antara 2 dan 5, namun melihat jumlah kasus dan penyebarannya saat ini, SARS-CoV-2 diperkirakan akan terus menunjukkan peningkatan penularannya.

Simpulan

Infeksi *coronavirus* telah menjadi penyebab dari beberapa epidemik dan pandemik besar dalam dua dekade terakhir ini. Keilmuan tentang virus yang baru ini masih terus berkembang dan akan membawa kita pada pemahaman yang lebih dalam terhadap patogenesis serta pada akhirnya terhadap pendekatan tata laksana pasien.

Daftar Pustaka

- Alagaili AN, Briese T, Mishra N, Kapoor V, Sameroff SC, Burbelo PD, dkk. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. *mBio*. 2014;5(2):e00884–14.
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26(4):450–2.
- Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, Wang M. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323(14):1406–7.
- Bárcena M, Oostergetel GT, Bartelink W, Faas FGA, Verkleij A, Rottier PJM, dkk. Cryo-electron tomography of mouse hepatitis virus: Insights into the structure of the coronavirus. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(2):582–7.
- Battle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci (Lond)*. 2020;134(5):543–5.
- Bauch C, Oraby T. Assessing the pandemic potential of MERS-CoV. *Lancet*. 2013;382(9893):662–4.
- Brennan G, Kitzman JO, Rothenburg S, Shendure J, Geballe AP. Adaptive gene amplification as an intermediate step in the expansion of virus host range. *PLoS Pathog*. 2014;10(3):e1004002.
- Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Image Library (PHIL): details on COVID-19 [Internet]. 2020 [diunduh 20 Mei 2020]. Tersedia dari: <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=23354>.
- Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, dkk. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):221–36.
- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, dkk. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395(10226):809–15.
- Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;1–5.
- Chu DKW, Pan Y, Cheng SMS, Hui KPY, Krishnan P, Liu Y, dkk. Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. *Clin Chem*. 2020;

- 66(4):549–55.
- Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181–92.
- de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523–34.
- Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med.* 2020;27(3):taaa041.
- Forster P, Forster L, Renfrew C, dkk. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(17):9241–3.
- Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virol Sin.* 2020;1–6. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>.
- GISAID. Genomic epidemiology of hCoV-19 [Internet]. Munich: GISAID; 2020 [diunduh 20 Mei 2020]. Tersedia dari: <https://www.gisaid.org/epiflu-applications/next-hcov-19-app>.
- Gorbalenya AE, Enjuanes L, Ziebuhr J, Snijder EJ. Nidovirales: evolving the largest RNA virus genome. *Virus Res.* 2006; 117(1):17–37.
- Guan Y, Zheng BJ, He YQ, dkk. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals insouthern China. *Science.* 2003;302(5643):276–8.
- Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, dkk. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system-a call for epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis.* 2020: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329>.
- Helmy YA, Fawzy M, Elswad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 pandemic: a comprehensive review of taxonomy, genetics, epidemiology, diagnosis, treatment, and control. *J Clin Med.* 2020;9(4):1225.
- Huang C, Wang Y, Li X, dkk. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
- Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp Physiol.* 2008;93(5):543–8.
- Imai Y, Kuba K, Rao S, dkk. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436(7047):112–6.
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and its inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020;104(3):246–51.
- Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infect Dis.* 2006;6:130.
- Kruse RL. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. *F1000Res.* 2020;9:72.
- Kuba K, Imai Y, Rao S, dkk. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875–9.
- Kupferschmidt K. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed. In: *Science news*; 2020.
- Li Q, Guan X, Wu P, dkk. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199–207.
- Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, dkk. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med.* 2020;27(2):taaa021.
- Lu R, Zhao X, Li J, dkk. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395:565–74.
- Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006;66:193–292.
- Ou X, Liu Y, Lei X, dkk. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020;11(1):1620.
- Patel AB, Verma A. COVID-19 and angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: what is the evidence? *JAMA.* (2020). <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4812>.

- Peiris JSM, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med*. 2004;10(12):S88–97.
- Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(6):439–50.
- Rothe C, Schunk M, Sothmann P, dkk. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020;382(10):970–1.
- Su S, Wong G, Shi W, dkk. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016;24(6):490–502.
- Tang X, Wu C, Li X, dkk. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev*. 2020:nwaa036.
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281–92.
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7):e00127–20.
- Wang D, Hu B, Hu C, dkk. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9.
- Wang W, Xu Y, Gao R, dkk. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843–4.
- Wei X, Li X, Cui J. Evolutionary perspectives on novel coronaviruses identified in pneumonia cases in China. *Natl Sci Rev*. 2020;7(2):239–42.
- World Health Organization. Global surveillance for human infection with novel coronavirus (2019-nCoV); 2020 [diunduh 20 Mei 2020]. Tersedia dari: <https://www.who.int/publications-detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>.
- Wu A, Peng Y, Huang B, dkk. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020;27(3):325–8.
- Xu H, Zhong L, Deng J, dkk. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):8.
- Xu Y, dkk. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. 2020;26(4):502–5.
- Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1753–66.
- Yu W, Tang G, Zhang L, dkk. Decoding evolution and transmissions of novel pneumonia coronavirus using the whole genomic data. *Zool Res*. 2020;41(3):247–57.
- Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, dkk. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012;367(19):1814–20.
- Zhang J, Jia W, Zhu J, Li B, Xing J, Liao M, dkk. Insights into the cross-species evolution of 2019 novel coronavirus. *J Infect*. 2020;80(6):671–93.
- Zhao S, Chen H. Modeling the epidemic dynamics and control of COVID-19 outbreak in China. *Quant Biol*. 2020;8:11–9.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, dkk. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–3.
- Zhou Y, Hou Y, Shen J, dkk. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discov*. 2020;6:14.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, dkk. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33.
- Zou Z, Yan Y, Shu Y, dkk. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun*. 2014;5:3594.

Patogenesis COVID-19

Yulia Iriani, Anggraini Alam

Pendahuluan

COVID-19 merupakan istilah penyakit yang disebabkan oleh 2019 novel coronavirus (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2), pertama kali diidentifikasi di Wuhan, Cina. SARS-CoV-2 termasuk dalam keluarga β -coronavirus dan sesuai urutan genomnya memiliki kemiripan dengan SARS-CoV serta MERS-CoV. Mekanisme COVID-19 dipelajari melalui model SARS-CoV dan MERS-CoV karena etiologi dan manifestasi klinisnya menunjukkan kemiripan.

Coronavirus terdiri dari empat protein struktural, terdiri atas *spike* (S), membran (M), *envelope* (E) dan *nucleocapsid* (N). *Spike* terbuat dari *transmembrane trimetric glycoprotein* yang menonjol keluar dari permukaan virus. *Spike* terdiri atas dua subunit fungsional, subunit S1 bertanggung jawab pada pengikatan pada sel reseptor pejamu dan subunit S2 adalah untuk fusi virus dan membran sel. Sama seperti SARS-CoV, SARS-CoV-2 menggunakan *angiotensin converting enzyme* (ACE2) sebagai reseptor utamanya yang sebagian besar diekspresikan pada endotelium vaskular, epitel pernapasan, monosit alveolar, dan makrofag.

Transmisi utama COVID-19 melalui paparan saluran napas langsung atau tidak langsung. SARS-CoV-2 mampu bereplikasi secara aktif di jaringan pernapasan atas, terlihat dari keberhasilan isolasi virus hidup dari *swab* apus tenggorokan dan deteksi *subgenomic messenger RNA* (sgRNA) virus pada sel-sel saluran pernapasan atas. Tropisme jaringan pernapasan bagian atas dapat menjelaskan pelepasan virus di faring secara terus-menerus. Transmisi SARS-CoV-2 juga lebih efisien daripada SARS-CoV saat gejalanya masih minimal dan terbatas pada saluran pernapasan atas.

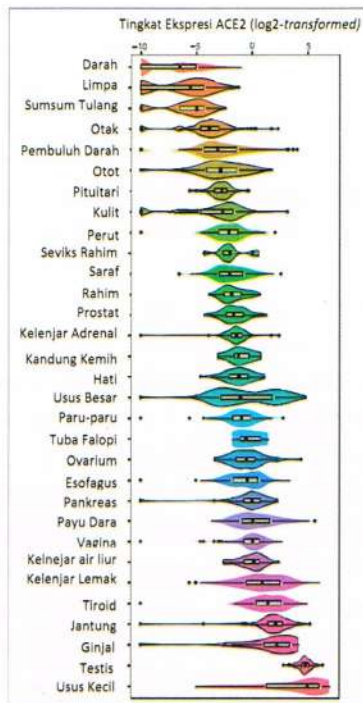
Perjalanan penyakit COVID-19 menyerupai SARS dalam replikasi virus di saluran pernapasan bagian bawah, selanjutnya terjadi viremia sekunder, kemudian menyerang berbagai organ target yang mengekspresikan ACE2. Proses penyebaran virus ini berkorelasi dengan perburukan klinis terutama terjadi sekitar minggu kedua setelah timbulnya penyakit. Perburukan klinis hingga tahap lanjut tidak hanya berhubungan dengan kerusakan langsung karena virus, tetapi juga akibat cedera karena respons imun yang ditimbulkan SARS-CoV-2. Dua gambaran khas yang tampak pada pasien COVID-19 berat dan kritis adalah peningkatan inflamasi progresif dan kecenderungan hiperkoagulasi yang tidak biasa.

Mekanisme Invasi SARS-COV-2 ke dalam Sel Pejamu

Betacoronavirus memiliki kemampuan untuk adaptasi yang tinggi terhadap pejamunya. Bukti dari kemampuan adaptif ini adalah penyakit zoonosis tersebut dapat mematikan, yaitu terjadinya *outbreak* yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 dan MERS-CoV. Pada kedua virus tersebut, kelelawar berperan sebagai reservoir alami dan manusia sebagai pejamu akhir (*terminal host*), dengan *palm civet* sebagai pejamu intermediat untuk SARS-CoV dan unta (*dromedary camel*) untuk MERS-CoV. Pejamu intermediat memegang peran yang sangat penting dalam lompatan transmisi antarspesies.

Siklus hidup *coronavirus* dalam pejamu meliputi 5 tahap, yaitu perlekatan, penetrasi, biosintesis, maturasi, dan pelepasan. Diawali oleh virus menempel pada reseptor sel pejamu (perlekatan), kemudian memasuki sel melalui endositosis atau fusi membran (penetrasi). Ketika isi virus dilepaskan dalam sel, virus RNA masuk ke nukleus untuk replikasi dan digunakan untuk membuat protein virus (biosintesis). Segera setelah partikel virus baru terbentuk (maturasi) maka virus siap untuk kemudian dilepaskan dari dalam sel.

Angiotensin converting enzyme-2 teridentifikasi sebagai reseptor SARS-CoV. Pada manusia, gen ACE2 diekspresikan di sel pada saluran cerna, jantung,



Gambar 8 Ekspresi ACE2 pada berbagai jaringan manusia

Sumber: Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):45.

ginjal, paru khususnya pada sel alveolus tipe II, dan endotel vaskular di seluruh tubuh serta secara luas di sistem saraf pusat (Gambar 1). ACE2 juga ditemukan di mukosa rongga mulut, terutama pada sel epitel lidah. Gen pendamping ACE2, yaitu gen ACE, diekspresikan pada permukaan sel endotel, terutama di paru. Bersama renin yang dihasilkan oleh ginjal, ACE dan ACE2 terlibat dalam sistem renin-angiotensin (*renin-angiotensin system*, RAS). ACE memediasi konversi angiotensin I menjadi angiotensin II yang kemudian menyebabkan vasokonstriksi. Sebaliknya, ACE2 menginduksi produksi angiotensin dari angiotensin II yang memiliki efek vasodilatasi. Dengan demikian, ACE dan ACE2 bersama-sama mengatur keseimbangan homeostasis vasokonstriksi dan vasodilatasi sistem vaskular.

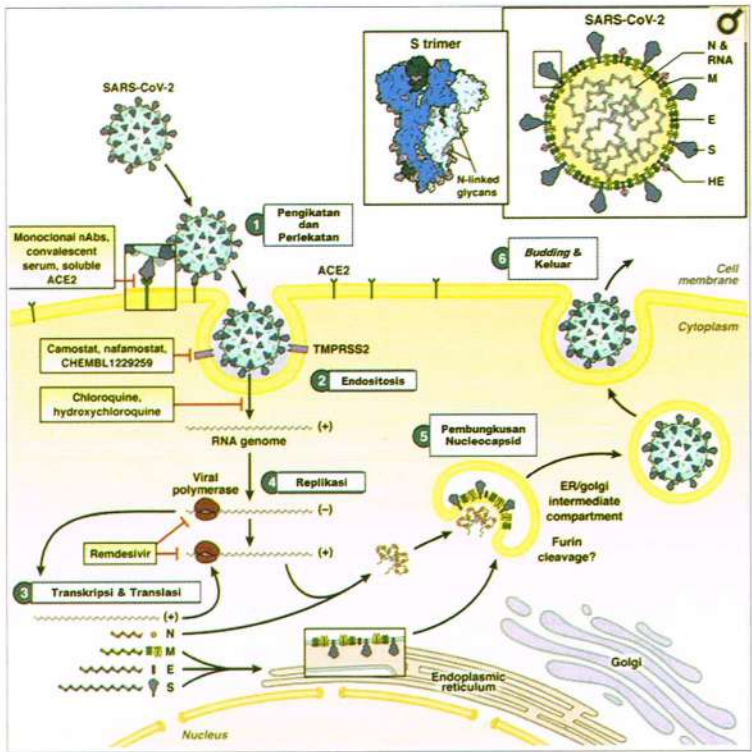
Beberapa publikasi telah membuktikan bahwa SARS-CoV-2, seperti pada SARS-CoV, menggunakan ACE2 sebagai reseptor untuk masuk ke dalam sel dan kemudian menginfeksi sel tersebut. SARS-CoV-2 menempel pada sel target melalui protein *binding* S pada ACE2. Dengan demikian, glikoprotein S ini berperan penting dalam kemampuan untuk menginfeksi, sifat tropisme virus dan transmisi silang antarspesies (*cross-species transmission*).

Glikoprotein S terdiri atas dua subunit, yaitu S1 dan S2. Subunit S1 mengandung *receptor-binding domain* (RBD) yang bertanggung jawab bagi perlekatan pada ACE2 yang terletak pada protein S bagian atas. *Receptor-binding domain* (RBD) merupakan bagian yang paling bervariasi dari genom *coronavirus*. Bagian bawah protein S, memiliki subunit S2 yang relatif tetap (*conserved*) yang berfungsi sebagai mesin yang menggabungkan (*fusion machinery*) dengan membran sel sehingga bagian ini penting dalam proses masuknya virus ke dalam sel.

Ikatan SARS-CoV-2 pada protein pejamu dipelajari melalui model SARS-CoV dan MERS-CoV, berupa dua langkah sekuensial pembelahan protease untuk mengaktifkan protein *spike*. Urutannya terdiri atas pembelahan pada S1/S2 *cleavage site* sebagai dasar dan sisanya untuk aktivasi S'2 *site*, posisi yang bersebelahan untuk fusi peptida pada subunit S2. Setelah pembelahan pada S1/S2 *site*, subunit S1 dan S2 tetap tidak berikatan secara kovalen dan subunit S1 distal berperan dalam stabilisasi membran subunit S2 pada keadaan fusi. Pembelahan pada S'2 *site* diduga mengaktifkan *spike* untuk fusi membran yang ireversibel. *Spike* pada *coronavirus* berbeda dengan virus yang lain karena terdapat protease yang dapat membelah dan mengaktifkan virus tersebut. Karakteristik unik virus SARS-CoV-2 di antara *coronavirus* lainnya adalah terdapat tempat pembelahan furin (rangkaian "RPPA") pada S1/S2 *site*. S1/S2 *site* SARS-CoV-2 tersebut bertujuan sebagai tempat pembelahan selama biosintesis *spike* SARS-CoV-2. Meskipun S1/S2 juga mengalami pembelahan oleh protease lain seperti *transmembrane protease serine-2* (TMPRSS2) dan *cathepsin L*, ekspresi furin dapat terjadi di berbagai tempat sehingga membuat virus ini sangat patogen.

Proses masuknya SARS-CoV-2 yang dimediasi oleh protein S dapat dihambat oleh antibodi poliklonal yang berasal dari hewan coba. Mekanisme ini menggambarkan bahwa menyasar regio konservatif protein S menggunakan *cross-neutralizing antibodies* merupakan salah satu strategi yang potensial untuk memproduksi vaksin SARS-CoV-2. Proses menempel dan masuknya virus ke dalam sel serta replikasi virus tertera pada Gambar 2. Beberapa inhibitor farmakologis yang berpotensi menghambat proses menempel dan masuknya virus ke dalam sel masih dalam penelitian sebagai kandidat obat bagi infeksi SARS-CoV-2 ditampilkan juga dalam Gambar 2.

