

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada Desember di Tahun 2019, terdapat sebuah kemunculan Virus RNA yang berjenis 'zoonosis' baru muncul pertama kali di Kota Wuhan, China. Dalam waktu yang singkat, virus ini secara cepat menyebar hingga ke seluruh dunia dan ditetapkan sebagai pandemi global oleh dunia. Virus tersebut adalah *SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)*.¹

Virus *SARS-CoV-2* adalah virus RNA untai tunggal yang berselubung positif dan merupakan bagian baru dari genus Betacoronavirus. Pada virus ini sendiri terdapat protein yang dapat mengubah Angiotensin enzim 2 (ACE2) menjadi protein yang berfungsi sebagai satu-satunya reseptor yang dapat menyerang sel dan menyebabkan infeksi pada manusia.²

Infeksi yang dapat dihasilkan oleh virus ini adalah COVID-19 (Coronavirus Disease-19) melalui penyebaran droplet dengan transmisi dari manusia ke manusia. Berdasarkan data yang ditemukan pada tanggal 30 Mei 2020, didapati kasus sebanyak 5.701.337 pasien terkonfirmasi sebagai kasus COVID-19 dengan diantaranya 357.688 ditemukan pasien meninggal.³

Penyebaran virus *SARS-CoV-2* yang telah menyebar hingga ke wilayah Asia Tenggara, tepatnya di Indonesia hingga 20 Agustus 2020 telah terkonfirmasi 147.211 terkonfirmasi dengan 40.119 dalam masa perawatan dan 100.674 yang telah sembuh dan angka kematian 6,418 kematian.⁴

Dengan banyaknya replikasi virus *SARS-CoV*, COVID-19 yang disebabkan oleh *SARS-CoV-2* dapat menimbulkan gejala-gejala seperti demam (83%-93%), batuk (50%-82%), kelelahan (25%-44%), sesak nafas(19%-55%), dan kelemahan otot (11%-44%). Pada beberapa kasus, pasien akan mengalami gejala lainnya seperti produksi sputum berlebih, muntah, diare, dan anosmia beberapa hari sebelum terjadinya demam. Pada kondisi tertentu, sangat penting untuk mengenali gejala awal infeksi, gejala ringan atau bahkan tidak menunjukkan gejala. Dengan banyaknya gejala yang ditimbulkan oleh COVID-19, tidak hanya menyerang organ pernafasan, tetapi juga dapat

menyebabkan manifestasi ekstrapulmoner, seperti gangguan pada tromboemboli, cedera jantung dan aritmia, sindrom koroner akut, cedera ginjal akut, gejala gastrointestinal, gangguan fungsi hati, hiperglikemia dan ketosis diabetik, defisit neurologis hingga sampai manifestasi klinis dermatologis.⁵

Manifestasi klinis pada kulit dapat mencapai 20,4% dari pasien COVID-19 yang juga mengalami gejala kulit selain dari gejala gangguan pencernaan, batuk, dyspnea, dan demam. Salah satu gejala manifestasi dermatologis COVID-19 adalah muncul pruritus dan ruam di hari ke-3 setelah terinfeksi dan dapat sembuh pada hari ke-8 setelah terinfeksi. Penelitian yang dilakukan pada 375 pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 di Spanyol, menunjukkan gejala pada dermatologis selain ruam dan pruritus. Manifestasi dermatologis tersebut adalah erupsi makulopapular; erupsi vesicular; lesi pseudo-chilblain; livedo atau necrosis dan lesi urtikari. Galvan casas et al mengatakan, bahwa dalam perbedaan gejala pada presentasi kulit bergantung pada faktor-faktor yang berkontribusi pada inang dalam *SARS-CoV-2*. Sebuah studi juga ditemukan bahwa sebanyak 7% pasien yang positif COVID-19, dijumpai bahwa manifestasi kulit didapati ruam kemerahan dan difus urtikaria.^{6,7}

Manifestasi dermatologis umumnya dijumpai pada usia 16 tahun hingga 92 tahun. Umumnya lesi pseudo-chilblain, dijumpai dengan karakteristik usia pasien dengan kisaran 40 tahun. Sedangkan lesi vesicular sering dijumpai di usia yang lebih tua, dengan kisaran umur 70 Tahun (Lansia). Studi yang dilakukan pada 119 kasus anak-anak yang positif COVID-19 hanya dijumpai 0,025% dari 2445 pasien COVID-19 yang mengalami manifestasi klinis dermatologis. Berdasarkan prevalensi jenis kelamin, ditemukan bahwa manifestasi dermatologis lebih sering terjadi pada perempuan dibanding laki-laki. Penderita COVID-19 dengan kasus ibu hamil sendiri masih jarang ditemui. Pasien COVID-19 sendiri umumnya akan mengalami manifestasi klinis dermatologis pada saat setelah terinfeksi COVID-19 atau dapat berlangsung saat terkena COVID-19 (34,5%).^{8,9}

Pada penelitian yang dilakukan oleh Giovanni Gennese ditemukan bahwa manifestasi dermatologis COVID-19 dapat menimbulkan ruam yang

dikelompokkan menjadi urtikaria, ruam makulopapular, lesi pseudo-chilblain, ruam livedo retikularis, dan ruam purpura vaskulistik. Dengan karakteristik lesi kulit yang paling sering terjadi adalah ruam makulopapular (37,3%); diikuti dengan lesi berupa chilblain (18,4%); dan lesi kulit semacam urtikaria (15%).¹ Laporan penelitian Parnian Jamshidi menunjukkan bahwa lesi chilblain dan lesi vaskular merupakan akhir dari sebuah spektrum, dimana dari lesi chilblain menuju lesi vaskular tingkat keparahan penyakit meningkat. Karena itu pada lesi vaskular perlu dipertimbangkan sebagai prioritas tinggi untuk pelayanan medis lebih lanjut.⁹

COVID-19 memiliki manifestasi dermatologis yang sangat beragam, diperlukan pemahaman yang lebih jauh untuk dapat mengenali hubungan bagaimana hal tersebut dapat terjadi, dengan tingkat keparahan dan cara mendiagnosis manifestasi dermatologis yang terjadi akibat COVID-19.¹⁰

Di seluruh Indonesia terdapat beberapa Rumah Sakit yang ditetapkan sebagai pusat penanganan pasien COVID-19. Di kota Medan, salah satu Rumah Sakit yang menangani pasien COVID-19 adalah RSUD Dr. Pirngadi. Berdasarkan survey penelitian yang dilakukan di RSUD Dr. Pirngadi Medan di dapati jumlah data penderita pasien COVID-19 yang menjalani perawatan pada periode tahun 2021 sebanyak 1218 pasien.

Berdasarkan uraian di atas, peneliti tertarik untuk meneliti bagaimana hubungan manifestasi klinis dermatologis dengan tingkat keparahan pada pasien COVID-19 dengan secara jelas dan terperinci.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan antara manifestasi dermatologis dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19?

1.3 Hipotesa Penelitian

Terdapat hubungan antara manifestasi dermatologis dengan tingkat keparahan pada pasien COVID-19

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Untuk dapat mengetahui manifestasi klinis dermatologis dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui gambaran manifestasi dermatologis pada pasien COVID-19 di RSUD. Dr. Pirngadi
2. Mengetahui gambaran tingkat keparahan pada pasien COVID-19 di RSUD Dr. Pirngadi

1.5 Manfaat penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk :

1.5.1 Peneliti

- a. Untuk menambah pengetahuan terhadap hubungan manifestasi klinis dermatologis dengan tingkat keparahan penyakit pada pasien COVID-19
- b. Dapat menambah pengalaman peneliti dalam melakukan penelitian
- c. Untuk menambah wawasan bagi peneliti yang akan melanjutkan penelitian ini

1.5.2 Institusi Pendidikan

Dapat dijadikan sebagai referensi untuk dilakukan penelitian selanjutnya

1.5.3 Masyarakat

Dapat dijadikan informasi, referensi dan wawasan manifestasi klinis dermatologis dan tingkat keparahan pada pasien COVID-19

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi COVID-19

Coronavirus Disease (COVID-19) atau penyakit Coronavirus 2019 adalah penyakit virus yang disebabkan oleh virus *SARS-CoV-2* atau disebut dengan Severe Acute Respiratory Syndrome Corona-2.¹¹

Kata Corona sendiri berasal dari bahasa latin “Corona” yang artinya mahkota. Hal itu dikarenakan tepi struktur virus ini menyerupai seperti matahari dibawah proyeksi mikroskop elektron dengan tampilan yang unik.¹²

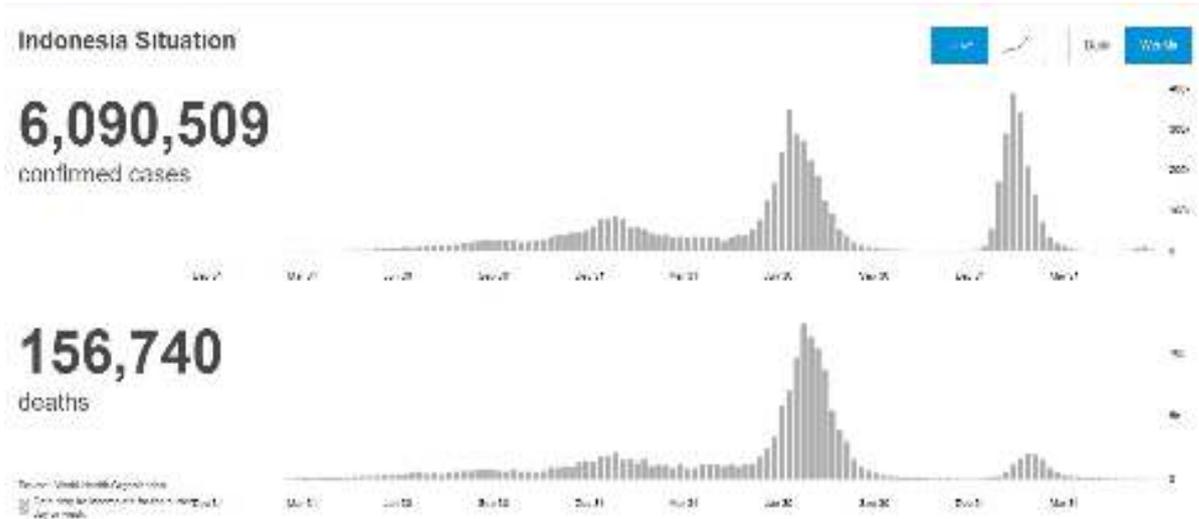
Pada 11 Februari 2020, Komite Internasional untuk taksonomi virus mengganti akronim nama virus yang semula 2019-nCoV menjadi COVID-19 dikarenakan untuk menghindari stigmatisasi asal virus dalam hal populasi, geografi, atau asosiasi hewan. Virus ini pertama kali merebak pada kota Wuhan, Provinsi Hubei, Tiongkok.¹³

2.2 Epidemiologi

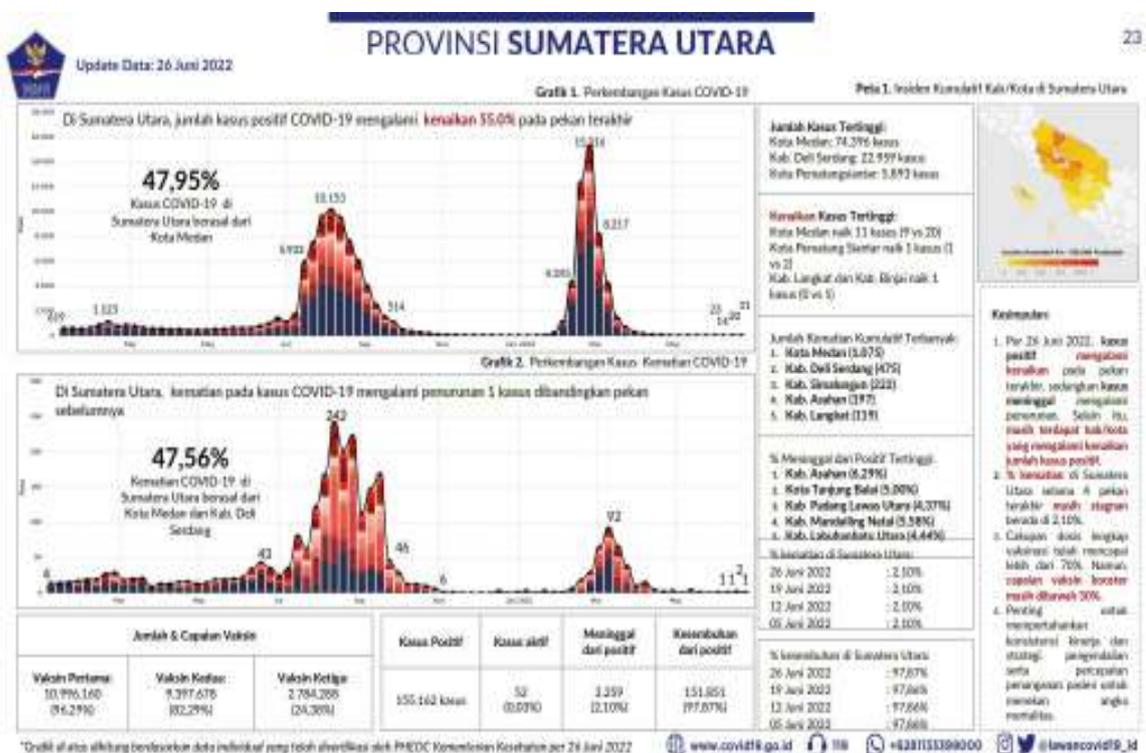
Pada Tanggal 1 Juli 2022, *WHO* mengkonfirmasi dan telah mencatat saat ini kasus COVID-19 telah mencapai 545.226.550 kasus yang terkonfirmasi dengan angka kematian mencapai 6.334.728. Dengan presentase hasil dari laporan mingguan yang dilaporkan *WHO*, terdapat 6 wilayah pada dunia yang pertama wilayah Eropa, sebagai daerah yang menduduki urutan pertama, terkonfirmasi sejumlah 228.332.452 juta kasus. Diikuti urutan kedua setelah Eropa, wilayah Amerika terkonfirmasi sejumlah 162.968.878 juta kasus; Pada wilayah Pasifik Barat yang menduduki urutan ketiga didapati sebanyak 64.227.257 juta kasus. Pada wilayah Timur-Selatan Asia, terkonfirmasi sebanyak 58.582.430 juta kasus. Diikuti dengan wilayah Timur Mediteran dan Afrika didapati sebanyak 22.000.118 juta kasus dengan 9.121.651 juta kasus¹⁴

Di Indonesia sendiri, terhitung sejak 3 Januari 2020 hingga 1 Juli 2022 terdapat 6.090.509 Juta kasus dengan diikuti angka kematian sebanyak 156.740 ribu kasus kematian. Di Sumatera Utara, Pada tanggal 26 juni 2022, terkonfirmasi sebanyak 155.162 ribu kasus dengan diikuti angka kematian

sebanyak 3.529 kasus dengan diperoleh pula angka kasus aktif hingga 26 juni didapati sebanyak 52 kasus pada Kota Medan, Kota Pematang Siantar dan Kabupaten Langkat dan Kabupaten Binjai.^{15,16}



Gambar 2.1 Prevalensi Kasus COVID-19 di Indonesia¹⁵



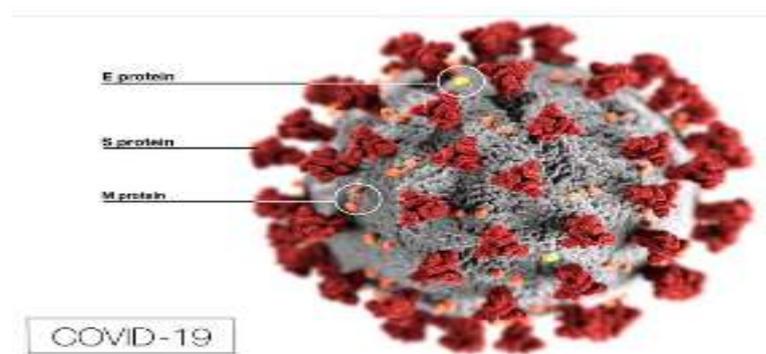
Gambar 2.2 Prevalensi kasus COVID-19 di Sumatera Utara¹⁶

2.3 Etiologi

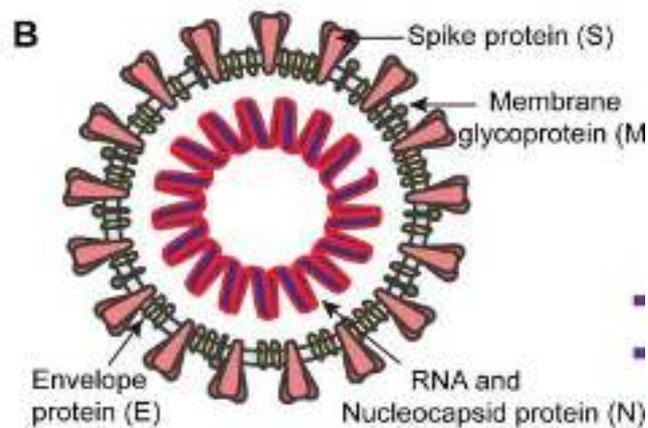
2.3.1 Struktur dan Komposisi

Morfologi dari *Coronavirus disease* (COVID-19) yang disebabkan SARS-CoV-2 berasal dari keluarga *Coronaviridae*. *Coronavirus* memiliki bentuk yang tidak tersegmentasi dan terbungkus dari *RNA* untai tunggal (*ssRNA*) dengan panjang antara 26-32 kb. Struktur dari *Coronavirus* terdiri dari *RNA polymerase kompleks (RdRp)* yang dapat mereplikasi genom dan transkripsi gen mereka. Di bawah Mikroskop elektron, partikel *SARS-CoV-2* diwarnai negatif dengan bentuknya bulat dengan diameter berkisar antara 60-140 nm dan dengan bentuk permukaannya terdapat semacam paku berukuran 9-12 nm yang membuat virus ini memiliki korona seperti matahari.¹⁷

RNA polimerase pada virus ini menghasilkan *RNA* kompleks berupa enzim *helicase* dan *exonuclease*. Kedua enzim ini berperan penting dalam untuk replikasi *RNA* virus. Pada virus ini juga memiliki genom yang menghasilkan *2-protease sistein* yang bertanggung jawab untuk pengikatan reseptor sel inang virus, perakitan *virion*, morfogenesis, dan pelepasan virus partikel dari sel inang.¹⁸



Gambar 2.3 Gambar struktur protein pada COVID-19¹⁸



Gambar 2.4 Gambar struktur protein dan RNA COVID-19¹⁷

2.3.2 Klasifikasi

Virus *corona* merupakan golongan subfamily *Orthocoronavirinae* yang berasal dari jenis *Coronaviridae* (ordo : *Nidovriales*) yang memiliki 4 klasifikasi kategori pembagian virus corona : *Alphacoronavirus* (alphaCoV); *Betacoronavirus* (betaCoV); *Deltacoronavirus* (deltaCoV) ; dan *Gammacoronavirus* (gammaCoV). Pada *alphaCoV* dan *betaCoV* berasal dari kelelawar. Pada *deltaCoV* dan *GammaCoV* berasal dari spesies burung. Adapun gejala yang dapat ditimbulkan dari jenis-jenis virus *corona* ini dapat menyebabkan penyakit pernafasan, usus, hati, dan saraf pada spesies hewan yang berbeda, seperti unta, sapi, kucing dan kelelawar. Virus ini sendiri dapat melewati batasan *species* dan hingga kini masih belum dapat dijelaskan. virus ini dapat menginfeksi manusia dan bisa menyebabkan flu biasa hingga dapat berakibatkan fatal.