Enzim ACE2 merupakan *counter-regulatory enzyme sistem renin-angiotensin* yang berperan mengubah angiotensin-2 ke bentuk Ang-(1-7). Pada kondisi



Gambar 9 Diagram sederhana menempelnya SARS-CoV-2 ke dinding sel dan replikasi virus

1) Interaksi antara protein S virus dan reseptor ACE2 di dinding sel pejamu. 2) Endositosis terjadi saat protein S dibelah oleh *serine proteases* sel pejamu, yaitu *transmembrane serine protease 2* (TMPRSS2) yang menyebabkan fusi membran virus dengan membran sel pejamu, kemudian rangkaian gen ssRNA(+) dilepaskan ke dalam sitoplasma. 3) Transkripsi dan translasi protein dari RNA virus. 4) Replikasi terjadi dalam kompartemen bermembran, tempat ssRNA(+) disintesis. 5) Perakitan virus (*virus assembly*) terjadi di retikulum endoplasmik (*endoplasmic reticulum*; ER), kompartemen intermediet dan/atau di badan Golgi. 6) Pelepasan virion baru dengan cara eksositosis. S: *spike glycoprotein*; E: *envelope protein*; M: *membrane protein*; HE: *hemagglutinin-esterase glycoprotein*; N: *nucleocapsid protein*.
Sumber: Ding S, Liang TJ. Is SARS-CoV-2 also an enteric pathogen with potential fecal-oral transmission: a COVID-19 virological and clinical review. *Gastroenterology*. (2020). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.052>.

sehat, aktivitas ACE2 menjaga homeostasis angiotensin-2 (vasokonstriksi, inflamasi, fibrosis, dan proliferasi) dan jalur Ang-(1-7) (vasodilatasi, antiapoptotik, dan antiproliferasi). Virus SARS-CoV-2 setelah masuk ke dalam pneumosit akan menurunkan regulasi ekspresi ACE2 dan menurunkan metabolisme angiotensin-2. Peningkatan angiotensin-2 akan meningkatkan permeabilitas vaskular paru dan inflamasi sehingga memperburuk kerusakan paru. Angiotensin-2 ditemukan meningkat pada pasien COVID-19 dibandingkan dewasa sehat. Kadar angiotensin-2 memiliki hubungan yang signifikan dengan *viral load* SARS-CoV-2 dan derajat keparahan kerusakan paru, kemungkinan melalui penurunan regulasi ACE2.

Beberapa publikasi menunjukkan bahwa pasien yang mendapatkan terapi inhibitor ACE (*ACE inhibitors*, ACEIs) dan *angiotensin receptor blockers* (ARBs) akan meningkatkan risiko mengalami infeksi SARS-CoV-2 berat. Hal ini terjadi karena baik ACEIs dan ARBs meningkatkan ekspresi ACE2 dalam sirkulasi kardiopulmoner. ACE2 dan angiotensin juga memegang peran dalam melindungi kerusakan paru. Penurunan ekspresi ACE2 di paru berhubungan dengan kejadian kerusakan paru akut, yang ditandai dengan peningkatan permeabilitas vaskular, edema paru, inflamasi, dan menurunkan fungsi paru. Keadaan ini menunjukkan bahwa akumulasi angiotensin II yang berlebihan akan menyebabkan disfungsi *renin-angiotensin system* (RAS).

Protein S dari SARS-CoV akan menurunkan ekspresi ACE2 setelah terjadi perlekatan awal dan fusi pada membran virus sehingga terjadi kerusakan paru yang berat. Ekspresi ACE2 yang diinduksi oleh SARS-CoV akan dipertahankan oleh terapi *angiotensin receptor blocker* (ARB) yang umum digunakan pada pasien hipertensi. Pemberian bentuk *soluble* ACE2 dapat berkompetensi mengikat protein S untuk menetralkan virus dan juga memperbaiki kadar ACE2 dalam sel. Oleh karena SARS-CoV-2 menggunakan ACE2 sebagai reseptor tempat masuknya ke dalam sel maka ACE2 mungkin terlibat dalam respons inflamasi terhadap SARS-CoV-2. Namun, peran ACE2 yang sesungguhnya dalam patogenesis COVID-19 masih memerlukan studi lebih lanjut.

Respons Pejamu terhadap SARS-CoV-2 dan Badai Sitokin

Saat SARS-CoV-2 menginfeksi sel-sel yang mengekspresikan reseptor permukaan ACE2 dan TMPRSS2, replikasi aktif dan pelepasan virus menyebabkan sel pejamu menjalani piroptosis dan melepaskan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs), termasuk ATP, asam nukleat dan oligomer ASC. DAMPs akan dikenali oleh sel epitel di sekitarnya, sel endotel dan makrofag alveolar, yang memicu pembentukan sitokin dan kemokin proinflamasi (termasuk IL-6, IP-10, protein inflamasi makrofag 1 α (MIP1 α), MIP1 β , dan MCP1). Protein tersebut menarik monosit, makrofag, dan sel T, tetapi tidak neutrofil, ke tempat infeksi untuk meningkatkan inflamasi lebih lanjut (dengan tambahan IFN γ yang dihasilkan oleh sel T) dan menghasilkan

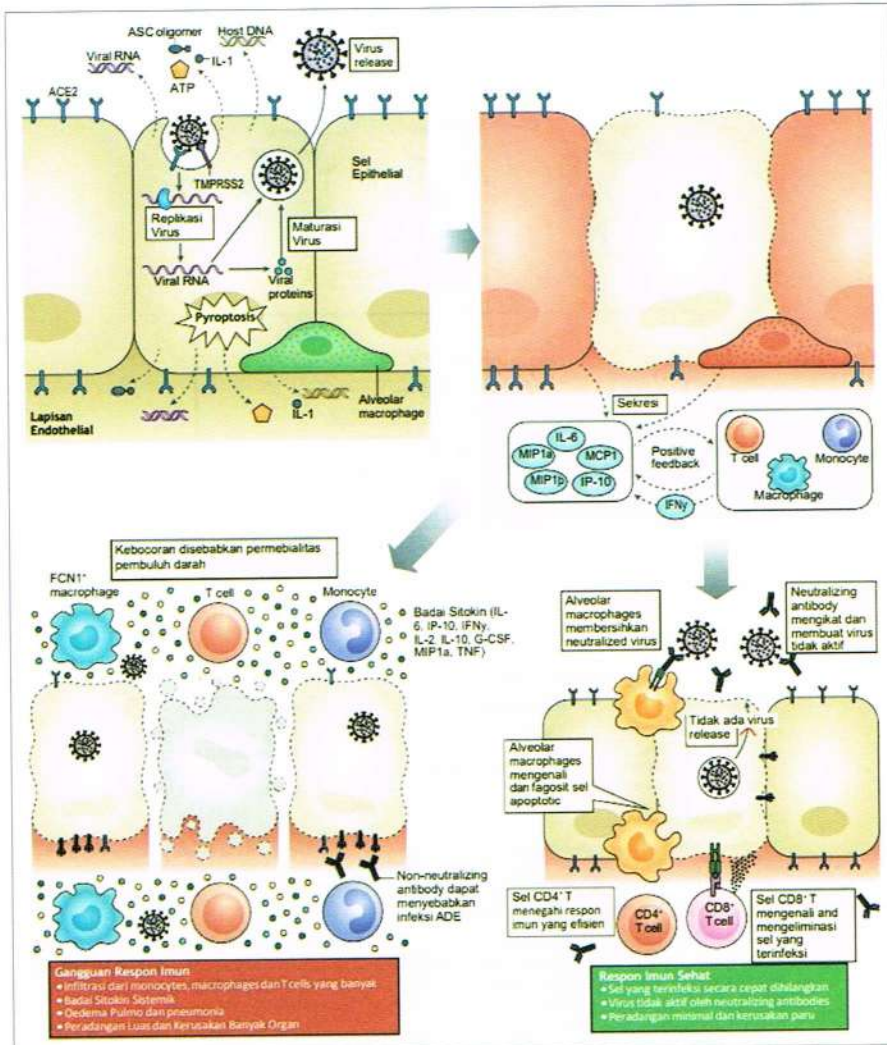
loop umpan balik proinflamasi. Mobilisasi sel imun dari darah ke paru dan infiltrasi limfosit ke dalam saluran napas dapat menjelaskan limfopenia dan peningkatan rasio neutrofil-limfosit yang terlihat pada sekitar 80% pasien dewasa.

Respons imun yang tidak sempurna (Gambar 3) dapat menyebabkan akumulasi sel imun lebih lanjut di paru, menyebabkan produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan, yang akhirnya merusak infrastruktur paru. Badai sitokin yang dihasilkan beredar ke organ lain menyebabkan kerusakan multiorgan. Selain itu, *non-neutralizing antibody* yang dihasilkan oleh sel B dapat meningkatkan infeksi SARS-CoV-2 melalui *antibody dependent enhancement* (ADE), yang semakin memperburuk kerusakan organ. Sebaliknya, dalam respons imun yang sehat, inflamasi awal menarik sel T spesifik virus ke tempat infeksi sehingga virus tersebut dapat menghilangkan sel yang terinfeksi sebelum virus menyebar. Antibodi netralisasi tersebut dapat memblokir infeksi virus, makrofag alveolar mengenali virus yang dinetralkan dan sel apoptosis membersihkannya dengan fagositosis. Secara keseluruhan, proses tersebut menyebabkan pembersihan virus dan kerusakan paru minimal sehingga terjadi pemulihan.

Konsep badai inflamasi sampai saat ini masih kontroversi, tidak ada keraguan bahwa inflamasi karena respons imun berperan penting dalam patogenesis COVID-19, seperti halnya SARS. Perburukan COVID-19 berhubungan dengan penurunan hitung limfosit dan peningkatan neutrofil secara bermakna. Sementara itu, marker inflamasi sangat meningkat termasuk CRP, feritin, IL-6, IP-10, MCP-1, MIP1A, dan TNF- α . Penurunan hitung limfosit serta peningkatan kadar feritin, IL-6 dan *D-dimer* yang dilaporkan pada beberapa penelitian dihubungkan dengan peningkatan mortalitas COVID-19.

Pasien COVID-19 berat yang memerlukan perawatan intensif di rumah sakit, menunjukkan kadar plasma darah yang lebih tinggi untuk IL-2, IL-7, IL-10, *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF), IP-10, MCP1, MIP1 α , dan TNF. Kadar IL-6 pada pasien tersebut terus meningkat dari waktu ke waktu dan relatif lebih tinggi pada yang meninggal dibandingkan pasien yang selamat. Populasi makrofag FCN1⁺ yang berasal dari monosit ditemukan dalam cairan *bronchoalveolar lavage* pada pasien COVID-19 berat, tetapi tidak pada pasien ringan. Pasien COVID-19 berat juga memiliki persentase monosit CD14⁺CD16⁺ yang secara signifikan lebih tinggi di darah perifer dibandingkan pasien dengan penyakit ringan. Sel tersebut mengeluarkan sitokin inflamasi yang berkontribusi terhadap badai sitokin termasuk MCP1, IP-10, dan MIP1 α (Gambar 4).

Sitokin IL-6 dapat memberi sinyal melalui dua jalur utama, yaitu *cis-signaling* klasik atau *trans-signaling*. Pada *cis-signaling*, IL-6 berikatan dengan *membrane-bound* IL-6 (MIL-6R) dalam kompleks dengan gp130. Transduksi sinyal hilir diperantarai oleh Janus kinases (JAK) dan *signal transducer and activator of*

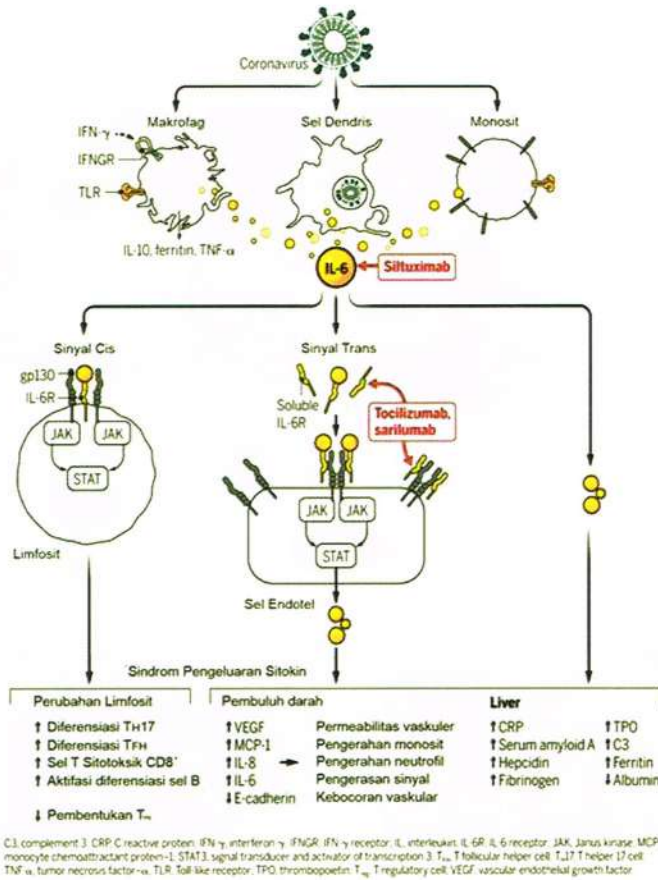


Gambar 10 Urutan kejadian selama infeksi SARS-CoV-2

Sumber: Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Lisa FP, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):363–74.

transcription 3 (STAT3). *Membrane-bound* gp130 diekspresikan di mana-mana, sedangkan ekspresi mIL-6R sebagian besar terbatas pada sel imun. Aktivasi *cis-signaling* menghasilkan efek pleiotropik pada sistem imun didapat (sel B dan T) serta sistem imun bawaan (neutrofil, makrofag, dan sel NK) yang dapat berkontribusi pada sindrom pelepasan sitokin (CRS).

Pada *trans-signaling*, konsentrasi IL-6 yang tinggi berikatan dengan *soluble* IL-6R, membentuk kompleks dengan dimer gp130 pada semua permukaan sel yang berpotensi. *Signaling* IL-6-sIL-6R–JAK-STAT3 yang dihasilkan kemudian diaktifkan di dalam sel yang tidak mengekspresikan mIL-6R, seperti sel



Gambar 11 Jalur sindrom pelepasan sitokin

Infeksi *coronavirus* akan mengaktifkan monosit, makrofag, sel dendritik, pelepasan IL-6, dan merangsang perluasan kaskade yang akan menghasilkan sinyal *cis* dengan diferensiasi T_H17 di antara perubahan limfosit lainnya, serta sinyal *trans* pada beragam jenis sel seperti sel endotelial. Hasil peningkatan produksi sitokin sistemik berkontribusi pada patofisiologi COVID-19 yang berat termasuk hipotensi dan sindrom distres napas akut (ARDS) yang mungkin dapat diobati dengan antagonis IL-6 seperti *tocilizumab*, *sarilumab*, dan *siltuximab*. Sumber: Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020; 368(6490):473-4.

endotel. Hal ini menghasilkan "badai sitokin" sistemik yang melibatkan sekresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF), MCP-1, IL-8, dan IL-6 tambahan, serta menurunkan ekspresi *E-cadherin* pada sel endotel. Sekresi VEGF dan berkurangnya ekspresi *E-cadherin* berkontribusi pada permeabilitas dan kebocoran pembuluh darah, yang berperan dalam patofisiologi hipotensi dan disfungsi paru pada ARDS.