Hingga kini, Terdapat 2 jenis virus *corona* pada manusia. Pertama, jenis yang paling umum dikenal yaitu : *HCoV-OC43*, dan *HCoV-KHUI* (jenis betaCoV) dan *HCoV-NL63* (jenis AlphaCoV). Kedua jenis virus ini dapat menimbulkan flu biasa dan infeksi saluran pernafasan atas.. Lalu jenis Virus *corona* lainnya yang berasal dari *betaCoV* yaitu : *SARS-CoV* (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) dan *MERS-CoV* (*Middle East Respiratory Syndrome*). Hingga kini varian terbaru dari virus *corona* yang terbaru adalah *SARS-CoV-2*.

Hingga saat ini asal-usul *SARS-CoV* belum sepenuhnya diketahui. Namun, WHO melaporkan bahwa berdasarkan kejadian pada awal Desember 2019, virus ini berasal dari penularan pada hewan, hospes perantara, dan pada manusia. Adapun jenis-jenis dari *SARS-CoV-2* ini terbagi atas 2 yaitu : varian yang utama dan varian yang lainnya, pada varian yang utama dimana varian yang hingga kini merebak, yaitu : *Alpha, Beta, Gamma, Delta, Omicron*. adapun pada varian lainnya yaitu : *Epsilon, Zeta, Eta, Theta, Iota, Kappa, Lambda, Mu*.¹⁹

2.4 Faktor Resiko

Terdapat beberapa faktor resiko dapat terjadi apabila seseorang terkena COVID-19 yang berhubungan dengan infektivitas dan tingkat keparahan, yaitu berdasarkan :

a) Usia Lanjut

SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) yang menyebabkan COVID-19 (Coronavirus disease) dapat menginfeksi pada semua kalangan usia. Akan tetapi, mortalitas pasien COVID-19 dengan usia lanjut akan meningkatkan resiko kematian yang lebih tinggi dibanding dengan rentang usia yang lebih muda.^{20,21}

b) Jenis Kelamin

Prevalensi jenis kelamin yang dijumpai pada kasus COVID-19 didapati bahwa jenis kelamin pria lebih rentan terkena COVID-19 dibanding dengan wanita.²² Hal itu terjadi pada wanita yang memiliki satu protein. Kemudian protein ini akan menghasilkan sebuah protein yang disebut *A disintegrin* dan *metalloprotease 17 (ADAM17)* yang dibentuk oleh paru-paru dan hati. Kedua protein ini terlibat dalam proses melepaskan *ACE2*. Dengan meningkatkan *ADAM17* menaikkan jumlah *shedding* sehingga dapat dijumpai *ACE2* yang larut. Cara ini merupakan salah satu bentuk kinerja protein dalam menghalangi masuknya *SARS-CoV-2* ke dalam sel. Pada wanita pula dapat dijumpai Estradiol dalam konsentrasi tinggi, hal

ini dapat pula meningkatkan ekspresi dan aktivitas *ADAM17*, sehingga pada akhirnya meningkatkan kelarutan *ACE2* pada wanita dan dapat menjadi salah satu penyebab prevalensi COVID-19 pada wanita lebih rendah dibandingkan dengan pria.²³

c) Hipertensi, Penyakit Kardiovaskular & Koagulopati

Perilaku gaya hidup yang tidak sehat, pola makan yang tidak terkontrol dan stress dapat memicu hipertensi. Pada pasien COVID-19 yang memiliki riwayat hipertensi, didapati dari sebuah penelitian yang dilakukan dijumpai morbiditas angka kematian yang tinggi.²⁴ Hal ini disebabkan oleh *SARS-CoV-2* yang menyebabkan COVID-19 dapat memasuki sel melalui reseptor *ACE-2* yang terdapat sistem renin *Angiotensin-Aldosteron (AAC)*. Sehingga dapat menghambat kinerja obat *Losartan* pada pasien hipertensi. Dengan tingginya angka tekanan darah tinggi maka akan meningkatkan resiko COVID-19 dengan mempengaruhi kerja paru-paru dan oksigen.²⁵ Pada penyakit kardiovaskular lebih rentan terhadap COVID-19. Hal ini terkait dengan disebabkan COVID-19 yang masuk melalui *ACE-2* dalam sel kardiovaskular, merangsang infiltrasi sel inflamasi *mononuklear* ke dalam jaringan jantung sehingga dapat merusak dan memperburuk perjalanan penyakit.²⁶ Peningkatan *angiotensin II* dan *IL-6* yang disebabkan oleh *SARS-CoV-2* dapat pula mengaktivasi koagulasi serta koagulopati yang berasal dari aktivitas endotel dan hiperinflamasi.²⁷

d) Diabetes

Setiap tahunnya di dunia, penyakit diabetes meningkat setiap harinya. diabetes merupakan penyakit metabolik yang paling umum di dunia. Penyakit ini dapat melemahkan kekebalan sistem tubuh.²⁸ Pada pasien diabetes yang menderita COVID-19 dijumpai pada sebuah penelitian yang dilakukan, ditemukan bahwa pasien diabetes yang menderita COVID-19 sangat berisiko. Hal ini disebabkan oleh kekebalan bawaan

terganggu sehingga menyebabkan pada pasien diabetes yang menderita COVID-19 kurang responsif terhadap pengobatan yang diberikan serta memiliki risiko angka kematian yang sangat tinggi.^{24,21}

e) Difungsi Liver

Pada beberapa Penelitian yang ditemui pada pasien COVID-19 dijumpai terdapat peningkatan *AST* dan *ALT* serta sedikit peningkatan total bilirubin (TB) yang dapat mempengaruhi fungsi hati. Belum dapat dipastikan apakah penyebab gangguan fungsi hati disebabkan oleh infeksi virus atau peradangan.²⁹ Masalah penting lainnya adalah efek samping dari obat yang digunakan untuk pengobatan. Sebagian besar obat yang digunakan untuk meringankan gejala mengandung *Asetaminofen*, yang telah terbukti menyebabkan kerusakan hati. Penggunaan antivirus nonspesifik yang berbeda seperti *Oseltamivir* atau *Lopinavir* juga dapat mempengaruhi kinerja hati.³⁰

f) Penyakit Autoimun & Transplantasi Organ

Pada kasus COVID-19 yang parah, dapat dijumpai kelainan penyakit autoimun, ditandai dengan peningkatan kadar sitokin proinflamasi seperti *IL-1* dan *IL-6* serta protein *C-reaktif* disertai *Lymphopenia*. Hal ini disebabkan bahwa orang dengan penyakit autoimun sangat rentan terhadap infeksi virus karena penurunan kekebalan adaptif.^{31,32}

g) Resiko Pada Ibu Hamil

Pada Ibu hamil yang menderita COVID-19 melaporkan gejala demam, batuk dan diare yang relatif dengan tingkat keparahan yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil.³³ Pada ibu hamil dapat pula dijumpai gangguan berupa ketuban pecah dini, kontraksi yang tidak teratur dan dapat menyebabkan bayi baru lahir bergejala sesak nafas, ruam dengan ditemukan peningkatan kadar *imunologi IgM*. Pada rentang usia kehamilan ibu didapati usia Ibu hamil yang berusia lebih tua lebih

beresiko dibanding dengan usia ibu hamil yang lebih muda dan ikuti penyakit penyerta diabetes mellitus, kardiovaskular, dan kondisi imunokompresi.^{34,35}

h) Kanker (Malignan)