Antibody-Dependent Enhancement

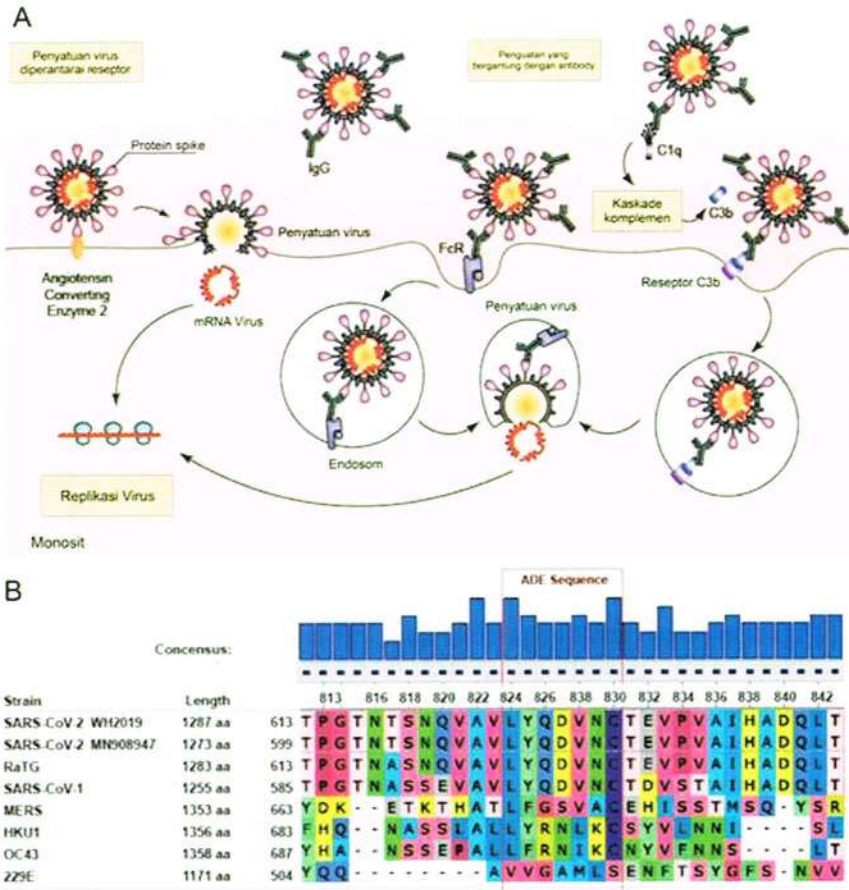
Teori *antibody dependent enhancement* (ADE) mula-mula banyak diteliti di Cina untuk menjelaskan tingkat keparahan kasus COVID-19. Secara khusus, diduga

bahwa infeksi sebelumnya dengan virus korona lain, dari virus *common cold* hingga SARS-CoV, mungkin menyebabkan pasien COVID-19 akan berisiko menjadi berat saat terinfeksi SARS-CoV-2. Sampai saat ini, hipotesis ini belum dapat dijawab dan dianggap terdapat reaksi silang antibodi terhadap protein SARS-CoV-2 dan SARS-CoV umum terjadi dengan beberapa data awal menunjukkan tampaknya jarang terjadi suatu *cross-neutralising*.

Virus korona menggunakan ADE sebagai alternatif dari fusi virus pada sel target (Gambar 5A). Protein S (*spike*) dapat berikatan dengan protein ACE2. Antibodi yang berikatan dengan reseptor dapat menghalangi protein S berikatan dengan ACE2 dan potensi untuk fusi virus. Protein anti-S IgG akan memfasilitasi penangkapan IgG virus melalui kelompok reseptor Fc. Hal ini dapat membawa kepada fusi virus serta infeksi makrofag, sel B, dan monosit yang akan meningkatkan produksi virus dan mengurangi pembersihan virus. Ikatan antara komplemen dan kompleks antigen-antibodi dibentuk oleh IgG1 dan IgG3 dapat juga difasilitasi ADE melalui reseptor komplemen. Mekanisme pembersihan virus dan presentasi antigen, serta fagositosis pada saat ini akan mempotensiasi infeksi virus. Mekanisme ini sudah dikenal pada infeksi oleh SARS-CoV, *respiratory syncytial virus* (RSV), HIV, dan *dengue virus* (DENV).

Mekanisme ADE diperlihatkan kasus SARS. Pada penelitian terhadap mencit, antibodi yang ditimbulkan oleh vaksin SARS-CoV meningkatkan infeksi pada sel B dan tidak memberi respons proteksi. Mekanisme ini berupa ekspresi dari reseptor II Fc γ yang menarik *uptake* sel virion tidak menggunakan jalur endosomal/lisosomal yang dieksploitasi oleh mekanisme *angiotensin 1 converting enzyme 2* (ACE2). Penelitian ini dibuktikan pula dengan menggunakan *HL-CZ human promonocyte cell line*. Virus SARS-CoV dinetralkan oleh antisera pekat terhadap protein *spike* (S), namun pada pengenceran yang lebih tinggi, tampaknya gagal mencegah infeksi bahkan memfasilitasi dan mendorong tingkat apoptosis yang lebih tinggi. Sebaliknya, antibodi antinukleokapsid tidak memberikan efek apapun, tidak menetralkan infeksi atau menyebabkan ADE. Penelitian pada monyet *macaque*, ditemukan deviasi atau anomali terhadap respons penyembuhan infiltrasi paru oleh makrofag pada kondisi proinflamasi, yang terjadi bersamaan dengan munculnya IgG anti-*spike*. Sedangkan pada pasien meninggal akibat SARS menunjukkan hal yang sama. Interaksi kompleks reseptor Fc antibodi anti-SARS-CoV dengan virion mengakibatkan peningkatan virus masuk dan bereplikasi, serta modulasi respons sitokin lokal yang berdampak secara klinis.

Sekuens protein yang bertanggung jawab untuk ADE telah dapat diidentifikasi pada protein S (Gambar 5B). Serum pasien SARS mengandung campuran antibodi IgG yang menghambat infeksi dan menyebabkan pula ADE. Keberadaan antibodi netralisasi ini dapat kondisi klinis berat, termasuk badai sitokin yang dijumpai pada infeksi virus dengue. Antibodi IgG *anticoronavirus* yang sudah ada kemudian bereaksi silang dengan SARS-



Gambar 12 Antibody-dependent enhancement (ADE)

(A) Mekanisme penyatuan virus normal terjadi dengan pengikatan protein spike coronavirus ke reseptornya, protein ACE2. Hal ini menginduksi perubahan konformasi pada protein S, memperlihatkan domain fusi membran, menghasilkan fusi virus dan pelepasan mRNA ke dalam sel. Pada ADE, pengikatan antibodi terhadap protein S keduanya memfasilitasi pengikatan sel melalui FcR γ dan menginduksi perubahan konformasi pada protein spike yang mengekspos domain fusi. Proses serupa dapat terjadi jika IgG mengikat komplemen, dengan C3b:IgG:kompleks virus diambil melalui reseptor C3b. (B) Antibody-dependent enhancement terkait dengan glikoprotein peptida spike sekuens S579-603 dari SARS juga dikonservasi dalam galur SARS-CoV-2 (garis tebal) dan terkait erat dengan strain CoV (RaTG). Kemiripannya sedikit terhadap MERS dan strain CoV manusia pada umumnya (HKU1, OC43, 229 E). Homologi sekuens dianalisis dengan metode Clustal Omega menggunakan perangkat lunak Unipro UGENE v33.0.

Sumber: Wang J, Zand MS. The potential for antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2 infection: translational implications for vaccine development. J Clin Transl Sci. 2020;1-4. doi: 10.1017/cts.2020.39.

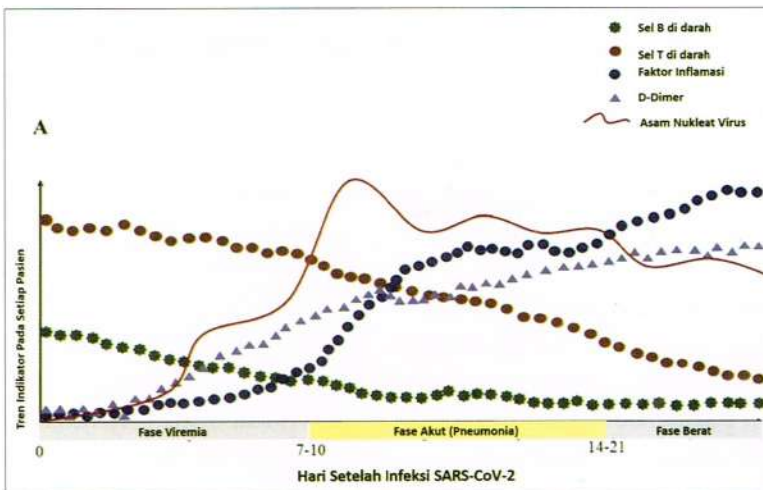
CoV-2, dapat meningkatkan risiko ADE dan keparahan penyakit COVID-19. Fenomena ini ditemukan pada infeksi virus dengue, antibodi terhadap suatu strain merupakan faktor risiko untuk penyakit berat pada infeksi oleh strain DENV lain. Dengan demikian, IgG anti-CoV dengan afinitas tinggi

dapat menetralkan pengikatan CoV selama terjadinya infeksi, tetapi juga meningkatkan risiko ADE.

Teori ADE pada infeksi SARS-CoV-2 perlu mendapat perhatian dalam pengembangan vaksinnnya, untuk melakukan desain dan pengujian yang cermat terhadap efektivitas dan keamanan. Terdapat beberapa jenis vaksin yang sedang dikembangkan, seperti dari mRNA, DNA, protein rekombinan, partikel seperti virus, dan virus yang dilemahkan atau dimatikan. Kecuali vaksin virus hidup yang dilemahkan, jenis vaksin lainnya menginduksi respons imun adaptif sehingga menghasilkan IgG afinitas tinggi terhadap protein kapsid virus S atau N. Dengan demikian, perlu modifikasi sekuens protein untuk menghilangkan atau menonaktifkan regio yang sangat terkait dengan ADE, yang jika hal ini berhasil maka vaksin akan melindungi terhadap infeksi SARS-CoV-2 yang berat. Pemantauan jangka panjang secara kohort pada pasien yang divaksinasi sangat penting untuk menilai efektivitas vaksin dan risiko ADE, serta apabila memungkinkan untuk melacak proporsi antibodi protektif versus ADE yang dihasilkan oleh masing-masing jenis vaksin.

Kaitan Fase Immunologi dengan Klinis

Perkembangan penyakit COVID-19 secara klinis-immunologis meliputi tiga fase, yaitu: (1) *Flu-like illness* dengan peningkatan *viral load* yang sangat tinggi; (2) fase kritis (penurunan titer virus dengan percepatan respons inflamasi menyebabkan kerusakan paru dan organ target akhir); dan (3) fase pemulihan (Gambar 6). Pasien imunokompeten dan tanpa faktor risiko yang jelas (usia tua dan komorbiditas) dapat menghasilkan respons imun yang efektif dan



Gambar 13 Patogenesis hipotetikal infeksi SARS-CoV-2

Sumber: Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):727–32.

memadai untuk menekan virus pada fase pertama atau kedua tanpa reaksi imun yang berlebihan. Sebaliknya, pasien dengan disfungsi imun dapat memiliki risiko kegagalan lebih tinggi untuk fase awal dan mengalami klinis berat atau kritis dengan mortalitas yang lebih tinggi.

Titer SARS-CoV-2 pada nasofaring dan aspirasi endotrakeal sangat tinggi pada minggu pertama timbulnya gejala, diikuti penurunan secara bertahap saat akhir minggu pertama. Sebuah penelitian menganalisis pasien dengan RNAemia pada pasien dengan gejala berat dan ringan. Setelah kira-kira 4–7 hari beberapa pasien akan memasuki fase kritis, hal tersebut berhubungan dengan penurunan titer virus dan perburukan penanda inflamasi. Pasien COVID-19 yang berat cenderung mengalami pemanjangan masa penurunan titer. Tingkat sitokin inflamasi meliputi IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, GCSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A, dan TNF- α lebih tinggi pada pasien dengan sakit berat dibandingkan gejala klinis ringan. Jumlah sel T, sel Th, dan memory *helper T-cells* menurun, sedangkan *naïve helper T-cells* meningkat pada kelompok pasien sakit berat dibandingkan yang ringan. Peningkatan IgG dan IgM SARS-CoV-2 (*internal nucleoprotein*, NP dan *receptor binding protein*, RBP) dapat terlihat pada hari ke-7–10 timbulnya gejala, diikuti oleh penurunan *viral load* secara bertahap. Titer virus yang tinggi dan persisten menandakan kontrol yang buruk oleh penurunan fungsi sistem imun diikuti dengan peningkatan sitokin. Hal tersebut membawa kepada dampak kombinasi antara dampak sitopatik yang diperantarai oleh virus dan kerusakan karena sistem imun sebagai perjalanan menuju pada kerusakan paru yang berat dan disfungsi multiorgan selama fase kritis. Pasien dapat mengalami perburukan hingga kematian atau penyembuhan bertahap selama fase kritis ini.

Hubungan antara Kadar Sitokin dan Perburukan Klinis

Peningkatan kadar ekspresi IL-1B, IFN- γ , IFN γ -*induced protein 10* (IP-10), dan *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1) didapatkan pada pasien COVID-19. Sitokin proinflamasi tersebut dapat mengaktifkan respons sel Th1. Aktivasi Th1 adalah peristiwa utama dalam aktivasi kekebalan spesifik. Namun tidak seperti pasien SARS, pada pasien COVID-19 juga mengalami peningkatan kadar sitokin yang disekresikan sel Th2 (seperti IL-4 dan IL-10), yang menghambat respons inflamasi.

Kadar serum IL-2R dan IL-6 pada pasien COVID-19 berkorelasi positif dengan tingkat keparahan penyakit (pasien sakit kritis lebih tinggi daripada pasien sakit parah dan lebih tinggi dari pasien pada umumnya). Penelitian lain menemukan bahwa dibandingkan pasien COVID-19 dari bangsal perawatan umum, pasien di unit perawatan intensif menunjukkan peningkatan kadar *granulocyte colony-stimulating factor serum*, IP-10, MCP-1, *macrophage inflammatory protein-1A*, dan TNF- α . Penelitian tersebut menunjukkan bahwa badai sitokin berkorelasi positif dengan tingkat keparahan penyakit.

Patologi Kerusakan Paru

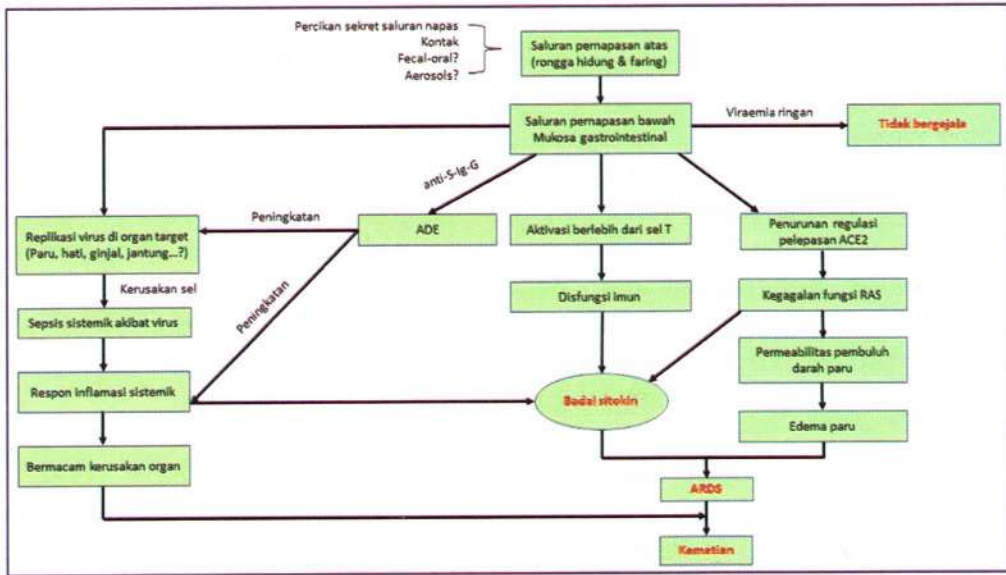
Spesimen *post-mortem* pada tiga pasien yang meninggal dengan gagal napas menggambarkan kerusakan alveolar yang luas. Pada hari pertama sejak *onset* gagal napas, terdapat badan *hyaline* pada hari ke-6, dan 2 minggu setelah *onset* gagal napas menggambarkan hiperplasia pneumosit tipe 2 dan tampak banyak sel mononuklear. Terkadang didapatkan trombi pada arteri pulmonal kecil dan sumbatan fibrosis. Temuan ini mirip dengan temuan pada infeksi SARS-CoV-1. Keterlibatan imun pada SARS-CoV-2 nampak kuat pada sel epitel alveoli, sedangkan pada pembuluh darah atau interstitium minimal. Temuan pulasan virus yang kuat pada sel alveolar yang memiliki sedikit sel imun menunjukkan virus langsung menyebabkan kerusakan sel.

Dinamika *Viral Load* dan Antibodi pada Infeksi SARS-CoV-2

Klirens RNA virus dan produksi antibodi spesifik penting dalam pemulihan infeksi virus. *Viral load* SARS-CoV-2 bervariasi untuk jenis spesimen yang berbeda; pada spesimen pernapasan tinggi segera setelah *onset* gejala dan mencapai puncaknya sekitar 5–6 hari, menjadi tidak terdeteksi pada minggu ketiga setelah *onset*. RNA virus bertahan relatif lebih lama pada spesimen sputum dan feses. *Viral load* sputum menurun seiring waktu, sebagian besar tidak terdeteksi pada minggu kelima setelah *onset*. Selama pemulihan, klirens RNA virus pada feses pasien lebih lambat dibandingkan *swab* orofaring. Dilaporkan RNA virus terdeteksi kembali pada sebagian kecil pasien setelah keluar dari rumah sakit.

Respons serologis penting untuk memahami mekanisme imunologis dan proses pemulihan infeksi virus, serta untuk pengembangan alat diagnostik serologis. Beberapa uji diagnostik telah dikembangkan untuk mendeteksi IgM dan IgG spesifik terhadap SARS-CoV-2 dengan dukungan penelitian yang difokuskan pada evaluasi metode deteksi. Penelitian mengenai dinamika IgM dan IgG masih terbatas. Median waktu serokonversi IgM dan IgG adalah 12 dan 14 hari. To dkk. melaporkan lebih banyak pasien yang mengalami serokonversi IgG lebih awal dibandingkan IgM yang diduga karena rendahnya sensitivitas tes IgM. Namun, Huang dkk. mendapatkan serokonversi IgM dan IgG secara simultan ditemukan pada 75% pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2. Hampir tidak ada pasien yang mengalami serokonversi IgM dan IgG lebih awal.

Sun dkk. meneliti mengenai respons antibodi IgM dan IgG terhadap protein N (*nucleocapsid*) dan protein S (*spike*) dalam 4 minggu pertama setelah *onset* gejala COVID-19 pada pasien ICU dan non-ICU. IgM dan IgG spesifik untuk protein N dan S (N-IgM, N-IgG, S-IgM, S-IgG) pada pasien non-ICU meningkat setelah *onset* gejala. N-IgM dan S-IgM pada beberapa pasien non-ICU mencapai puncaknya pada minggu kedua, sementara N-IgG dan S-IgG terus meningkat pada minggu ketiga. Deteksi gabungan IgM dan IgG spesifik N dan S dapat mengidentifikasi hingga 75% pasien yang terinfeksi SARS-



Gambar 14 Skema patogenesis infeksi SARS-CoV-2

ADE: antibody-dependent enhancement; ACE2: angiotensin-converting enzyme 2; RAS: renin-angiotensin system; ARDS: acute respiratory distress syndrome; tulisan merah menggambarkan titik balik penting pada infeksi SARS-CoV-2.

Sumber: Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, dkk. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):372.

CoV-2 pada minggu pertama. S-IgG secara signifikan lebih tinggi pada pasien non-ICU dibandingkan pasien ICU pada minggu ketiga. Sebaliknya, N-IgG secara signifikan lebih tinggi pada pasien ICU dibandingkan pasien non-ICU. Peningkatan S-IgG berkorelasi positif dengan penurunan CRP pada pasien non-ICU. IgM dan IgG spesifik N dan S meningkat secara bertahap setelah onset gejala dan dapat digunakan untuk mendeteksi infeksi SARS-CoV-2. Oleh karena kurangnya hasil serial kohort pasien yang sama dalam periode waktu yang lebih lama, profil IgM dan IgG spesifik terhadap SARS-CoV-2 masih belum jelas. Persistensi antibodi setelah pasien keluar dari rumah sakit jarang dilaporkan, meskipun informasi ini sangat penting untuk evaluasi profil kekebalan tubuh pasien yang sudah pulih.

Ringkasan

Gambar 7 merupakan skema patofisiologi COVID-19 yang menunjukkan manusia mulai terinfeksi melalui *droplet*, kontak, dan juga orofekal. Selanjutnya, terjadi replikasi primer virus yang diduga terjadi di epitel mukosa saluran napas atas (hidung dan faring). Multiplikasi lebih lanjut terjadi di saluran napas bawah dan mukosa gastrointestinal yang menimbulkan viremia ringan sehingga bermanifestasi mungkin ringan bahkan tidak bergejala. Pada beberapa pasien mungkin menunjukkan gejala nonrespiratori seperti kelainan gastrointestinal,

ginjal, jantung, dan organ lainnya. Pengetahuan mengenai patofisiologi COVID-19 masih terbatas dan sangat dinamis. Berbagai teori dikemukakan berdasarkan berbagai penelitian. Patofisiologi yang semakin lengkap memperjelas mekanisme penegakan diagnosis, tata laksana, dan prognosis.

Daftar Pustaka

- Alagaili AN, Briese T, Mishra N, Kapoor V, Sameroff SC, Burbelo PD, dkk. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia. *mBio*. 2014;5(2):e00884–14.
- Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses*. 2012;4(6):1011–33.
- Bosch BJ, van der Zee R, de Haan CAM, Rottier PJM. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol*. 2003;77(16):8801–11.
- Ding S, Liang TJ. Is SARS-CoV-2 also an enteric pathogen with potential fecal-oral transmission: a COVID-19 virological and clinical review. *Gastroenterology*. (2020). <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.052>.
- Huang J, Mao T, Li S, Wu L, Xu X, Li H, dkk. Dynamics of viral load and antibodies in first 8 weeks of infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet* [pracetak]. 12 Mei 2020 [diunduh 31 Mei 2020]. Tersedia dari: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3578784.
- Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Yang P, dkk. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112–6.
- Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, dkk. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):372.
- Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):45.
- Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727–32.
- Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, dkk. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight* 2019;4(4):e123158.
- Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020;368(6490):473–4.
- Negro F. Is antibody-dependent enhancement playing a role in COVID-19 pathogenesis? *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20249.
- Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, dkk. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):1620.
- Sun B, Feng Y, Mo X, Zheng P, Wang Q, Li P, dkk. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infec*. 2020;9(1):940–8.
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Lisa FP, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):363–74.
- Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect*. 2020;22(2):72–3.
- To KKW, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, dkk. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 20(5):565–74.
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281–92.e6.
- Wang J, Zand MS. The potential for antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2

- infection: translational implications for vaccine development. *J Clin Transl Sci.* 2020:1–4. doi: 10.1017/cts.2020.39.
- Wang SF, Tseng SP, Yen CH, Yang JY, Tsao CH, Shen CW, dkk. Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;451(2):208–14.
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607–13.
- Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: a review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han J. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185–92.
- Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. *JAMA Neurol.* 2020. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065.

COVID-19: Perbedaan Anak dan Dewasa

Nina Dwi Putri, Anggraini Alam, Ari Prayitno

Pendahuluan

Pada awal pandemi COVID-19, sebagian besar fokus penanganan pasien berada pada kelompok populasi usia dewasa. Anak dianggap tidak rentan terhadap infeksi COVID-19 dan jika terinfeksi, dianggap lebih ringan daripada populasi dewasa. Seiring perjalanan waktu dan menyebarnya infeksi ini menjadi pandemi global maka laporan-laporan kasus pada anak semakin meningkat dan manifestasi klinis yang berat pun mulai dilaporkan terutama pada bayi. Jika hipotesis sebelumnya anak tidak berisiko tinggi maka saat ini makin banyak bukti yang mengarahkan anak dapat berpotensi menjadi berat. Berdasarkan data ini, kami merasa perlu untuk membuat pembahasan mengenai perbedaan COVID-19 pada anak dan dewasa.

Mengapa Anak Terhindar dari Penyakit COVID-19 Berat?

Anak yang terinfeksi SARS-CoV-2 sebagian besar tidak menunjukkan penyakit yang berat. Mayoritas anak dengan hasil tes positif di Cina teridentifikasi karena skrining kontak rumah tangga dan kluster keluarga. Mengapa anak kurang terpengaruh oleh SARS-CoV-2 dibandingkan orang dewasa belum diketahui. Beberapa perbedaan dalam patogenesis COVID-19 antara anak dan orang dewasa telah diajukan untuk menjelaskan perbedaan ini. Akan tetapi, diperkirakan bahwa konsentrasi reseptor ACE2 yang tinggi, imunitas yang terlatih, dan tingginya jumlah limfosit yang ada pada anak dapat secara sebagian menjelaskan penyakit ringan yang terjadi pada kelompok pasien ini (Tabel).

Kemungkinan penyebab pertama mengapa kasus anak lebih rendah daripada dewasa adalah sebagian besar anak beraktivitas terutama di dalam rumah dan jarang yang bepergian ke luar negeri sehingga kontak dengan viruspun rendah. Namun, angka anak yang terinfeksi kemungkinan akan meningkat di kemudian hari sehingga angka awal yang sedikit pada anak tidak menggambarkan bahwa anak tidak berisiko terhadap infeksi. Faktanya, bahwa proporsi bayi yang terinfeksi cukup banyak. Belajar dari pengalaman pandemi influenza H1N1 dan flu Spanyol, disimpulkan bahwa golongan usia yang banyak beraktivitas di luar lebih rentan terpapar.

Selain itu, anak diduga memiliki gejala yang lebih ringan jika terinfeksi. Namun, kesimpulan ini masih banyak perdebatan. Beberapa hipotesis mengatakan bahwa maturasi sistem imun berpengaruh terhadap ini atau hipotesis lain menemukan bahwa respons imunitas *innate* lebih aktif

Tabel 1 Faktor potensial yang melindungi anak dari penyakit COVID-19 yang berat

Faktor Protektif Potensial	Mekanisme
Pencegahan paparan virus	Isolasi dan pembatasan gerak - menutup sekolah dan pusat penitipan anak saat epidemi.
Penanganan infeksi yang memadai	Imunitas terlatih (respons alamiah kuat) karena: - vaksin hidup (BCG, vaksin virus hidup), - infeksi virus yang sering. Ekspresi ACE2 yang tinggi memetabolisme angiotensin 2. Tidak terdapat penurunan sistem imun karena penuaan. Kapasitas regenerasi paru baik.
Tidak terdapat faktor risiko tinggi	Tidak terdapat komorbiditas terkait usia. Tingkat obesitas, merokok lebih sedikit.
Kelompok risiko tinggi - Bayi <1 tahun. - Anak dengan penyakit penyerta (penyakit neurologis, penyakit paru kronis termasuk asma, penyakit jantung yang tidak dikoreksi, dan kelainan genetik).	

Sumber: Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: why children fare better than adults? *Indian J Pediatr.* 2020;1–10. doi: 10.1007/s12098-020-03322-y.

dibandingkan dewasa. Selain itu, saluran napas anak juga relatif tidak banyak terekspos rokok, polusi, dan anak lebih sedikit yang memiliki komorbid. Pada dewasa, sistem imun sudah lebih matang sehingga gejala yang bermanifestasi biasanya lebih berat karena dampak dari respons sistem imun.

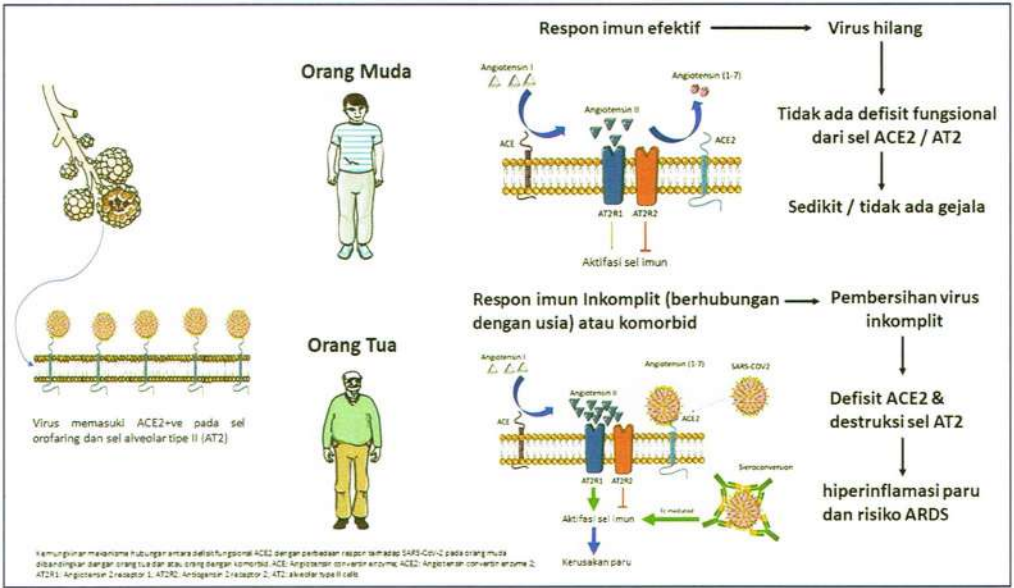
Alasan selanjutnya yang menjadi hipotesis adalah karena terdapat perbedaan distribusi, maturasi, dan fungsi dari reseptor virus. Virus SARS, SARS-CoV-2, dan *human coronavirus-NL63* (HCoV-NL63) menggunakan reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) untuk menginfeksi pejamu. Data sebelumnya mendapatkan bahwa infeksi HCoV-NL63 lebih sering terjadi pada anak sehingga kemungkinan anak relatif tahan terhadap infeksi SARS-CoV-2.

Virus SARS-CoV-2 penyebab COVID-19 berikatan dengan ACE2 melalui protein *spike* di kapsul virus. Ikatan tersebut dapat terbentuk karena kemampuan afinitas SARS-COV-2 yang tinggi terhadap ACE2 dibandingkan SARS-COV-1. Proses pengikatan ini membantu virus dalam menginvasi sel epitel orofaring. Ketika virus berikatan dengan ACE2 untuk membuat celah masuk, secara tidak langsung menyebabkan efek protektif dari ACE2 menjadi berkurang sehingga melepaskan tahanan yang dimiliki oleh angiotensin II yang akhirnya menginduksi aktivasi sel imun lokal. Apabila ini terjadi di paru maka destruksi ACE2 dan sel yang ada di tempat tersebut dapat menjelaskan mengapa terjadi kerusakan lebih lanjut akibat COVID-19. Menurut hasil studi yang melihat terdapat ekspresi ACE2 pada setiap sel, diketahui bahwa ACE2 banyak diekspresikan oleh sel alveolar tipe 2. Sel alveolar memproduksi

surfaktan yang menjadi faktor esensial dalam mempertahankan elastisitas paru. Selain itu, juga berfungsi sebagai progenitor dari sel alveolar tipe 1 yang fungsinya 95% melapisi alveoli dan berperan saat terjadi pertukaran gas. Inilah yang menjelaskan kemungkinan terjadi gagal napas pada COVID-19 karena virus tersebut merusak area regenerasi dari paru itu sendiri dan membentuk cedera pada paru.

Anak dapat kurang rentan akibat perbedaan ekspresi ACE2 sesuai usia. Ekspresi reseptor target utama untuk SARS-CoV-2, yaitu ACE2, berkurang dengan pertambahan usia. SARS-CoV dan SARS-CoV-2 keduanya menggunakan ACE2 sebagai reseptor sel pada manusia terutama pada pneumosit tipe II, serta keberadaannya tampaknya melindungi terhadap cedera paru. ACE2 memiliki efek perlindungan paru dengan membatasi angiotensin-2 yang memperantarai kebocoran dan peradangan kapiler paru. Pada seseorang yang usianya lebih muda dengan kadar ACE2 dan ACE2+ yang tinggi disertai dengan kapasitas regenerasi yang lebih baik dan sistem imun yang lebih kuat, tubuhnya memiliki kemampuan *viral clearance* yang efektif dengan menimbulkan sedikit gejala atau bahkan tidak ada gejala sama sekali. Hal inilah yang membedakan dengan kondisi respons pada usia lanjut. Pada usia lanjut, jumlah ACE2 yang beredar jauh lebih sedikit dan umumnya sudah memiliki kondisi komorbid yang dapat memengaruhi sistem angiotensin, seperti hipertensi atau gangguan respons imun seperti pada diabetes melitus. Selain itu, pada usia lanjut kemampuan untuk *viral clearance* sudah melambat dan terjadi kerusakan yang berkepanjangan dari sel ACE2+ sel alveolar tipe 2 sehingga semua komponen tersebut tidak sanggup untuk memenuhi kapasitas reparatif yang diharapkan. Pada akhirnya, akan terjadi inflamasi pada paru dengan risiko yang lebih besar untuk mengalami ARDS karena respons imun yang tidak terkontrol. Proses ini diduga terjadi pada saat tahap serokonversi, antara hari ke-7 hingga hari ke-14 setelah proses replikasi virus. Skema mekanisme perbedaan patogenesis COVID-19 pada anak dan dewasa terkait reseptor ACE tertera pada Gambar.