Proses pertumbuhan sel yang tidak normal dapat menyebabkan *DNA* bermutasi serta dapat menyebabkan rusak pada perbaikan *gen DNA*, dan mutasi pada *proto-onkogen*. Hal inilah yang menyebabkan pasien Kanker lebih rentan terhadap infeksi daripada individu non-kanker karena pertumbuhan dan proliferasi sel imun melemah disebabkan oleh keganasan dan terapi.³⁶ Proses seperti kemoterapi, dapat memicu keadaan immunosupresif pada tubuh. Dengan demikian, pasien kanker lebih mungkin untuk mengembangkan COVID-19 daripada yang non-kanker.³⁷

i) Faktor lainnya

Faktor lain yang dapat meningkatkan risiko COVID-19 penyakit dengan melemahkan fungsi paru-paru, jantung, sirkulasi, ekskresi produk limbah, serta melemahnya sistem kekebalan tubuh. faktor lain yang dapat disebutkan: penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), penyakit ginjal kronis, malnutrisi, imunodefisiensi, genotipe spesifik *interleukin* dan *interferon*, dan Asma.³⁸ Berdasarkan dengan faktor resiko COVID-19 terhadap lingkungan dapat meliputi dengan keramaian, pendidikan rendah, resiko pekerjaan, rendahnya ventilasi udara yang buruk, memiliki kontak dengan hewan, dan faktor lingkungan lainnya. Pada faktor resiko virus, dapat dibedakan berdasarkan cara transmisi virus, evolusi virus dan pola daur hidup virus.³⁹

2.5 Cara Penularan

COVID-19 (Coronavirus disease) dapat ditularkan melalui dari reservoir yang berasal dari hewan ataupun dapat ditularkan melalui manusia terhadap manusia melalui kontak langsung, atau melalui droplet yang disebarkan oleh

batuk atau bersin dari individu yang terinfeksi.⁴⁰ Tetesan pernapasan dan kontak dekat adalah dua rute penularan yang paling utama. Pada ruangan tertutup, paparan *SARS-CoV-2* dalam bentuk aerosol dengan konsentrasi tinggi dalam waktu lama dapat menyebabkan penularan virus.^{41,42.}

2.6 Patogenesis

SARS-CoV-2 adalah coronavirus dengan diameter rata-rata 60-140 nm. Dengan berbentuk oval atau bulat yang mirip dengan bentuk paku. Informasi genetik pada virus ini dikodekan oleh hampir 29.000 ribonukleotida. Genom pada *SARS-CoV-2* sangat homolog (>85%) dengan virus corona mirip SARS kelelawar (*bat-SL-CoVZC45*).²² Virus ini memiliki lapisan protein yang terdiri atas *protein spike* (S) *glycoprotein*, *envelope* (E), dan *membrane* (M). Patogenesis utama infeksi COVID-19 sebagai virus penargetan sistem pernapasan adalah pneumonia berat dan cedera jantung akut.

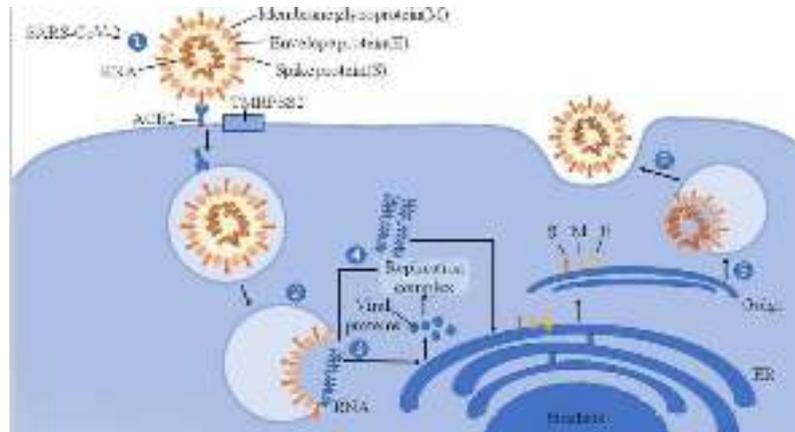
Pada proses awal virus ini menginfeksi, bermula dari pengikatan dan masuknya sel inang dimediasi oleh protein S. Kemudian virus ini akan mengikat sel inang melalui reseptor targetnya. Pada proses pengikatan reseptor protein S berikatan dengan domain peptidase yang berasal dari enzim yang mengubah Angiotensin 2 (ACE 2). Pada SARS-CoV-2, sub unit 2 yang telah terbentuk dalam rangkaian proses penginfeksian dapat menjadi target antivirus yang berpotensi menginfeksi.

Setelah proses menginfeksi, virus akan bereplikasi secara aktif dan terjadi proses pelepasan virus di sel paru-paru yang dapat menyebabkan gejala non-spesifik seperti demam, mialgia, sakit kepala, dan gejala pernapasan. Distribusi reseptor ACE 2 di jaringan yang berbeda dapat menjelaskan lokasi infeksi dan gejala pasien. Misalnya, reseptor ACE 2 ditemukan pada epitel organ lain seperti usus dan sel endotel di ginjal dan pembuluh darah, yang dapat menjelaskan gejala gastrointestinal dan gejala kardiovaskular. Temuan ini menunjukkan bahwa virus secara langsung mempengaruhi banyak organ.

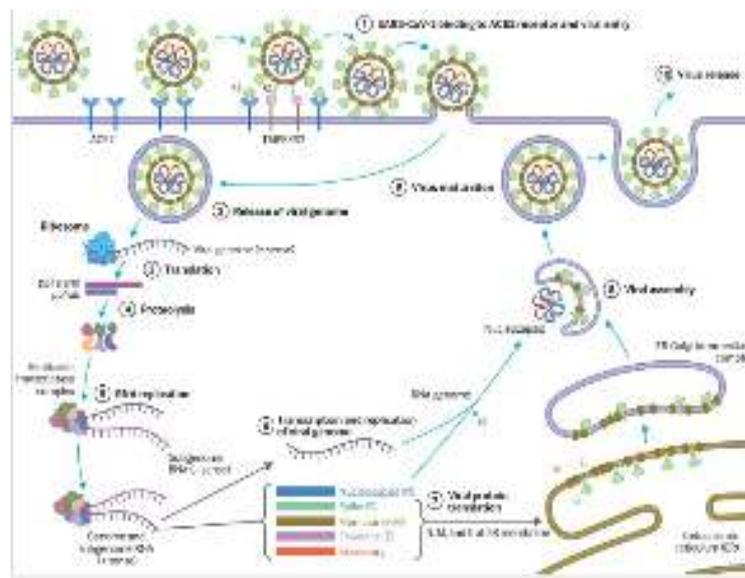
Setelah virus menginfeksi dan masuk ke dalam tubuh, respon inflamasi awal menarik sel T spesifik virus ke tempat infeksi, di mana sel yang terinfeksi

dieliminasi sebelum virus menyebar, menyebabkan pemulihan pada beberapa orang. Pada beberapa kasus, *SARS-CoV-2* dapat menimbulkan respon imun yang kurang baik.

Ciri khas pada gejala yang dapat ditimbulkan oleh COVID-19 adalah adanya sumbat lendir dengan eksudat fibrin di saluran pernapasan, yang dapat menjelaskan tingkat keparahan COVID-19 bahkan pada orang dewasa muda. Hal ini dapat terjadi karena disebabkan oleh kelebihan produksi sitokin pro-inflamasi kasus juga dapat menyebabkan syok septik dan disfungsi multi-organ.⁴³



Gambar 2.5 Gambaran mekanisme patogenesis COVID-19⁴³



Gambar 2.6 Pathway proses terjadinya virus menginfeksi⁴⁴

Pada perjalanan infeksi dari COVID-19, terdapat beberapa fase yang berbeda pada stadium fase klinis, yaitu :

A. Fase keadaan tanpa gejala awal

Pada fase ini akan terjadi pada awal 1-2 hari infeksi. Pada proses ini akan terjadi virus *SARS-CoV-2* yang terhirup oleh seorang penderita akan mengikat sel epitel di rongga hidung dan mulai bereplikasi

B. Fase respon jalan nafas atas dan konduksi

Pada fase ini virus akan menyebar dan bermigrasi ke seluruh sistem saluran pernafasan dan terjadi respon imun. Di fase ini, virus *SARS-CoV-2* akan menghasilkan Usap hidung ataupun dahak

C. Fase terjadinya Hipoksia

Pada fase ini terjadi perkembangan virus. Di dalam fase ini virus akan berkembang dan menciptakan infiltrat pada paru dan dapat menimbulkan penyakit yang fatal hingga berakibat kematian. Namun hal ini masih berketerkaitan dengan faktor pada tingkat usia.⁴⁴

2.7 Klasifikasi dan Tanda Gejala

Pada gejala-gejala yang dapat dialami biasanya bersifat ringan dan dapat muncul secara bertahap. Pada beberapa kasus, orang yang terinfeksi dapat tidak memunculkan gejala apapun. Secara umum gejala COVID-19 adalah demam, rasa lelah, dan batuk kering. Pada beberapa pasien akan mengalami rasa nyeri dan sakit hidung tersumbat, pilek, nyeri kepala, konjungtivitis, sakit tenggorokan, diare, hilang penciuman dan pembauan (Anosmia) dan dapat menyebabkan ruam kulit. Secara umum berdasarkan tingkat keparahan yang dapat ditimbulkan oleh COVID-19 ini dapat terbagi menjadi Tanpa Gejala (Asimptomatik), Sakit Ringan, Sakit Sedang, Sakit Berat dan Sakit Kritis.⁴⁵