Penyakit COVID-19 yang berat dikaitkan dengan *viral load* yang tinggi dan persisten pada orang dewasa. Anak juga memiliki *viral load* yang sama tingginya, namun memiliki respons imun bawaan yang kuat karena imunitas terlatih (sekunder terhadap vaksin hidup dan infeksi virus berulang) yang mengarah ke kemungkinan kontrol dini infeksi di tempat masuk. Manifestasi penyakit yang lebih ringan pada anak juga dihubungkan dengan imunitas terlatih. Imunitas terlatih mewakili memori imun alamiah dan dibentuk oleh sel imunitas alamiah yang menjadi sel memori setelah paparan antigen. Antigen sistemik menentukan perubahan transkriptomik, metabolomik, dan fungsional pada progenitor hemopoietik yang mengarah pada pembentukan sel-sel mieloid dengan respons yang lebih cepat terhadap infeksi. Modifikasi



Gambar 15 Perbedaan mekanisme ikatan ACE2 dan responsnya terhadap SARS-COV-2 pada anak dibandingkan dewasa baik dengan atau tanpa komorbiditas

Sumber: Rivellese F, Prediletto E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. *Autoimmu Rev.* 2020;19(6):102536.

ini tidak hanya terjadi pada sumsum tulang, tetapi juga pada sel NK dan kelompok *innate lymphoid cell-2* (ILC2). Memori imunitas terlatih diperantarai oleh modifikasi epigenetik pada progenitor hemopoietik dan pada sel imunitas alamiah menggambarkan perlindungan silang terhadap berbagai patogen dan dapat diaktifkan juga oleh vaksin. Baik infeksi virus berulang dan pemberian vaksin pada anak dapat membuat sistem kekebalan alamiah selalu dalam keadaan aktif sehingga menghasilkan pertahanan yang lebih efektif terhadap berbagai patogen.

Pasien dewasa menunjukkan kekebalan adaptif yang tertekan dan respons imun alamiah overaktif yang tidak terlihat pada anak. Hal ini dapat berhubungan dengan penurunan sistem imun karena proses penuaan pada usia. Respons imun adaptif juga berperan penting dalam infeksi SARS-CoV-2, mediator proinflamasi mengaktifkan respons imun tipe Th1 (sel T CD4+ dan CD8+) dan limfosit B yang menyebabkan respons antibodi spesifik virus yang efektif. Orang dewasa yang terinfeksi SARS-CoV-2, terutama mereka dengan penyakit yang berat, biasanya mengalami penurunan jumlah limfosit dan limfositopenia. Pada anak dengan SARS-CoV-2, limfosit darah perifer sebagian besar tetap dalam kisaran normal yang menunjukkan lebih sedikit disfungsi kekebalan. Limfosit pada anak sehat terutama sel NK, lebih banyak daripada orang dewasa sehat. Jumlah limfosit sangat tinggi pada bulan-bulan pertama

kehidupan dan menurun pada masa kanak-kanak dan masa remaja. Kapasitas regenerasi yang sangat baik dari epitel alveolar anak dapat berkontribusi untuk pemulihan dini COVID-19.

Anak lebih jarang memiliki faktor risiko seperti komorbiditas, merokok, dan obesitas. Pada orang dewasa dengan COVID-19, komorbiditas seperti penyakit jantung, penyakit serebrovaskular, dan obesitas dikaitkan dengan peningkatan mortalitas. *Upregulation* ACE-2 pada perokok dapat berkontribusi pada luaran yang buruk untuk infeksi pernapasan. Oleh karena sebagian besar morbiditas ini tidak lazim ditemukan pada anak maka anak ditempatkan pada posisi yang menguntungkan. Namun, bayi kecil dan anak dengan komorbiditas menjadi kelompok berisiko tinggi dan perlu pemantauan cermat. Perokok pasif dapat menjadi faktor risiko bagi anak.

Ringkasan

Manifestasi klinis anak yang terinfeksi COVID-19 tampak lebih ringan jika dibandingkan orang dewasa karena terdapat hal mendasar, mulai dari tingkat seluler sampai secara sosial anak yang lebih banyak berada di rumah dan tidak dibawa ke luar rumah. Namun, potensi anak untuk menularkan virus sama dengan dewasa sehingga menempatkannya sebagai sumber transmisi infeksi.

Daftar Pustaka

- Bunyanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA*. 2020:e208707 doi: 10.1001/jama.2020.8707.
- Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, Lopez-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernandez M, dkk. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. *N Engl J Med*. 2009;361(7):674–9.
- Cristiani L, Mancino E, Matera L, Nenna R, Pierangeli A, Scagnolari C, dkk. Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma. *Eur Respir J*. 2020;55(4):2000749.
- Dhochak N, Singhal T, Kabra SK, Lodha R. Pathophysiology of COVID-19: why children fare better than adults? *Indian J Pediatr*. 2020;1–10. doi: 10.1007/s12098-020-03322-y.
- Gu H, Xie Z, Li T, Zhang S, Lai C, Zhu P, dkk. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits lung injury induced by respiratory syncytial virus. *Sci Rep*. 2016;6:19840.
- Hofmann H, Pöyrc K, van der Hoek L, Geier M, Berkhout B, Pöhlmann S. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(22):7988–93.
- Huang SH, Su MC, Tien N, Huang CJ, Lan YC, Lin CS, dkk. Epidemiology of human coronavirus NL63 infection among hospitalized patients with pneumonia in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017;50(6):763–70.
- Jones TC, Mühlemann B, Veith T, Zuchowski M, Hofmann J, Stein A, dkk. An analysis of SARS-CoV-2 viral load by patient age. medRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.06.08.20125484.
- Lee KH, Yoo SG, Cho Y, Kwon DE, La Y, Han SH, dkk. Characteristics of community-acquired respiratory viruses infections except seasonal influenza in transplant recipients and non-transplant critically ill patients. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;S1684-1182(18)30233-0. doi: 10.1016/j.jmii.2019.05.007.
- Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):371–2.
- Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, dkk. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*.

- 2020;395(10224):565–74.
- Navarro S, Driscoll B. Regeneration of the aging lung: a mini-review. *Gerontology*. 2017; 63(3):270–80.
- Olson DR, Simonsen L, Edelson PJ, Morse SS. Epidemiological evidence of an early wave of the 1918 influenza pandemic in New York City. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(31):11059–63.
- Ong JSM, Tosoni A, Kim YJ, Kissoon N, Murthy S. Coronavirus disease 2019 in critically ill children: a narrative review of the literature. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;10.1097/PCC.0000000000002376. doi: 10.1097/PCC.0000000000002376.
- Pain CE, Felsenstein S, Cleary G, Mayell S, Conrad K, Harave S, dkk. Novel paediatric presentation of COVID-19 with ARDS and cytokine storm syndrome without respiratory symptoms. *Lancet Rheumatol*. 2020. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30137-5.
- Rivellese F, Prediletto E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. *Autoimmu Rev*. 2020;19(6):102536.
- Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA*. 2020;323(13):1313–4.
- Xudong X, Junzhu C, Xingxiang W, Furong Z, Yanrong L. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci*. 2006;78(19):2166–71.

COVID-19: Perjalanan Penyakit

Ariesti Karmila, Yulia Iriani

Pendahuluan

Spektrum klinis infeksi virus SARS-CoV-2 cukup luas, mulai dari asimtomatis hingga gagal organ. Masa inkubasi COVID-19 pada anak umumnya sekitar 2 hari dengan rentang 2 hingga 10 hari. Laporan menunjukkan jumlah kasus pada anak lebih sedikit dibandingkan dengan kasus dewasa. Di Amerika Serikat dari seluruh kasus COVID-19, proporsi kasus yang berusia di bawah 18 tahun hanya 1,8%. Sedangkan Cina melaporkan proporsi kasus pada usia 0–18 tahun adalah 2% dan Italia 1,2%. Namun, rendahnya proporsi kasus pada anak perlu ditanggapi hati-hati. Xie berpendapat kemungkinan kerentanan anak terhadap infeksi SARS-CoV-2 sama dengan dewasa. Angka kejadian pada anak lebih rendah daripada dewasa karena anak lebih jarang terpapar virus SARS-CoV-2 akibat pola aktivitas anak yang berbeda dengan orang dewasa. Selain itu, anak lebih jarang menjalani pemeriksaan laboratorium untuk diagnosis pasti akibat gejala pada anak cenderung lebih ringan.

Perjalanan Klinis COVID-19 pada Anak

Orang yang terinfeksi SARS-CoV-2 akan melalui tahap replikasi selama beberapa hari awal diikuti oleh tahap kekebalan adaptif selama beberapa hari berikutnya. Pada tahap replikasi, virus memperbanyak diri yang menyebabkan penyakit menyerupai influenza yang ditandai dengan gejala ringan akibat efek sitopatik langsung dari virus. Pada tahap kekebalan adaptif, kadar virus menurun saat sistem kekebalan mengambil alih, tetapi badai sitokin inflamasi menyebabkan kerusakan jaringan dan perburukan klinis. Hal tersebut yang menjelaskan fenomena pasien relatif tetap baik pada awalnya, sebelum memburuk tiba-tiba.

Penelitian terbesar pada kasus anak dengan COVID-19 ($n > 2.000$) dari Cina melaporkan bahwa tingkat keparahan penyakit berkisar dari tanpa gejala hingga kritis (*Gambar 1*).

- Asimtomatik (tidak terdapat tanda atau gejala klinis dengan pencitraan dada normal): 4%.
- Ringan (gejala ringan termasuk demam, kelelahan, mialgia, batuk): 51%.
- Sedang (pneumonia dengan gejala atau penyakit subklinis dengan pencitraan dada abnormal): 39%.
- Berat (sesak napas, sianosis sentral, hipoksia): 5%.
- Kritis (sindrom gangguan pernapasan akut [ARDS], gagal napas, syok, atau disfungsi multiorgan): 0,6%.



Gambar 16 Spektrum klinis COVID-19

Sumber: Carlotti APCP, de Carvalho WB, Johnston C, Rodriguez IS, Delgado AF. COVID-19 diagnostic and management protocol for pediatric patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e1894.

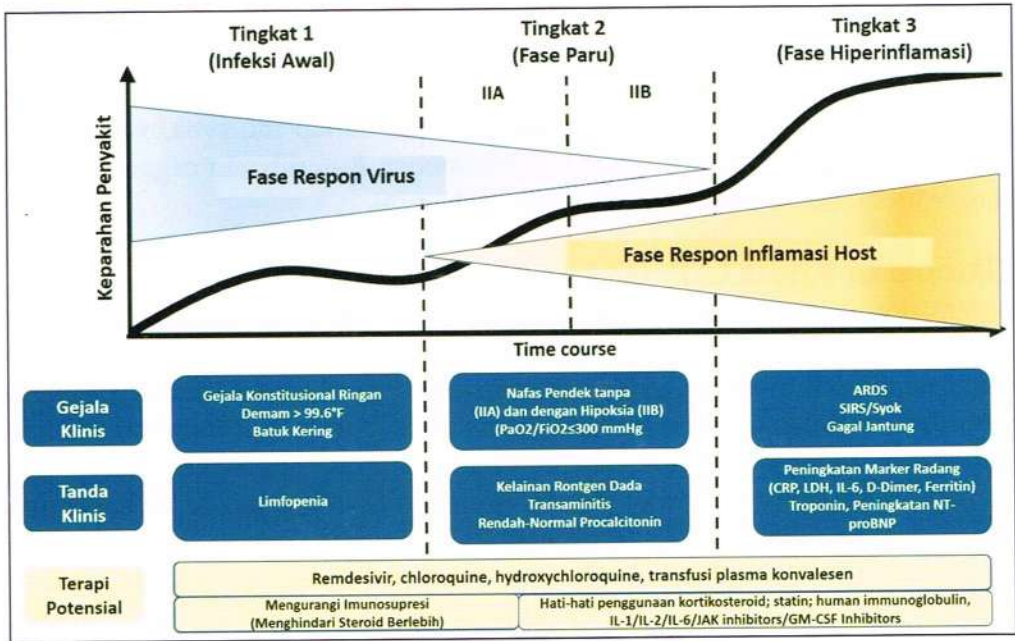
Berdasarkan studi awal ini, anak dari segala usia berisiko untuk COVID-19, tetapi komplikasi COVID-19 tampaknya lebih jarang pada anak dibandingkan orang dewasa berdasarkan laporan terbatas dari Cina dan AS. Pada anak, SARS-CoV-2 mungkin memiliki lebih banyak afinitas untuk saluran pernapasan atas daripada saluran pernapasan bawah.

Tahap Perkembangan Klinis COVID-19

Siddiqi dan Mehra membuat sistem klasifikasi 3 tahap peningkatan keparahan penyakit COVID-19 dengan temuan klinis, respons terapi, dan luaran klinis yang berbeda pada tiap fase (Gambar 2). Pendekatan terstruktur ini dilakukan untuk membedakan antara fase patogenisitas virus dominan dan kapan respons inflamasi pejamu mengambil alih patologi, serta berguna untuk menetapkan strategi pengobatan dan evaluasi respons.

Tahap I (ringan) - infeksi awal

Tahap awal terjadi pada saat inokulasi dan awal penyakit dengan gejala ringan yang sering kali tidak spesifik seperti malaise, demam, dan batuk kering. Selama periode ini, SARS-CoV-2 memperbanyak diri dan menetap terutama di sistem pernapasan pejamu.



Gambar 17 Klasifikasi tahapan perkembangan penyakit COVID-19

Sumber: Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. 2020;39(5):405–7.

Tahap II (sedang) - keterlibatan paru tanpa hipoksia (IIa) dan dengan hipoksia (IIb)

Pada tahap kedua yang ditandai dengan penyakit paru, terjadi multiplikasi virus dan inflamasi lokal pada jaringan paru. Pasien mengalami pneumonia virus, disertai batuk, demam, dan kemungkinan hipoksia. Foto radiologi dada atau CT-scan paru memberikan gambaran infiltrat bilateral atau *ground glass opacity*. Hasil laboratorium menunjukkan peningkatan sel limfosit (limfopenia) dan peningkatan transaminase. Penanda inflamasi sistemik mungkin meningkat, tetapi tidak terlalu bermakna. Pada tahap ini, sebagian besar pasien COVID-19 harus dirawat di rumah sakit untuk tata laksana dan pemantauan ketat.

Tahap III (berat) - hiperinflamasi sistemik

Sebagian kecil pasien COVID-19 akan beralih ke tahap penyakit ketiga dan paling berat yang bermanifestasi sebagai sindrom hiperinflamasi sistemik ekstraparu. Pada tahap ini, penanda inflamasi sistemik tampak meningkat. Infeksi COVID-19 menyebabkan penurunan jumlah sel Th, Ts, dan Treg. Penelitian menunjukkan bahwa sitokin dan biomarker inflamasi seperti IL-2, IL-6, IL-7, GCSF, MIP-1 α , TNF- α , CRP, ferritin, dan D-dimer meningkat

secara signifikan pada pasien dengan penyakit yang lebih berat. Troponin dan *N-terminal pro B-type natriuretic peptide* (NT-proBNP) juga dapat meningkat. Manifestasi mirip limfohistiositosis hemofagositik (sHLH) dapat terjadi pada pasien dalam stadium lanjut penyakit ini. Pada tahap ini, syok, vasoplegia, gagal napas, dan bahkan gagal kardiopulmoner. Keterlibatan organ sistemik termasuk miokarditis, akan terjadi pada tahap ini.