Kriteria Gejala	Manifestasi Klinis	Penjelasan
Tanpa Gejala (Asimtomatis)	Tidak ditemukan adanya gejala klinis	Pasien tidak menunjukkan gejala apapun
Sakit Ringan	Memiliki gejala ringan tanpa komplikasi	Pasien memiliki gejala non-spesifik seperti demam, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, malaise, sakit kepala, dan nyeri otot.
Sakit Sedang	Memiliki gejala Pneumonia Ringan	<p>Pada pasien Remaja atau Dewasa ditemukan gejala klinis pneumonia, seperti : demam, batuk. dyspnea dan napas cepat)</p> <p>Pada pasien anak-anak ditemukan gejala pneumonia ringan mengalami batuk atau kesulitan bernafas + napas cepat; frekuensi nafas : > 2 bulan. $\geq 50x$/menit; 1-5 tahun, $\geq 40x$/menit dan tidak ada tanda penumonia berat</p>
Sakit Berat	Ditemukan pasien dijumpai gejala Penumonia berat/ISPA	Pada pasien remaja atau dewasa dijumpai gejala klinis dengan demam atau dalam pengawasan infeksi nafas, dengan frekuensi $\geq 30x$ /menit. Distress pernafasan berat, dan

dijumpai saturasi oksigen (SpO₂) <90% pada udara kamar. Pada pasien anak dijumpai dengan batuk atau kesulitan bernafas, ditambah setidaknya satu dari berikut ini :

Sianosis sentral
atau SpO₂ <90%;

Distress pernafasan berat dengan gejala :
mendengkur,
tarikan dinding dada yang berat

Tanda pneumonia berat :
ketidakmampuan menyusui atau minum, letargi atau penurunan kesadaran atau kejang.

Tanda lain dari pneumonia yaitu dijumpai tarikan dinding dada, *takipnea*.

Sakit Kritis

Ditemukan gejala ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*)

Pada onset terjadi pembentukan dalam waktu satu minggu
Pada pemeriksaan dada (CT scan toraks atau ultrasonografi paru) akan dijumpai opasitas bilateral,

efusi pleura yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, kolaps paru, kolaps lobus atau nodul. Ditemukan juga gejala edema yang disebabkan oleh gagal nafas yang buka akobat gagal jantung atau kelebihan cairan.

Kriteria ARDS pada dewasa :

ARDS ringan : 200 mmHg;

$\langle \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg

ARDS sedang : 100 mmHg

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg

ARDS berat : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$

mmHg

Pada anak-anak ARDS memiliki kriteria :

Usia : eksklusi pasien dengan penyakit paru perinatal

Waktu : dalam 7 hari sejak onset penyakit

Penyebab edema :

Gagal

	nafas yang tidak dapat dijelaskan oleh gagal jantung
	Pada pemeriksaan radiologis akan dijumpai infiltrate baru konsisten dengan penyakit paru akut

Tabel 2.7 Hubungan derajat keparahan pada manifestasi klinis COVID-19⁴⁵

Penyebaran global infeksi *SARS-CoV-2* yang menimbulkan Coronavirus disease menyebar dengan cara penularan manusia pada manusia ditemukan pada masa inkubasi berkisar 1- 14 hari dengan gejala umum infeksi *SARS-CoV-2* adalah demam (83%-98%), batuk (50%-82%), kelelahan (25%-44%), sesak napas (19%-55%), dan nyeri otot (11%-44%). Pasien yang bergejala berat akan berkaitan dengan penyakit komorbiditas dengan termasuk penyakit kardiovaskular, hipertensi, diabetes, dan penyakit ginjal. Berdasarkan tingkat keparahan pasien COVID-19 juga terkait dengan usia, dan angka kematian pada yang berusia 40. Sebuah studi menunjukkan bahwa tingkat morbiditas anak-anak dan bayi lebih rendah dibanding pada orang dewasa. Beberapa kasus akan muncul gejala-gejala lainnya seperti produksi sputum yang meningkat, dada sesak, sakit tenggorokan, mual, muntah, diare, sakit kepala, ageusia, dan anosmia beberapa hari sebelum terjadi demam pada penderita COVID-19. Bahkan dapat pula terjadi demam ringan atau bahkan tanpa muncul gejala sama sekali.²¹

Berdasarkan kumpulan gejala-gejala yang ditimbulkan oleh *SARS-CoV-2* akan muncul pada 5 hari pertama dan pada 80% gejala yang ditimbulkan dapat dilakukan rawat jalan sedangkan 15% akan membutuhkan rawat inap. SARS-

CoV-2 tidak hanya menyebabkan gejala gangguan pernapasan tetapi, juga dapat menyebabkan beberapa manifestasi ekstrapulmoner, termasuk gangguan pada tromboemboli, cedera jantung dan aritmia, sindrom koroner akut, cedera ginjal akut, gejala gastrointestinal (GI), gangguan fungsi hati, hiperglikemia dan ketosis diabetik, neurologis defisit, dan manifestasi klinis pada dermatologis. Berikut rangkuman beberapa gejala COVID-19 yang dapat timbul selain dari gejala pernafasan, yaitu⁵:

a. Gejala pada Neurologi

Adapun gejala yang ditimbulkan COVID-19 pada neurologis ditemukan pada 36% dari pasien dengan COVID-19 yang parah.⁴⁶ Pada Gejala yang ringan antara lain sakit kepala, pusing, anoreksia, anosmia, mialgia/kelelahan, dan ageusia.²⁸ Manifestasi yang lebih parah terdiri dari stroke akut, kebingungan atau gangguan kesadaran, polineuropati demielinasi inflamasi akut (*sindrom Guillain-Barré*), meningoensefalitis, ensefalopati nekrotikans akut termasuk batang otak dan ganglia basalis.^{47,48}



Gambar 2.8 Manifestasi Klinis COVID-19 pada setiap Organ⁵

b. Manifestasi pada thromboemboli

Manifestasi yang ditemukan pada pasien COVID-19 pada thromboemboli (30%) dijumpai terjadinya trombosis pada kateter intravena dan sirkuit ekstrakorporeal, infark miokard akut, iskemia tungkai, dan kejadian vaskular serebral, pada pasien dengan penyakit parah.^{49,50}

c. Manifestasi Kardiovaskular

Manifestasi pada pasien COVID-19 yang berkaitan dengan kardiovaskular, dapat menimbulkan cedera kardiovaskular langsung dan tidak langsung. Contohnya seperti sindrom koroner, cedera miokard, kardiomiopati, jantung aritmia, korpulmonal, syok kardiogenik, dan gangguan pada tromboemboli.⁵¹

d. Manifestasi pada Ginjal

Manifestasi klinis yang dapat terjadi yaitu dengan menunjukkan kerusakan pada ginjal dan memiliki angka mortalitas tingkat kematian COVID-19 yang lebih tinggi pada pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir dan penerima transplantasi ginjal.⁵²

e. Manifestasi pada Gastrointestinal

Pada manifestasi klinis yang ditimbulkan pasien COVID-19 pada organ gastrointestinal yaitu anoreksia (21% -35%), mual/muntah (7%-26%), diare (9%-34%), dan nyeri perut (3%).^{53,54}

f. Manifestasi pada Hepatobillier

Dalam manifestasi klinis pada pasien COVID-19 menunjukkan gejala pada hepatobillier terdapat gangguan fungsi hati. Pada beberapa penelitian menunjukkan terdapat peningkatan bilirubin dikaitkan dengan tingkat keparahan penyakit.^{55,56}

g. Manifestasi pada Endokrin

Kelainan metabolisme glikemik yang dapat muncul pada pasien COVID-19 antara lain hiperglikemia eksaserbasi, ketosis glikemik, dan ketoasidosis diabetikum.^{24,57}

h. Manifestasi pada Kulit

Pada manifestasi kulit yang paling umum terjadi pada pasien COVID-19 adalah yaitu lesi makulopapular, vesikular dan urtikaria. Lesi eritematosa-violaceus atau plak, livedo reticularis, purpura vasikulitis, dan multiform eritema juga dapat terjadi.^{58,59} Tidak hanya bermanifestasi pada kulit, *SARS-CoV-2* juga dapat menimbulkan dampak pada kuku dan rambut yang dapat menyebabkan *Telogen effluvium*, *Anagen effluvium*, *Alopecia areata*, dan *Androgenetik alopecia*. Pada kuku dapat menimbulkan bentuk kuku menjadi bulan sabit pada bagian lunula kuku. Hal tersebut dapat terjadi akibat kerusakan mikrovaskular.⁶⁰



Gambar 2.9 Gambaran karakteristik manifestasi dermatologis yang dapat ditimbulkan oleh pasien COVID-19¹

Berdasarkan laporan penelitian Giovanni Gennese dengan uraian gambaran karakteristik manifestasi dermatologis yang ditimbulkan oleh pasien COVID-19 yaitu memunculkan Terdapat gejala-gejala klinis dermatologis berupa ruam urtikaria, lesi eritematosa/makulopapular/ruam *morbilifom*, *Papulovesicular exanthema*, lesi *Chilblain*, *Livedo reticularis* dan lesi *Vasculitic*.¹

2.8 Penegakan Diagnosa

Pada COVID-19 penegakan diagnosa WHO merekomendasikan pemeriksaan yang dapat dilakukan dengan metode deteksi molekuler/NAAT (Nucleic Acid Amplification Test) seperti pemeriksaan RT-PCR (*Real-time*

Polymerase Chain Reaction) yang digunakan dengan cara pengambilan melalui usapan hidung, aspirasi trakea atau dapat menggunakan spesimen pada bronchoalveolar.⁴⁵ Selain pemeriksaan RT-PCR, pemeriksaan penunjang lain seperti pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan radiologi juga dapat dilakukan. Pada pemeriksaan RT-PCR, memiliki tingkat spesifitasnya yang tinggi, diperkirakan sekitar 66-80%. Namun pada pemeriksaan RT-PCR sendiri dapat ditemukan bahwa ada kemungkinan memiliki positif palsu yang dapat terjadi, dikarenakan oleh terkontaminasi dengan swab. Hal ini dapat terjadi terutama pada pasien dengan tanpa gejala.