Gambaran Klinis COVID-19 pada Anak

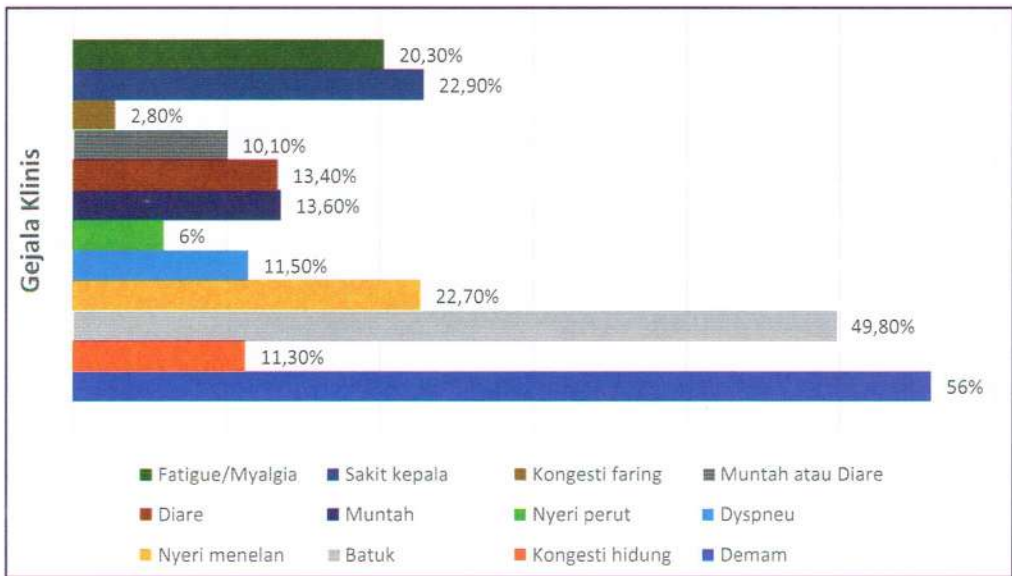
Secara umum manifestasi klinis COVID-19 pada anak serupa dengan pada dewasa, namun mayoritas kasus pada anak adalah kasus yang asimtomatis dan ringan. CDC melaporkan untuk kasus anak, terdapat sekitar 5–20% kasus yang membutuhkan perawatan di rumah sakit dan 0,58–2% membutuhkan perawatan intensif. Sebagian besar anak yang membutuhkan perawatan rumah sakit berusia di bawah satu tahun (15–62%). Proporsi ini lebih rendah dibandingkan dengan kasus dewasa. Dari total kasus dewasa sekitar 10–30% perlu perawatan rumah sakit dan 1,4–4,5% membutuhkan perawatan intensif. Di samping itu, CDC juga melaporkan dari semua kasus yang terjadi pada anak, 80% memiliki minimal satu komorbid. Komorbid terbanyak adalah penyakit paru kronis (termasuk asma), penyakit jantung, dan kelainan imunitas.

Jumlah laporan yang lebih rendah dibandingkan pasien dewasa, gejala klinis yang paling sering ditemukan pada anak sama dengan dewasa, yaitu demam dan batuk. Durasi demam pada anak umumnya satu hingga dua hari (paling lama 8 hari) serta jarang melampaui 39°C. Pada bayi muda, demam dapat menjadi satu-satunya gejala yang ditemukan. Gejala lain yang juga sering ditemukan pada dewasa, namun jarang pada anak adalah sesak napas, nyeri kepala, dan mialgia. Gejala lain yang lebih jarang ditemukan baik pada anak maupun dewasa adalah pilek, hidung tersumbat, diare, eritema pada faring, dan muntah atau gejala gastrointestinal lainnya (**Gambar 3**).

Saturasi oksigen <92% ditemukan pada 2,3% anak yang dirawat di rumah sakit. Pneumonia umumnya ringan dan ditandai dengan batuk, sesak, dan takipnea. Pasien anak dengan pneumonia juga dapat mengalami sianosis sentral (atau SpO₂<90%), gangguan pernapasan berat (napas cuping hidung dan retraksi dada yang jelas), ketidakmampuan untuk makan, letargi, dan penurunan kesadaran atau kejang. Sindrom distress napas akut (ARDS), sepsis, dan syok septik pada anak jarang terjadi.

Silent hypoxemia yang ditandai dengan desaturasi oksihemoglobin tanpa tanda dan gejala gangguan pernapasan, dapat terjadi pada orang dewasa. Disgeusia dan anosmia juga banyak dilaporkan terjadi pada orang dewasa yang dihubungkan dengan neurotropisme virus.

Dengan bertambahnya penemuan jumlah kasus COVID-19, terdapat beberapa laporan mengenai anak yang dirawat di rumah sakit dengan gambaran klinis yang menyerupai kombinasi penyakit Kawasaki dan sindrom



Gambar 18 Sebaran gejala klinis pada kasus konfirmasi COVID-19 anak
 Sumber: Szarpak L, Adam I, Dzieciatkowski T, Nadolny K, Jaguszewski M, Filipiak KJ, dkk. Characteristic of COVID-19 pediatric patients: evidence from systematic review. *Post N Med.* 2020;32(4):128–30.

syok toksik. Kondisi tersbit diduga berhubungan dengan SARS-CoV-2 karena hasil RT-PCR atau serologi COVID-19 pada beberapa anak ini kembali positif. Oleh karena itu, pada tanggal 1 Mei 2020, Royal College of Paediatrics and Child Health mengusulkan definisi *paediatric inflammatory multi-system syndrome temporally associated with SARS-CoV-2* (PIMS-TS). Hingga saat ini, lebih dari 200 dugaan kasus PIMS-TS sedang diteliti di Eropa dan Amerika Utara.

Infeksi asimtomatik dilaporkan terjadi pada anak dan orang dewasa. Data Lu dkk. menunjukkan bahwa 27 dari 171 anak (15,8%) tidak memiliki gejala klinis saat diagnosis. Investigasi lebih lanjut diperlukan untuk memastikan dampak nyata infeksi COVID-19 asimtomatik pada anak untuk lebih memahami dinamika penularan.

Anak berusia di bawah satu tahun dan anak yang lebih besar, namun memiliki komorbid memiliki risiko untuk mengalami infeksi berat. Menurut Shen dkk., anak dengan SARS-CoV-2 yang berisiko terkena penyakit berat meliputi anak dengan kondisi yang mendasarinya (misalnya penyakit jantung bawaan, hipoplasia paru, anomali saluran pernapasan, kadar hemoglobin abnormal, atau malnutrisi berat) dan anak dengan defisiensi imun atau keadaan imunokompromais (misalnya akibat penggunaan immunosupresan jangka panjang). Kondisi berikut menunjukkan kemungkinan lebih besar untuk terkena penyakit berat.

- Sesak napas.

- Demam tinggi menetap selama 3–5 hari.
- Respons mental yang buruk, letargi, gangguan kesadaran, dan perubahan kesadaran lainnya.
- Peningkatan abnormal kadar enzim, seperti enzim miokard dan hati serta laktat dehidrogenase.
- Asidosis metabolik yang tidak dapat dijelaskan.
- Pencitraan dada menunjukkan infiltrasi bilateral atau multilobus, efusi pleura, atau kondisi memburuk dalam waktu yang sangat singkat.
- Usia kurang dari 3 bulan.
- Komplikasi ekstrapulmoner.
- Koinfeksi dengan virus atau bakteri lain.

Xia dkk. menemukan 8 dari 20 pasien rawat inap anak dengan infeksi COVID-19 memiliki koinfeksi dengan patogen lain, yaitu virus influenza A dan B, mikoplasma, *respiratory syncytial virus*, dan *cytomegalovirus*.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dalam Pedoman Pencegahan dan Pengendalian COVID-19 mengklasifikasi manifestasi klinis COVID-19 ke dalam enam kategori (Tabel 1).

Gambaran Pemeriksaan Penunjang pada COVID-19

Temuan laboratorium pada anak yang terinfeksi virus SARS-CoV-2 hampir sama dengan yang ditemukan pada kasus infeksi virus corona novel lain, yaitu SARS-CoV dan MERS-CoV (Tabel 2). Hasil pemeriksaan rutin hematologi mayoritas normal. Hitung leukosit umumnya normal atau leukopenia dengan penurunan jumlah neutrofil dan/atau limfosit. Laporan menunjukkan limfopenia juga dapat ditemukan pada beberapa kasus anak, namun tidak sesering seperti pada kasus dewasa. Pada beberapa kasus juga terjadi trombositopenia. CRP dan prokalsitonin umumnya normal atau sedikit meningkat. Pada kasus-kasus berat akan terjadi peningkatan kadar enzim hati, laktat *dehydrogenase*, *D-dimer*, dan kelainan fungsi koagulasi.

Hasil pemeriksaan radiologi anak dan dewasa dengan COVID-19 juga serupa. Pemeriksaan radiologi toraks dapat normal atau ditemukan konsolidasi bilateral terutama di daerah perifer paru, penebalan peribronkial, dan *ground-glass opacities*. Pada pemeriksaan CT-scan dapat ditemukan plak multipel lokal atau bilateral, *ground-glass opacities*, dan bayangan gelap di bagian tengah atau luar paru atau di bawah pleura. Pada beberapa kasus, kelainan radiologis sudah ditemukan sebelum timbulnya gejala klinis lain.

Perubahan *high-resolution computed tomography* (HRCT) dapat ditemukan pada anak meskipun gambaran klinis lebih ringan dibandingkan orang dewasa. Penelitian yang dilakukan pada 20 pasien COVID-19 anak menunjukkan lesi paru unilateral terdapat pada 30% kasus dan lesi bilateral pada 50% pasien, bahkan pada tahap awal penyakit. Lesi subpleural ditemukan di semua kasus; 50% menunjukkan gambaran konsolidasi dengan tanda halo di sekitarnya

Tabel 2 Manifestasi klinis COVID-19 pada anak

<i>Uncomplicated illness</i>	Pasien dengan gejala nonspesifik seperti demam, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, malaise, nyeri kepala, nyeri otot. Perlu waspada pada imunokompromais karena gejala dan tanda tidak khas.
Pneumonia ringan	Anak dengan pneumonia ringan mengalami batuk atau kesulitan bernapas + napas cepat: frekuensi napas: usia <2 bulan, $\geq 60 \times / \text{mnt}$; usia 2–11 bulan, $\geq 50 \times / \text{mnt}$; usia 1–5 tahun, $\geq 40 \times / \text{mnt}$ dan tidak ada tanda pneumonia berat.
Pneumonia berat/ISPA berat	Pasien remaja dengan demam atau dalam pengawasan infeksi saluran napas, ditambah satu dari: frekuensi napas $> 30 \times / \text{mnt}$, distress pernapasan berat, atau saturasi oksigen (SpO_2) $< 90\%$ pada udara kamar. Pasien anak dengan batuk atau kesulitan bernapas, ditambah setidaknya satu dari berikut ini: - sianosis sentral atau $\text{SpO}_2 < 90\%$; - distress pernapasan berat (seperti mendengkur, tarikan dinding dada yang berat); - tanda pneumonia berat: ketidakmampuan menyusui atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang. Tanda lain dari pneumonia yaitu: tarikan dinding dada, takipnea: usia <2 bulan, $\geq 60 \times / \text{mnt}$; usia 2–11 bulan, $\geq 50 \times / \text{mnt}$; usia 1–5 tahun, $\geq 40 \times / \text{mnt}$; usia >5 tahun, $\geq 30 \times / \text{mnt}$. Diagnosis ini berdasarkan klinis; pencitraan dada yang dapat menyingkirkan komplikasi.
<i>Acute respiratory distress syndrome (ARDS)</i>	Onset: baru terjadi atau perburukan dalam waktu satu minggu. Pencitraan dada (CT-scan toraks, atau ultrasonografi paru): opasitas bilateral, efusi pluera yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, kolaps paru, kolaps lobus atau nodul. Penyebab edema: gagal napas yang bukan akibat gagal jantung atau kelebihan cairan. Perlu pemeriksaan objektif (seperti ekokardiografi) untuk menyingkirkan bahwa penyebab edema bukan akibat hidrostatis jika tidak ditemukan faktor risiko. Kriteria ARDS pada anak berdasarkan Oxygenation Index dan Oxygenation Index menggunakan SpO_2: - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg atau $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 264$: <i>Bilevel noninvasive ventilation</i> (NIV) atau CPAP ≥ 5 cmH ₂ O dengan menggunakan <i>full face mask</i> ; - ARDS ringan (ventilasi invasif): $4 \leq \text{Oxygenation Index (OI)} < 8$ atau $5 \leq \text{OSI} < 7,5$; - ARDS sedang (ventilasi invasif): $8 \leq \text{OI} < 16$ atau $7,5 \leq \text{OSI} < 12,3$; - ARDS berat (ventilasi invasif): $\text{OI} \geq 16$ atau $\text{OSI} \geq 12,3$.
Sepsis	Pasien anak: terhadap dugaan atau terbukti infeksi dan kriteria <i>systemic inflammatory response syndrome</i> (SIRS) ≥ 2 , dan disertai salah satu dari: suhu tubuh abnormal atau jumlah sel darah putih abnormal.
Syok septik	Pasien anak: hipotensi (TDS $<$ persentil 5 atau > 2 SD di bawah normal usia) atau terdapat 2–3 gejala, yaitu perubahan status mental/kesadaran; takikardia atau bradikardia (HR $160 \times / \text{mnt}$ pada bayi dan HR $150 \times / \text{mnt}$ pada anak); waktu pengisian kembali kapiler yang memanjang (> 2 detik) atau vasodilatasi hangat dengan <i>bounding pulse</i> ; takipnea; <i>mottled skin</i> atau ruam petekia atau purpura; peningkatan laktat; oliguria; hipertermia atau hipotermia.

Sumber: Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman pencegahan dan pengendalian coronavirus disease (COVID-19). Revisi ke-4. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2020.

Tabel 3 Pemeriksaan laboratorium SARS-CoV, MERS-CoV, dan SARS-CoV-2

Paramater	SARS-CoV	MERS-CoV	SARS-CoV-2
Leukosit		Normal	Normal atau leukopenia
Neutrofil	Neutropenia		Neutropenia
Limfosit	Limfopenia		Limfopenia
Trombosit	Trombositopenia	Trombositopenia	Trombositopenia
CRP dan prokalsitonin	Meningkat		Umumnya normal
Enzim hati	Meningkat	Normal	Meningkat
Laktat <i>dehydrogenase</i>	Meningkat (kasus berat)		Meningkat
D-dimer			Meningkat (kasus berat)

Sumber: Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(5):355–68.

yang dianggap sebagai tanda khas pada pasien anak; 60% GGO; 20% infiltrasi retikular; dan 15% nodul tipis. *Residual fiber strips* dapat ditemukan selama fase konvalesens. Pada 171 HRCT COVID-19 anak, Lu dkk. melaporkan prevalensi GGO 32,7%; *local patchy shadowing* 18,7%; *bilateral patchy shadowing* 12,3%; dan abnormalitas interstitial 1,2%; serta 27 dari 171 pasien (15,8%) tidak memiliki gejala infeksi atau gambaran radiologis pneumonia (Tabel 3).

Tabel 4 Perbandingan gambaran CT pada anak dan dewasa

Abnormalitas pada HRCT Dada	Anak (n=171) (Lu dkk.)	Anak (n=20) (Xia dkk.)	Dewasa (n=191) (Zhou dkk.)	Dewasa* (n=975) (Guan dkk.)
Terlihat	–	–	–	86,2%
Tidak terlihat	15,8%	–	–	13,8%
<i>Ground-glass opacity</i>	32,7%	60%	71%	56,4%
<i>Local patchy shadowing</i>	18,7%	–	–	41,9%
<i>Bilateral patchy shadowing</i>	12,3%	–	75%	51,8%
Abnormalitas interstitial	1,2%	–	–	4,4%
<i>Fine mesh shadow</i>	–	20%	–	–
Konsolidasi	–	50%	59%	–
Nodul	–	15%	–	–

*Data dapat termasuk 9 pasien berusia 0–14 tahun dari total 975 kasus

Sumber: De Luca CD, Esposito E, Cristiani L, Mancino E, Nenna R, Cortis E, dkk. Covid-19 in children: a brief overview after three months experience. *Paed Respir Rev.* 2020;S1526-0542(20)30086-5. doi: 10.1016/j.prrv.2020.05.006.

Sistem Skoring Diagnostik dan Prognostik COVID-19

Salah satu upaya untuk mengurangi beban fasilitas kesehatan sekaligus menyediakan pelayanan perawatan kesehatan yang optimal bagi pasien, terdapat beberapa studi yang mengajukan sistem skoring, baik skoring diagnostik maupun prognostik. Sistem skoring ini diharapkan dapat digunakan di tempat-tempat kesehatan dengan fasilitas terbatas. Namun, hingga kini sistem-sistem skoring yang diajukan belum ada yang tervalidasi dengan baik, hasil yang dilaporkan sangat rentan dengan bias, dan terbatas untuk pasien dewasa sehingga belum disarankan untuk digunakan. Untuk itu, penelitian lebih lanjut yang bertujuan untuk menghasilkan sistem skoring yang valid dan dapat diaplikasikan dengan baik di populasi anak masih sangat diperlukan.

Daftar Pustaka

- Cai J, Xu J, Lin D, Yang Z, Xu L, Qu Z, dkk. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa198.
- Carlotti APCP, de Carvalho WB, Johnston C, Rodriguez IS, Delgado AF. COVID-19 diagnostic and management protocol for pediatric patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e1894.
- CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children — United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(14):422–426.
- Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman pencegahan dan pengendalian coronavirus disease (COVID-19). Revisi ke-4. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2020.
- De Luca CD, Esposito E, Cristiani L, Mancino E, Nenna R, Cortis E, dkk. Covid-19 in children: a brief overview after three months experience. *Paed Respir Rev*. 2020:S1526-0542(20)30086-5. doi: 10.1016/j.prrv.2020.05.006.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, dkk. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, dkk. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
- Livingston E, Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020;323(14):1335.
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, dkk. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663–5.
- Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatr*. 2020;109(6):1088–95.
- Paret M, Lighter J, Madan RP, Raabe VN, Shust GF, Ratner AJ. SARS-CoV-2 infection (COVID-19) in febrile infants without respiratory distress. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa452.
- Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(6):689–96.
- Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPH). Guidance: Pediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 [Internet]. London: RCPH; 2020 [diunduh 16 Mei 2020]. Tersedia dari: <https://www.rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19>.
- She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *J Med Virol*. 2020;1–8.

- Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, dkk. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. *World J Pediatr.* 2020;1-9.
- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-7.
- Szarpak L, Adam I, Dzieciatkowski T, Nadolny K, Jaguszewski M, Filipiak KJ, dkk. Characteristic of COVID-19 pediatric patients: evidence from systematic review. *Post N Med.* 2020;32(4):128-30.
- The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) – China, 2020. *CCDC Weekly.* 2020;2(8):113-22.
- Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Li L. Clinical outcomes in 55 patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 who were asymptomatic at hospital admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis.* 2020;221(11):1770-4.
- Wynants L, Van Calster B, Bonten MMJ, Collins GS, Debray TPA, De Vos M, dkk. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020;369:m1328.
- Xie Z. Pay attention to SARS-CoV-2 infection in children. *Pediatr Investig.* 2020;4(1):1-4.
- Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(5):1169-74.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, dkk. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: an overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(5):355-68.

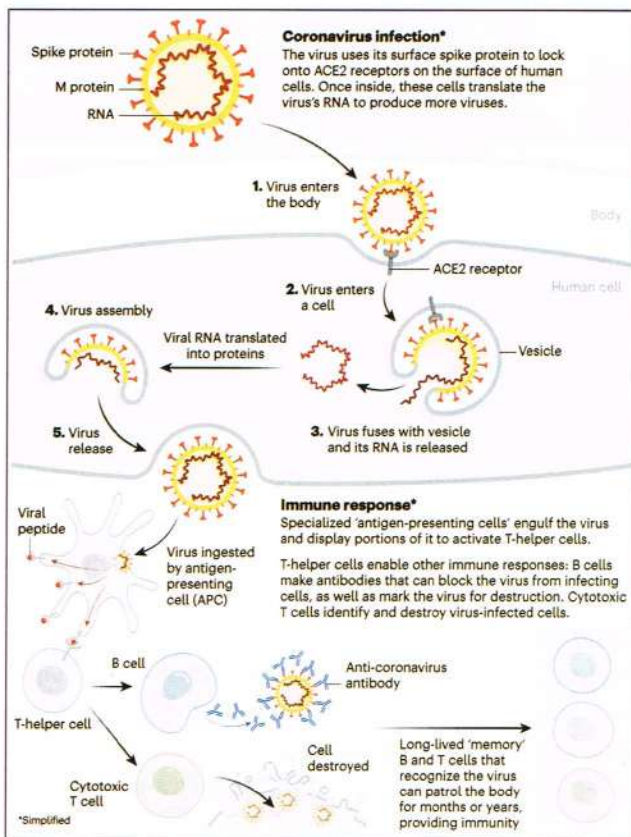
Kandidat Vaksin COVID-19

Edi Hartoyo

Pendahuluan

COVID-19 adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *coronavirus* (SARS-CoV-2) yang pertama kali diidentifikasi di Wuhan, Cina pada Desember 2019 dan menyebar hampir di 190 negara di dunia. Penularan penyakit ini lewat *droplet*, aerosol, dan kontak langsung orang ke orang atau lewat perantara atau benda. Lebih dari 460.000 kasus konfirmasi dan 20.000 angka kematian di dunia. SARS-CoV-2 adalah virus RNA untai positif yang termasuk dalam kelompok *Betacoronavirus*. Genom SARS-CoV-2 memiliki panjang sekitar 29.700 nukleotida dan urutan sekuen 79,5% sama dengan SARS-CoV-2 termasuk ORF *polyprotein* yang mengode 15 atau 16 protein struktural. Ujung 30 genom mengode 4 protein struktural utama, termasuk protein *spike* (S), protein *nucleocapsid* (N), protein *membrane* (M), dan protein *envelope* (E). SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2) pada sel pejamu untuk masuknya virus dan patogenesis sehingga mengakibatkan penyakit pernapasan berat dengan gejala demam, batuk, dan sesak napas, serta beberapa kasus dapat berakibat fatal. Pengembangan cepat vaksin untuk mencegah penyakit *coronavirus 19* (COVID-19) adalah kebutuhan global. Pada Gambar 1 tertera bagaimana virus masuk ke dalam sel sampai terbentuk antibodi spesifik dan sel memori.

Kemampuan virus untuk menghentikan pandemi, infeksi pernapasan akut yang berat berkurang dengan meningkatkan kekebalan komunitas (kelompok) yang lebih tinggi 60%–70%. Oleh karena itu, manfaat pengembangan vaksin yang efektif sangat tinggi, bahkan lebih besar jika dapat digunakan tepat waktu untuk mencegah pandemi berulang. Vaksin virus dapat diklasifikasikan menjadi dua kategori besar. Vaksin berbasis gen memberikan urutan gen yang mengode protein yang diproduksi oleh sel pejamu, yang termasuk *livevirus*, *non-replicating viral vector* vaksin rekombinan, dan vaksin asam nukleat. Vaksin berbasis protein meliputi *inactivated vaccine*, subunit, dan partikel yang semuanya diproduksi secara *in vitro*. *Viral vector* vaksin rekombinan dan vaksin asam nukleat paling cocok untuk kondisi pandemi karena dapat lebih mudah disesuaikan dengan teknologi pembuatan, yaitu rantai pasokan hulu dan proses hilir sama untuk setiap produk. Pada masa pandemi, pembuatan vaksin dibutuhkan kecepatan untuk mencegah penyakitnya tidak meluas sehingga paradigmanya berbeda dengan proses pembuatan vaksin pada masa bukan pandemi (Gambar 2).



Gambar 30 Immunopatogenesis infeksi SARS-CoV-2

Sumber: Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*. 2020; 580(7805):576-7.

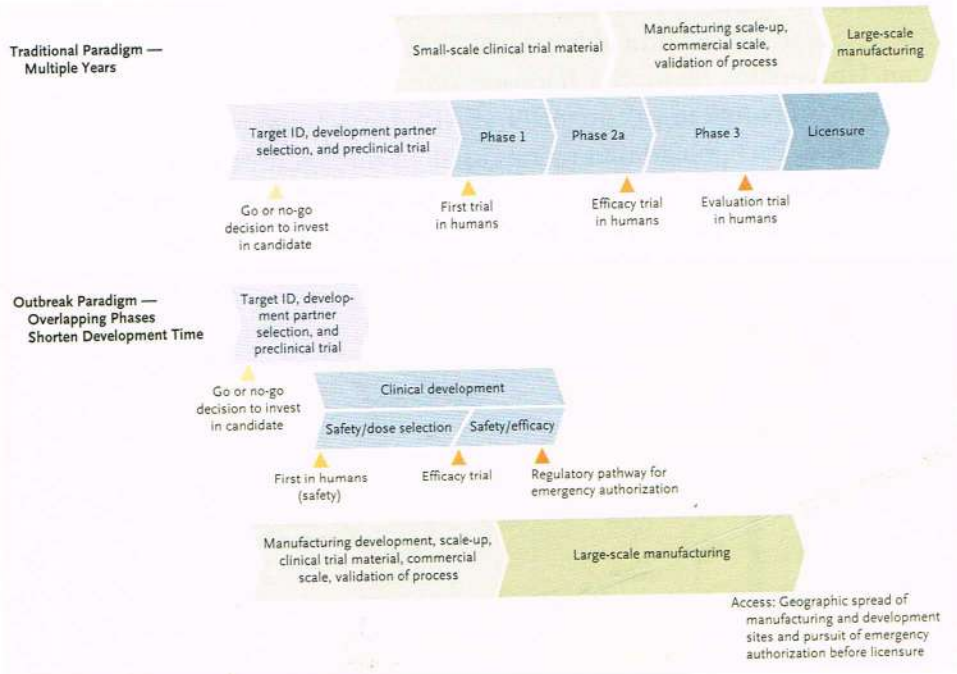
Jenis dan Mekanisme Immunologi Vaksin untuk SARS-CoV-2

Whole-cell killed/live attenuated vaccine

Vaksin mati dari virus SARS-CoV-2 atau dilemahkan mempunyai beberapa komponen antigenik yang dapat merangsang sistem imun sehingga dapat menghasilkan antibodi spesifik, tetapi tidak menyebabkan penyakit. Vaksin jenis ini merupakan vaksin tradisional dengan teknologi yang dipersiapkan dengan matang sehingga vaksin SARS-CoV-2 pertama sudah dalam uji klinis. Saat ini, beberapa lembaga penelitian seperti CDC Wuhan, Universitas Zhejiang, dan Codagenic Inc. bekerja sama dengan Serum Institute of India telah berhasil mengisolasi virus SARS-CoV-2 dan mulai mengembangkan vaksin jenis ini.

DNA

Vaksin jenis ini berasal dari DNA virus SARS-CoV-2 yang diekspresikan dari plasmid sehingga dapat mengode lebih dari satu antigen. Vaksin dari jenis lebih



Gambar 31 Perbedaan paradigma pengembangan vaksin pada saat pandemi

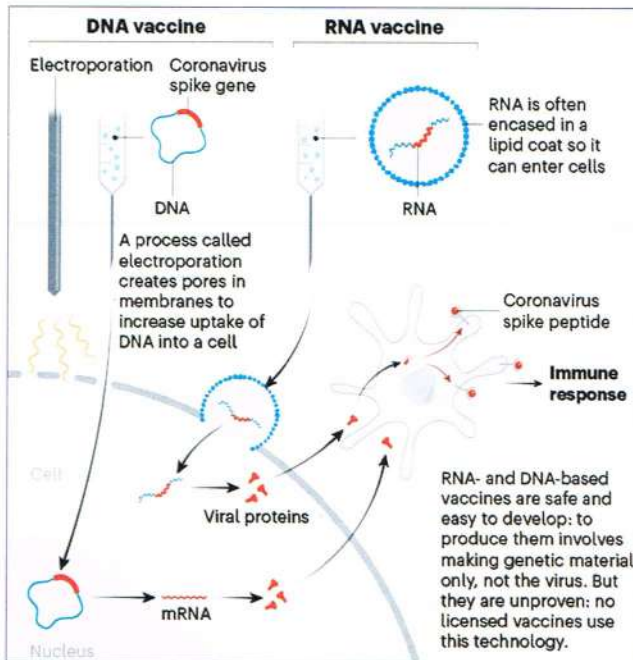
Paradigma pandemi membutuhkan beberapa kegiatan yang harus dilakukan dengan risiko biaya tinggi bagi pengembang dan produsen tanpa mengetahui apakah kandidat vaksin akan aman dan efektif termasuk peningkatan skala produksi hingga skala komersial sebelum terdapat bukti klinis
 Sumber: Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *N Engl J Med.* 2020;382(21):1969–73.

imunogenik, stabil, dan efisiensi daripada vaksin dari mRNA. Vaksin DNA sekarang sedang dalam pengembangan dan sudah dalam tahap uji klinis fase 1.

mRNA

Sama dengan vaksin DNA dengan menggunakan mRNA virus SARS-CoV-2, pengembangan vaksin jenis ini mendapatkan perhatian dalam dua dekade terakhir. Vaksin mRNA merupakan alternatif yang menjanjikan untuk pendekatan vaksin konvensional karena potensinya yang tinggi, siklus produksi yang pendek, manufaktur biaya rendah, dan penyimpanan yang aman. Prosedur pengembangan vaksin mRNA meliputi pemilihan antigen, optimalisasi sekuens, penyaringan nukleotida yang dimodifikasi, optimalisasi sistem pengiriman, evaluasi respons imun, dan uji keamanan. Sampai sekarang belum ada vaksin mRNA yang masuk ke pasaran sehingga diperlukan banyak waktu dalam penetapan standar kualitas dan evaluasi keselamatan. Sejauh ini, vaksin SARS-CoV-2 mRNA (mRNA-1273, *encoding S protein*) yang dikembangkan oleh Moderna, telah memulai eksperimen dan

produksi *batch* klinis. Diharapkan bahwa uji klinis akan dilakukan pada 20–25 sukarelawan sehat pada akhir April 2020. Universitas Fudan bekerja sama dengan Universitas Shanghai Jiaotong dan Perusahaan Biofarmasi Bluebird untuk mengembangkan vaksin mRNA SARS-CoV-2 menggunakan dua strategi yang berbeda. Pertama adalah menggunakan mRNA untuk mengekspresikan protein SARS-CoV-2 S dan domain RBD, serta efektivitas vaksin ini sekarang sedang dievaluasi pada tikus. Strategi kedua adalah penggunaan mRNA untuk mengekspresikan partikel seperti virus *in vivo*.



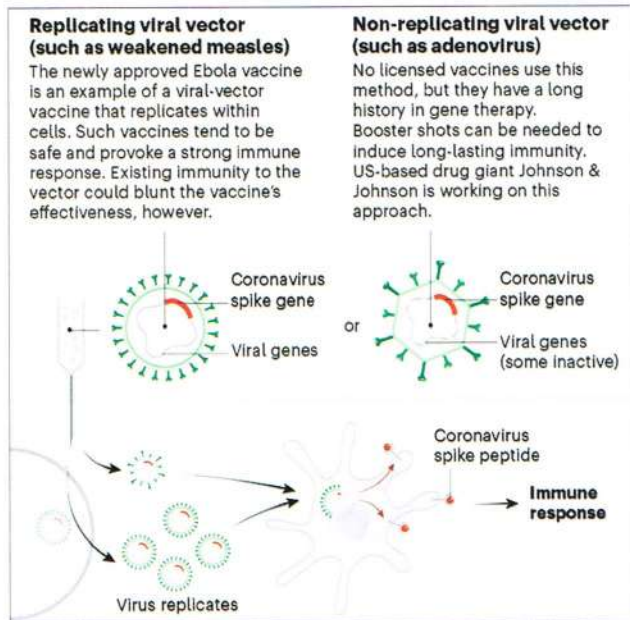
Gambar 32 Mekanisme kerja vaksin DNA dan RNA

Sumber: Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*. 2020; 580(7805):576–7.

Non-replicating viral vector

Vaksin ini menggunakan vektor virus seperti *adenovirus* untuk mengekspresikan protein dari SARS-CoV-2 dan protein ini akan merangsang sistem imun sehingga menghasilkan respons terhadap virus SARS-CoV-2. Vaksin vektor adalah virus hidup (vektor) yang mengekspresikan antigen heterolog. Vaksin jenis ini menggabungkan imunogenisitas dari vaksin yang hidup dilemahkan dan vaksin subunit, serta telah digunakan untuk menginduksi imunitas seluler *in vivo*. Penelitian vaksin SARS-CoV-2 jenis ini telah dilakukan oleh lembaga-

lembaga berikut. Gre ex Inc. yang berbasis di Houston telah menyelesaikan jenis vaksin vektor *adenovirus* SARS-CoV-2 dan telah melakukan pengujian terhadap hewan. Sedangkan di Cina, vaksin jenis ini (rekombinan *adenovirus* tipe-5 vektor) sedang dilakukan uji coba pada manusia.

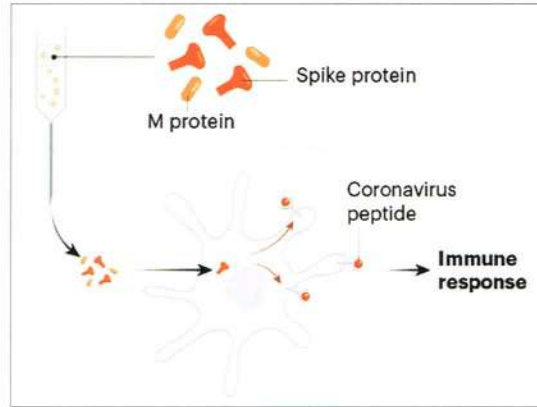


Gambar 33 Mekanisme kerja beberapa vaksin dari *non-replicating vector virus*

Sumber: Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Nature. 2020; 580(7805):576–7.