Pada pemeriksaan laboratorium yang akan dilakukan pada pasien COVID-19 akan didapati hasil peningkatan kadar Alanin aminotransferase dan Aspartat aminotransferase. Pemeriksaan laboratorium dapat dilakukan sebagai penegakkan diagnosis COVID-19, apabila terdapat pasien memiliki penyakit pneumonia, leukositosis dan limfopenia. Selain itu juga, akan dijumpai peningkatan terhadap indeks peradangan, seperti meningkatnya CRP (*Creatinum Reactive Protein*) dan saturasi oksigen (SpO₂) pada pasien hipoksemia.

Pada pemeriksaan radiologi, disarankan untuk melakukan pemeriksaan CT-scan dan foto thorax. Pada CT-scan pasien COVID-19 akan dijumpai opasitas ground-glass, terutama pada lobus perifer dan bawah, dan multipel bilateral daerah konsolidasi lobular dan subsegmental, terutama pada pasien ICU (Intensive Care Unit). Sedangkan pada pemeriksaan foto thorax akan ditemukan hasil diagnosa banding yang dapat membantu dibanding pemeriksaan yang lain sebesar 59%. Pada pemeriksaan USG (Ultrasonography), memiliki spesifitas yang sangat rendah dan dipengaruhi oleh beberapa seperti keparahan penyakit, berat badan pasien dan keterampilan operator.⁶¹

2.9 Cara Pencegahan

Peranan penting pada masyarakat memiliki andil yang besar terhadap pencegahan dan penularan untuk memutus rantai COVID-19. Penyebaran

virus *SARS-CoV-2* terjadi melalui droplet infection melalui individu ke individu, maka prinsip upaya yang dapat dilakukan untuk mencegah mata rantai COVID-19 dengan cara :

- a. Membersihkan tangan secara teratur dengan cuci tangan menggunakan sabun dan air mengalir selama 40-60 detik atau menggunakan cairan antiseptic
- b. Menggunakan alat pelindung diri berupa masker yang menutupi hidung dan mulut jika harus keluar rumah atau berinteraksi dengan orang lain
- c. Menjaga jarak minimal 1 meter dengan orang lain untuk menghindari terkena droplet dari orang yang batuk dan bersin.
- d. Membatasi diri terhadap interaksi/kontak dengan orang lain.
- e. Saat tiba dirumah setelah berpergian, usahakan untuk segera mandi dan berganti pakaian
- f. Meningkatkan daya tahan tubuh dengan menerapkan pola hidup bersih dan sehat (PHBS) seperti konsumsi gizi seimbang.⁴⁵

2.10 Tatalaksana

Pada penatalaksanaan COVID-19 dapat dilakukan berdasarkan gejala derajat keparahan yang timbulkan. Adapun penatalaksanaan tersebut dapat terbagi atas beberapa gejala yaitu :

A. Tanpa Gejala (Asimtomatis)

Hal pertama yang dilakukan adalah melakukan isolasi mandiri di rumah selama 10 hari sejak pengambilan spesimen diagnosis konfirmasi, baik isolasi mandiri di rumah maupun di fasilitas public yang dipersiapkan pemerintah. Kemudian akan dilakukan oleh tenaga kesehatan dan control di fasilitas kesehatan pada puskesmas terdekat setelah 10 hari karantina untuk pemantauan klinis.

1) Terapi Non-farmakologis

Memberikan edukasi kepada pasien atau masyarakat yang terkena COVID-19 untuk mengingatkan :

- a. Selalu menggunakan masker jika keluar kamar ataupun saat berinteraksi dengan anggota keluarga
 - b. Cuci tangan dengan air mengalir dan sabun atau Hand sanitizer sesering mungkin
 - c. Melakukan jaga jarak (physical distancing) dengan keluarga
 - d. Upayakan kamar tidur terpisah
 - e. Menerapkan etika batuk (diajarkan oleh tenaga medis)
 - f. Alat makan-minum segera dicuci dengan air/sabun
 - g. Berjemur matahari minimal sekitar 10-15 menit setiap harinya jam 09.00-15.00
 - h. Pakaian yang telah dipakai sebaiknya dimasukkan dalam kantong plastik/wadah tertutup yang terpisah dengan pakaian kotor keluarga yang lainnya sebelum dicuci dan segera dimasukkan ke dalam mesin cuci
 - i. Ukur dan catat suhu tubuh 2 kali sehari (pagi dan malam hari)
 - j. Segera beri informasi ke petugas atau keluarga jika terjadi peningkatan suhu tubuh $>38^{\circ}\text{C}$
 - k. Usahakan membersihkan kamar setiap hari, bisa dengan air sabun atau bahan desinfektan lainnya.
- 2) Terapi Farmakologi
1. Pada terapi tanpa gejala, apabila terdapat penyakit penyerta/komorbid, dianjurkan untuk tetap melanjutkan pengobatan yang rutin dikonsumsi. Apabila pasien rutin meminum terapi obat antihipertensi dengan golongan obat *ACE-inhibitor* dan *Angiotensin Receptor Blocker* perlu untuk berkonsultasi ke Dokter Spesialis Penyakit Dalam atau Dokter Spesialis Jantung.
 2. Dapat diberikan Vitamin C dengan pilihan dosis :

- a. Pemberian Vitamin C non acidic 500mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari)
- b. Tablet isap Vitamin C 500 mg/12 jam oral (Selama 30 hari)
3. Multivitamin yang mengandung Vitamin C 1-2 tablet/24 jam (selama 30 hari)
4. Dapat diberikan Vitamin D dengan dosis 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet *effervescent*, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup) selama 14 hari
5. Dapat juga diberikan pilihan pengobatan berupa obat-obat suportif baik tradisional (fitofarmaka) maupun obat modern asli Indonesia (OMAI) yang teregistrasi di BPOM dapat dipertimbangkan untuk diberikan namun perlu tetap diperhatikan perkembangan kondisi klinis pasien.
6. Obat-obatan yang memiliki sifat antioksidan dapat diberikan.

- i. Pemberian Tablet vitamin C non acidic 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari)
- ii. Tablet isap vitamin C 500 mg/12 jam oral (selama 30 hari)
- iii. Multivitamin yang mengandung vitamin sebanyak 1-2 tablet/24 jam (selama 30 hari)
- iv. Dapat diberikan Vitamin D dengan dosis 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet effervescent, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunal, serbuk, sirup) selama 14 hari.
- v. Dilakukan pemberian Antivirus dengan jenis dan dosis :
 - a. Favipiravir dengan sediaan 200 mg *loading dose* 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5)
 - b. Dapat juga diberikan pilihan Molnupiravir dengan sediaan 200 mg dengan pemberian melalui oral dengan pilihan dosis 800 mg per 12 jam, selama 5 hari
 - c. Dapat juga diberikan pilihan antiviral, *Nirmatrelvir/Rionavir* dengan sediaan 150 mg/100 mg dalam bentuk kombinasi. *Nirmatrelvir* 2 tablet per 12 jam, *Ritonavir* 1 tablet per 12 jam, diberikan selama 5 hari. Pada masing-masing pilihan antivirus dapat diberikan sesuai dengan ketersediaan obat pada fasyankes masing-masing
 - d. Pada pengobatan yang memiliki gejala dapat diberikan parasetamol apabila dijumpai demam
 - e. Dapat pula dengan pemberian obat-obatan suportif baik tradisional (fitofarmaka) ataupun obat modern asli Indonesia. Namun tetap memperhatikan perkembangan kondisi klinis pasien.

C. Gejala Sedang

Pada pasien COVID-19 yang memiliki gejala yang sedang akan diharuskan untuk Rujuk dan Isolasi ke Rumah Sakit ke ruang perawatan COVID-19/ Rumah Sakit Darurat COVID-19.

1) Non-farmakologi

- a. Pasien akan dianjurkan untuk istirahat total, asupan kalori adekuat, Kontrol elektrolit, status hidrasi/terapi cairan, dan oksigen
- b. Dapat juga dilakukan pemantauan laboratorium darah perifer lengkap dengan memperhatikan hitung jenis, bila memungkinkan dapat ditambahkan CRP (*Creatinum Reaction Protein*), fungsi ginjal, fungsi hati dan foto toraks secara berkala.

2) Farmakologi

- a. Pasien akan dianjurkan untuk mengonsumsi Vitamin C dengan dosis 200 – 400 mg/8 jam dalam 100 cc NaCl 0,9% habis dalam 1 jam diberikan secara drip intravena (IV) selama perawatan
- b. Pasien akan dianjurkan untuk mengonsumsi Vitamin D dengan dosis 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)
- c. Diberikan terapi farmakologis berikut pada salah satu antivirus berikut :
 1. Dapat diberikan antivirus *Remdesivir* 200 mg IV drip pada (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (pada hari ke 2-5 atau hari ke-10). Apabila *Remdesivir* tidak tersedia maka pemberian antivirus dapat disesuaikan dengan ketersediaan obat di fasyankes masing-masing dengan pilihan sebagai berikut :
 2. *Favipiravir* dengan sediaan 200 mg *loading dose* 1600 mg/12 jam dengan melalui oral pada hari ke-1

dan selanjutnya 2 x 600 mg dengan melalui oral 800 mg per 12 jam, selama 5 hari.

3. *Nirmatrelvir/Ritonavir* dengan sediaan 150 mg/100 mg dalam bentuk digabung keduanya, Nirmatrelvir 2 tablet per 12 jam, Ritonavir 1 tablet per 12 jam, diberikan selama 5 hari
4. Diberikan antikoagulan berdasarkan evaluasi pada derajat berat dan kritis

D. Gejala Berat

1) Isolasi dan Pemantauan

- a. Pada gejala berat pasien COVID-19 diharuskan untuk melakukan isolasi *Intensive Care Unit* (ICU) atau *High Care Unit* (HCU) pada Rumah Sakit Rujukan
- b. Sangat penting untuk dapat mengetahui Indikasi Perawatan Intensif dengan mengintervensi lebih dini dan paripurna pasien kritis COVID-19 di perawatan intensif. Adapun kriteria perawatan ICU antara lain :

1. Membutuhkan terapi oksigen > 4 liter/menit
2. Gagal napas
3. Sepsis
4. Syok
5. Disfungsi organ akut
6. Pasien dengan resiko tinggi ARDS yang memburuk
7. Kondisi dimana terjadi keterbatasan ketersediaan ICU, maka perawatan intensif lebih diprioritaskan pada pasien yang memerlukan ventilasi mekanis ≥ 30 x/min

1) Non-Farmakologi

- a. Pada Pasien COVID-19 dengan gejala berat sangat disarankan untuk istirahat total, menjada asupan kalori

adekuat, control elektrolit, status hidrasi (terapi cairan) dan oksigen

- b. Melakukan pemantauan laboratorium darah perifer lengkap berikut dengan hitung jenis, bila memungkinkan ditambahkan dengan CRP (*Creatinum Reation Protein*), fungsi ginjal, fungsi hati, hemostasis, LDH (*Laktat Dehidrogenase*), *D-dimer*.
- c. Dapat juga melakukan pemeriksaan foto toraks serial bila terjadi perburukan
- d. Memonitor tanda-tanda sebagai berikut;
 - i. Takipnea, dengan frekuensi nafas
 - ii. Saturasi oksigen dengan *pulse oximetry* $\leq 93\%$
 - iii. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$
 - iv. Apabila ditemukan peningkatan sebanyak $>50\%$ diketerlibatan area paru-paru pada pencitraan thoraks dalam 24-48 jam,
 - v. Limfopenia progresif
 - vi. Peningkatan CRP (*Creatinum Reaction Protein*) progresif
 - vii. Asidosis laktak progresif
 - viii. Lakukan juga dengan memonitor keadaan kritis, seperti :
 - a) Gagal nafas yang membutuhkan ventilasi mekanik, syok atau gagal multiorgan yang memerlukan perawatan ICU.
 - b) Bila terjadi gagal nafas disertai ARDS pertimbangkan untuk menggunakan ventilator mekanik
 - c) Perlu untuk melakukan 3 langkah tahapan yang penting untuk perburukan penyakit, yaitu : bila alat tersedia dan memenuhi syarat klinis, gunakan high flow nasal cannula (HFNC) atau non-invasive mechanical ventilation (NIV) pada pasien dengan

ARDS atau efusi paru luas; melakukan pembatasan resusitasi cairan, terutama pada pasien dengan edema paru; posisikan pasien sadar dalam posisi tengkurap

2) Terapi Oksigen

- a. Melakukan inisiasi terapi oksigen jika ditemukan SpO₂ <93% dengan udara bebas dengan mulai dari nasal kanul sampai NRM 15 L/menit, lalu titrasi sesuai target SpO₂ 92-96%. Pada ibu hamil akan dijumpai >94%
- b. Meningkatkan terapi oksigen dengan menggunakan alat HFNC (High Flow Nasal Cannula) jika tidak terjadi perbaikan klinis dalam 1 jam atau terjadi perburukan klinis.
- c. Melakukan inisiasi terapi oksigen dengan alat HFNC; flow 30 L/menit, FiO₂ 40% sesuai dengan kenyamanan pasien dan dapat mempertahankan target SpO₂ 92-96%

3) Farmakologi

- a. Pasien dengan gejala berat disarankan untuk mengonsumsi Vitamin C 200-400 mg/8 jam dalam 100 cc NaCL 0,9 habis dalam 1 jam diberikan secara drip Intravena (IV) selama perawatan
- b. Pemberian Vitamin B1 1 ampul/24jam/intravena
- c. Mengonsumsi Vitamin D dengan dosis 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)
- d. Apabila terdapat kondisi sepsis yang terjadi karena infeksi bakteri, pemilihan antibiotik disesuaikan dengan kondisi klinis, fokus infeksi dan faktor resiko yang ada pada pasien.
- e. Perlu dilakukan pemeriksaan kultur darah dan pemeriksaan kultur sputum (dengan kehati-hatian) dan patut untuk dipertimbangkan
- f. Dapat diberikan antivirus :

1. *Remdesvir* 200 mg IV drip (hari ke 1) dilanjutkan 1 x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10). Apabila *Remdesvir* tidak tersedia maka pemberian antivirus disesuaikan dengan ketersediaan obat di fasilitas layanan kesehatan masing-masing dengan pilihan sebagai berikut :
 2. *Favipirapir* dengan sediaan 200 mg loading dose 1600 mg/12 jam melalui oral pada hari ke-1 dan selanjutnya 2 x600 mg (hari ke 2-5)
 3. *Molnupiravir* dengan sediaan 200 mg melalui oral; 800 mg per 12 jam, selama 5 hari
 4. *Nirmatrelvir/Ritonavir* dengan sediaan 150 mg/100 mg dalam bentuk gabungan dosis keduanya, *Nirmatrelvir* 2 tablet per 12 jam, *Ritonavir* 1 tablet per 12 jam, diberikan selama 5 hari.
1. Saat ini terdapat dua obat antivirus yang baru sebagai pilihan sesuai indikasi dan ketersediaan yaitu :

I. Molnupiravir

Kegunaan molnupiravir sangat berguna pada pasien COVID-19 derajat ringan, namun tidak cukup adekuat pada COVID-19 derjat sedang dan berat. Dosis Molnuvirapir adalah 800 mg per 12 jam selama 5 hari.

Indikasi pemberian Molnupiravir adalah :

- a) Pada orang dewasa, terkonfirmasi COVID-19 ringan sedang
- b) Memiliki 1 faktor resiko untuk menjadi gejala berat (misalnya Hipertensi, Diabetes melitus, penyakit Paru Kronik, Penyakit jantung koroner, Obesitas

Dengan kontraindikasi pemberian Molnupiravur yaitu :

1. Ibu hamil serta Ibu menyusui serta

2. Anak dibawah 18 Tahun

II. Nirmatrelvir/Ritonavir

Penggunaan *Nirmatrelvir/Ritonavir* dapat mengurangi resiko perburukan hingga rawat inap dan kematian sebesar 89% dibandingkan dengan plasebo. Obat ini diindikasikan pada :

- a) Dengan kategori pasien anak usia >12 tahun dengan BB > 40 kg atau dewasa dengan gejala ringan – sedang terkonfirmasi
- b) Memiliki resiko tinggi faktor resiko menjadi progresif berat, rawat inap RS dan kematian
- c) Dapat diberikan secepatnya setelah diagnosis COVID-19 dan dalam 5 hari onset gejala

Dengan kontraindikasi pemberian Nirmatrelvir/Ritonavir yaitu :

Kehamilan, merencanakan kehamilan dan ibu menyusui

Pemakaian bersamaan dengan obat-obatan tersebut akan meningkatkan kadar konsentrasi obat sehingga akan menimbulkan reaksi serius atau mengancam jiwa.