Protein subunit

Vaksin subunit mencakup satu atau lebih antigen dengan imunogenisitas kuat yang mampu menstimulasi sistem imun pejamu secara efisien. Secara umum jenis vaksin ini lebih aman dan lebih mudah untuk diproduksi, tetapi sering kali membutuhkan penambahan bahan pembantu (*adjuvant*) untuk memperoleh respons imun protektif yang kuat. Sejauh ini, beberapa lembaga telah memprakarsai program vaksin subunit SARS-CoV-2 dan hampir semua menggunakan protein antigen. Pengembangan vaksin subunit berdasarkan teknologi molekuler dengan protein subunit *spike* (S) trimerik virus SARS-CoV-2. Kandidat vaksin subunit protein S trimerik diproduksi melalui sistem ekspresi sel mamalia dengan teknologi nanopartikel dan sekarang sedang menilai efisiensi dengan model hewan untuk mengidentifikasi kandidat vaksin yang baik untuk pengujian kemanusiaan. Beberapa jenis vaksin dan mekanisme kerjanya tertera pada Gambar 5.

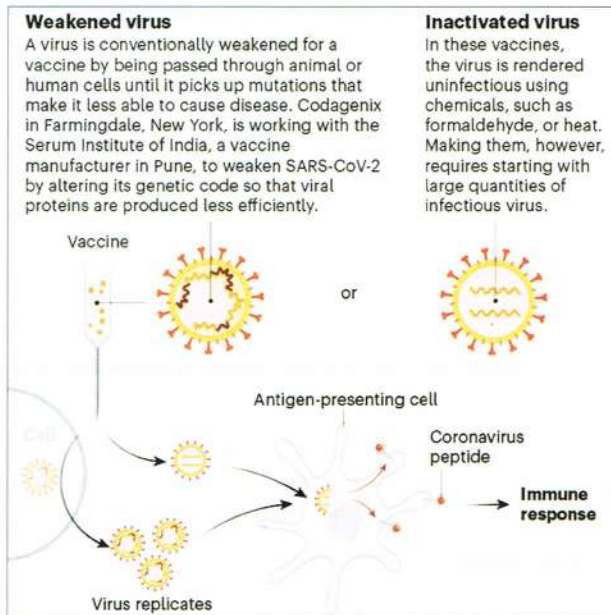


Gambar 34 Mekanisme kerja vaksin subunit

Sumber: Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Nature. 2020; 580(7805):576–7.

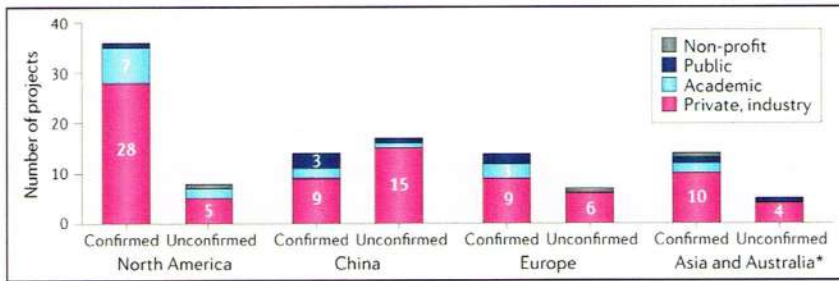
Inactivated virus

Vaksin ini terdiri atas protein atau komponen lain dari virus yang dapat merangsang respons imun. Untuk memperkuat respons imun, biasanya ditambahkan *adjuvant*. Vaksin jenis ini dibuat dari virus yang dilemahkan dengan zat kimia (*formaldehyde*) sehingga tidak akan menyebabkan penyakit. Vaksin jenis ini telah dilakukan uji coba fase 2 di Cina.



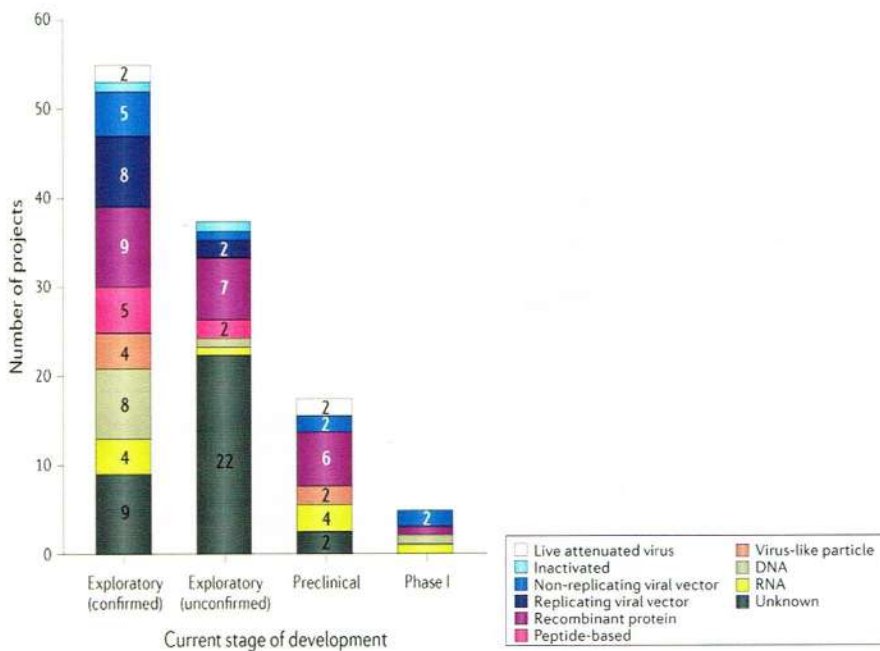
Gambar 35 Mekanisme kerja vaksin berasal dari virus dilemahkan dan inaktivasi

Sumber: Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Nature. 2020; 580(7805):576–7.



Gambar 36 Mekanisme kerja vaksin berasal dari virus dilemahkan dan inaktivasi
*Di luar Cina

Sumber: Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, dkk. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(5):305–6.



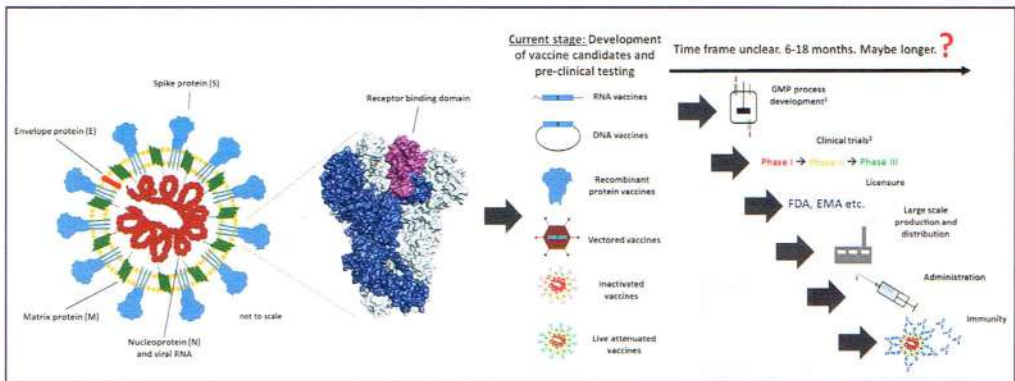
Gambar 37 Kandidat perkembangan vaksin COVID-19 berdasarkan zat aktif dan teknologinya

Sumber: Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, dkk. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(5):305–6.

Tahapan Pengembangan Kandidat Vaksin COVID-19

Sejak April 2020 penelitian global vaksin COVID-19 mencakup 115 kandidat vaksin terdapat 78 di antaranya dikonfirmasi aktif dan 37 tidak dikonfirmasi (pengembangan tidak dapat dimonitor perkembangannya). Dari 78 proyek aktif yang dikonfirmasi, 73 di antaranya saat ini pada tahap eksplorasi atau uji praklinis.

WHO menyebutkan bahwa lebih dari 70 kandidat vaksin untuk SARS-CoV-2 telah dalam pengembangan, ada banyak tantangan ilmiah dan teknis dalam pengembangan vaksin untuk mencapai vaksin yang aman dan efektif termasuk kebutuhan waktu dan investasi sumber daya. Hanya tiga minggu sejak deklarasi pandemi dan lebih dari 50 perusahaan, universitas, dan lembaga penelitian global bergabung dalam upaya kolaborasi belum pernah terjadi sebelumnya untuk mengembangkan vaksin dalam menghadapi pandemi COVID-19. Vaksin yang disetujui untuk digunakan pada manusia diharapkan akan tersedia dalam jangka waktu 12 hingga 18 bulan. Beberapa kandidat vaksin tersebut tertera pada Gambar 9.



Gambar 38 Perbedaan paradigma pengembangan vaksin pada saat pandemi

Struktur partikel virus korona digambarkan di sebelah kiri, dengan protein virus yang berbeda. Protein S adalah target utama untuk pengembangan vaksin. Struktur SARS-CoV-1 trimerik (PDB: 5XL3). Satu *trimer* ditampilkan dalam warna biru gelap sebagai tempat pengikatan reseptor utama target antibodi dengan warna ungu. Dua *trimer* lainnya ditampilkan dengan warna biru muda. Calon vaksin SARS-CoV-2 berdasarkan beda jenis vaksin telah dikembangkan, dan untuk beberapa di antaranya, percobaan praklinis telah dimulai. Untuk satu kandidat berbasis mRNA, percobaan klinis baru-baru ini mulai mendaftarkan sukarelawan segera (ClinicalTrials.gov: NCT04283461). Namun, banyak langkah tambahan yang diperlukan sebelum vaksin ini dapat digunakan di populasi
 Sumber: Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity*. 2020;52(4): 583–9.

Profil pengembang vaksin aktif 56 (72%) sedang dikembangkan oleh swasta/industri pengembang dan sisanya 22 (28%) dikembangkan oleh sektor akademik dan publik serta organisasi nirlaba lainnya. Meskipun banyak perusahaan pengembang vaksin multinasional (seperti Janssen, Sanofi, Pfizer, dan GlaxoSmithKline) telah ikut dalam pengembangan vaksin COVID-19, tetapi koordinasi sangat penting untuk memastikan kemampuan pasokan dan kapasitas untuk memenuhi permintaan. Beberapa kandidat vaksin sudah mulai masuk di dalam uji klinik fase 1. Sedangkan beberapa jenis vaksin COVID-19 masih dalam uji preklinik seperti daftar yang dikeluarkan dari WHO.

Tabel 18 Kandidat pengembangan vaksin SARS-CoV-2

Platform	Target	Vaksinasi manusia berlisensi yang ada menggunakan platform yang sama	Kelebihan	Kekurangan
Vaksin RNA	S Protein	Tidak	Tidak ada virus menular yang perlu ditangani, vaksin biasanya imunogenik, reproduksi cepat dapat terjadi	Masalah keamanan dengan reaktogenik telah dilaporkan
Vaksin DNA	S Protein	Tidak	Tidak ada infeksi virus yang perlu ditangani, mudah didapat, biaya produksi rendah, stabil pada suhu tinggi, telah di uji pada manusia untuk SARS-CoV-1, reproduksi cepat dapat terjadi	Vaksin memerlukan alat spesifik untuk mencapai imunogenitas yang baik
Vaksin Recombinant Protein	S Protein	Ya untuk Baculovirus (Influenza, HPV) dan Yeast Expression	Tidak ada infeksi virus yang perlu ditangani, tambahan dapat digunakan untuk meningkatkan imunogenisitas	Produksi secara global masih terbatas. Keutuhan antigen dan/atau epitope perlu di konfirmasi. Hasil harus cukup tinggi
Viral vector-based Vaccines	S Protein	Ya untuk VSV(Ervebo), tetapi tidak untuk vaksin dengan vektor virus	Tidak ada infeksi virus yang perlu ditangani, data preklinis dan klinis yang baik pada banyak kasus infeksi virus termasuk MERS-CoV	Imunitas vektor dapat memiliki efektifitas hasil yang negative (bergantung pada vektor terpilih)
Live Attenuated vaccines	Whole Virion	Tidak	Proses langsung digunakan untuk beberapa vaksin pada manusia yang berlisensi, infrastruktur yang ada dapat digunakan	Menciptakan kolonisasi infeksi pada benih vaksin virus Corona yang telah dilemahkan memerlukan waktu karena ukuran genom yang besar
Inactivated vaccines	Whole Virion	Tidak	Proses langsung digunakan untuk beberapa vaksin pada manusia yang berlisensi, infrastruktur yang ada dapat digunakan, telah di ujikan pada manusia untuk SARS-CoV-1, tambahan dapat digunakan untuk meningkatkan imunogenitas	Infeksi virus dalam jumlah besar perlu ditangani (dapat dikurangi dengan menggunakan benih virus yang dilemahkan). Keutuhan antigen dan/atau epitope perlu di konfirmasi.

Sumber: Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity*. 2020;52(4):583–9.

Tabel 19 Fase klinik kandidat vaksin COVID-19

Kandidat	Karakteristik Vaksin	Pengembang Utama	Status
mRNA-1273	LNP- Enkapsulasi mRNA vaksin encoding protein S	Moderna	Fase I (NCT04283461)
Ad5-nCoV	Vektor adenovirus tipe 5 yang mengekspresi protein S	CanSino Biologicals	Fase I (NCT04313127)
INO-4800	Plasmid DNA encoding protein S dibawa dengan proses elektroporasi	Inovio Pharmaceuticals	Fase I (NCT04336410)
LV-SMENP-DC	Modifikasi DCs dengan vektor lentivirus mengekspresikan minigene sintetik berdasarkan domain dari protein virus yang terseleksi; diberikan dengan antigen-spesifik CTLs	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Fase I (NCT04276896)
Patogen Spesifik aAPC	Modifikasi aAPCs dengan vektor lentivirus mengekspresikan minigene sintetik berdasarkan domain dari protein yang terseleksi	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Fase I (NCT04299724)

aAPC, artificial antigen-presenting cell; CTL, cytotoxic T lymphocyte; DC, dendritic cell; LNP, Lipid nanoparticle; S protein, SARS CoV-2 spike protein. Sumber: ClinicalTrials.gov website; WHO.

Sumber: Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, dkk. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(5):305–6.

Kesimpulan

COVID-19 pertama kali muncul di Wuhan, Cina pada bulan Desember 2019, kemudian menyebar ke seluruh dunia dan menyebabkan pandemi. Penyakit meluas hampir 190 negara terkena dengan lebih dari 460.000 kasus konfirmasi

dan lebih dari 20.000 orang meninggal. Pencegahan paling efektif, yaitu dengan vaksinasi. Sampai sekarang vaksin COVID-19 masih dalam pengembangan. Saat ini, lebih dari 54 kandidat vaksin untuk vaksin COVID-19, 51 kandidat dalam fase praklinis dan tiga telah memulai uji klinis fase 1 pada manusia. Vaksin merupakan sarana yang efektif untuk mencegah dan mengontrol beberapa penyakit infeksi termasuk untuk SARS-CoV-2. Vaksin dapat merangsang sistem kekebalan tubuh dan merupakan cara yang efektif untuk pencegahan dan pengobatan penyakit. Pada saat wabah COVID-19 yang khusus ini, vaksin untuk COVID-19 sangat dibutuhkan untuk menyelamatkan puluhan ribu jiwa manusia. Informasi tentang klasifikasi, generasi, dan aplikasi vaksin dari beberapa negara dan perusahaan sedang melakukan penelitian, evolusi, efikasi, dan *clinical trials* vaksin untuk SARS-CoV-2. Beberapa kandidat vaksin seperti *whole cell*, *live attenuated*, DNA, RNA, protein subunit, *inactivated*, dan partikel virus telah dilakukan uji klinis baik fase 1 atau fase 2.

Daftar Pustaka

- Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Smith E, dkk. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio*. 2018;9(2):e00221-18.
- Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, Garron T, Narayanan K, Peng BH, dkk. Immunization with inactivated Middle East respiratory syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(9):2351-6.
- Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity*. 2020;52(4):583-9.
- Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature*. 2020;580(7805):576-7.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, dkk. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11.
- Jahanafrooz Z, Baradaran B, Mosafer J, Hashemzaei M, Rezaei T, Mokhtarzadeh A, dkk. Comparison of DNA and mRNA vaccines against cancer. *Drug Discov Today*. 2020;25(3):552-60.
- Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 vaccines at pandemic speed. *N Engl J Med*. 2020;382(21):1969-73.
- Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(4):261-79.
- Phan T. Novel coronavirus: from discovery to clinical diagnostics. *Infect Genet Evol*. 2020;79:104211.
- Takashima Y, Osaki M, Ishimaru Y, Yamaguchi H, Harada A. Artificial molecular clamp: a novel device for synthetic polymerases. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2011;50(33):7524-8.
- Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, dkk. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(5):305-6.
- Zhang J, Zeng H, Gu J, Li H, Zheng L, Zou Q. Progress and prospects on vaccine development against SARS-CoV-2. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2):E153.
- Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, dkk. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)31208-3.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, dkk. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.