Perlu diingat pada Pemberian *Molnupiravir* dan *Nirmatrelvir/Ritonavir* tidak semua dapat diberikan pada pasien yang terkonfirmasi COVID-19 tetapi hanya untuk pasien yang berisiko tinggi menjadi perburukan atau berat yaitu:

- a. Diabetes mellitus tipe 1, 2
- b. Keganasan
- c. Penyakit serebrovaskular
- d. Gagal ginjal kronik
- e. Penyakit hati kronik (sirosis, penyakit perlemakan
- f. hati non-alkohol, penyakit hati alkoholik, hepatitis

- g. autoimun)
- h. Penyakit paru kronik
- i. Penyakit jantung (hipertensi, gagal jantung, penyakit arteri koroner, kardiomiopati)
- j. Obesitas⁴⁵

Klasifikasi (WHO)	Pemeriksaan	Antiviral	Anti-inflamasi	Anti-koagulan	Vitamin dan suplemen
Ringan	DPL, Swab PCR	Favipiravir ATAU Molnupiravir ATAU Nirmatrelvir /Ritonavir			Vitamin C Vitamin D
Sedang	DPL, PCR, AGD, GDS, SGOT/SGPT, Ureum, Kreatinin, D-Dimer, Ferritin, Troponin, IL-6, klp NT proBNP, XRay Thorax (dip CT scan)	Remdesivir ATAU Favipiravir ATAU Molnupiravir ATAU Nirmatrelvir / Ritonavir		UFH atau Enoksaparin Atau Fondaparinux Atau Rivarsaban	Vitamin C Vitamin D
Berat-Kritis	DPL, PCR, seri AGD, GDS, SGOT/SGPT, Ureum, Kreatinin, APTT, D-Dimer, Ferritin, Troponin, IL-6, klp NT proBNP, klp CK-CkMB, CT scan	Remdesivir ATAU Favipiravir ATAU Molnupiravir ATAU Nirmatrelvir / Ritonavir	Tocilizumab Kortikosteroid	UFH atau Enoksaparin Atau Fondaparinux	Vitamin C Vitamin D Vitamin B1

Tabel 2.11 Pilihan Terapi dan Rencana Pemeriksaan Untuk Pasien Terkonfirmasi⁴⁵

E. Gejala Kritis

- 1) Terapi pada ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome)
 - a. Mengenali kegagalan pernafasan hipoksemik berat jika tidak dijumpai pada respon pada pasien gawat pernafasan terhadap terapi oksigen standard dan persiapkan bantuan oksigen/ventilasi lanjutan..
 - b. Intubasi endotrakea harus dijalan oleh petugas terlatih dan berpengalaman dengan menerapkan kewaspadaan *airborne*
 - c. Jalankan ventilasi mekanis dengan volume alun rendah (4-8 mL/kg prediksi berat badan (PBW) dan tekanan inspirasi rendah (tekanan plato,30 cmH₂O). pada pasien dewasa tatalaksana ini sangat dianjurkan oleh sebuah panduan klinis

dan sangat disarankan bagi pasien kegagalan nafas karena sepsis yang tidak memenuhi kriteria *ARDS*. Pada pasien anak targetnya adalah tekanan plato lebih rendah dan diperbolehkan target pH yang lebih rendah (7,15-7,30).

- d. Pada pasien dewasa *ARDS* berat, dianjurkan ventilasi posisi telungkup selama 12-16 jam per hari. Pada pasien dewasa dan pasien anak, tatalaksana ini sangat dianjurkan untuk pasien dewasa dan dipertimbangkan untuk diberikan pada pasien anak dengan *ARDS* berat. Namun, membutuhkan tenaga keahlian yang cukup agar dapat dilakukan dengan aman. Pada ibu hamil, belum banyak bukti cukup untuk tatalaksana ini dapat dilakukan.
- e. Menggunakan strategi tatalaksana cairan konservatif untuk pasien *nARDS* tanpa hipoperfusi jaringan

2) Terapi pada Syok Septic

- a. Mengenali *septic shock* pada pasien dewasa suspek atau terkonfirmasi serta dibutuhkan vasopressor menjaga agar tidak terjadi hypovolemia
- b. Kenali *septic shock* pada pasien anak dengan hipotensi atau dua dari gejala berikut : perubahan status mental; takikardia atau brakikardia; kenaikan waktu pengisian ulang kapiler atau denyut yang lemah; takipnea; kulit berbintik atau kulit dingin atau ruam petekie atau purpura; peningkatan laktat; oliguria; hipertermia atau hipotermia.
- c. Pada resusitasi *septic shock* pada pasien dewasa, beri cairan kristaloid 250-500 mL sebagai bolus cepat dalam 15-30 menit pertama dan perhatikan lagi tanda-tanda kelebihan cairan setelah diberikan pada setiap bolus
- d. Pada resusitasi *septic shock* pada pasien anak, beri cairan-cairan kristaloid 10-20 mL/kgBB setiap bolus cepat dalam 30-

60 menit pertama dan perhatikan setiap tanda-tanda kelebihan cairan setelah diberikan pada setiap bolus⁴⁵

3) Pencegahan komplikasi

Pada pencegahan komplikasi tatalaksana pada pasien kritis COVID-19 dapat berdasarkan tabel berikut :

Hasil yang diharapkan	Intervensi
Mengurangi lama ventilasi mekanis invasif (hitungan hari)	a) Menggunakan protokol pada penilaian harian atas kesiapan pernafasan spontan b) Meminimalisasi sedasi bersinambung atau berjeda ataupun menyasa pada titik akhir titrasi atau interupsi harian untuk infuse sedasi bersinambung
Mengurangi insidensi pneumonia terkait ventilator	a) Intubasi oral lebih disarankan dibandingkan intubasi pada remaja dan dewasa b) Pasien tetap pada posisi semi-berbaring (kepala tempat tidur miring 30-45° c) Gunakan sistem hisap tertutup; secara berkala keringkan dan buang kondensasi pada selang d) Gunakan sirkuit ventilator baru untuk setiap pasien; setelah pasien diventilasi, ganti sirkuit jika kotor atau rusak, bukan secara rutin e) Ganti pengubah panas dan kelembapan jika terjadi malfungsi, kotor, atau setiap 5-7 hari
Mengurangi insidensi tromboembolisme	Gunakan profilaksis farmakologis (heparin bobot molekul rendah) atau heparin 5000 unit secara subkutan dua kali sehari pasien dewasa yang tidak ada kontraindikasi.

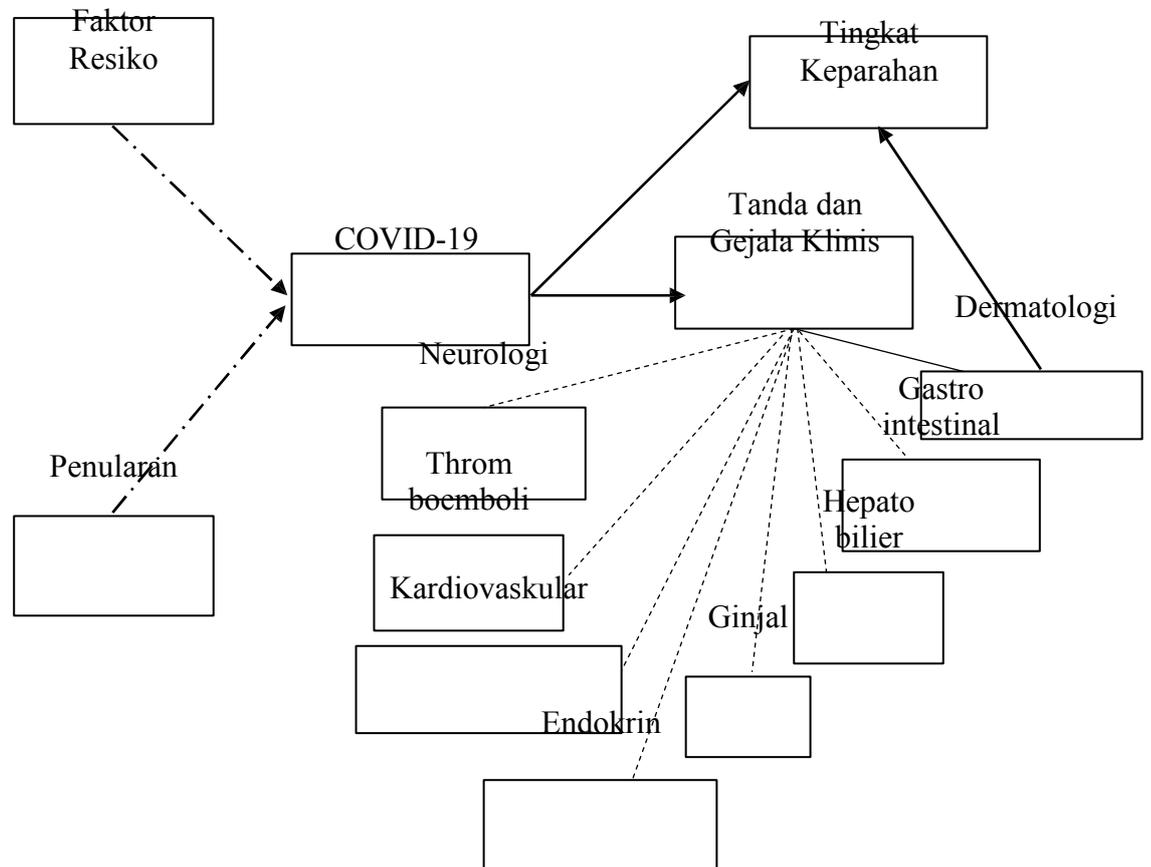
Mengurangi insidensi infeksi aliran darah terkait kateter	Gunakan daftar pengingat yang diperiksa oleh pengamat yang turut hadir untuk mengingatkan setiap langkah yang diperlukan agar insersi dapat dilakukan secara steril dan sebagai pengingat harian untuk melepaskan kateter jika tidak lagi dibutuhkan
Mengurangi insidensi ulkus tekan	Miringkan pasien setiap 2 jam
Mengurangi insidensi ulkus stress dan perdarahan gastrointestinal (GI)	<p>a) Beri nutria enteral awal (dalam waktu 24-48 jam setelah pasien masuk rumah sakit)</p> <p>b) Beri penghambat reseptor <i>Histamin-2</i> atau inhibitor pompa proton pada pasien berfaktor risiko perdarahan GI. Adapun faktor resiko GI dapat meliputi ventilasi mekanis selama ≥ 48 jam, koagulopati, terapi ganti ginjal, penyakit liver, komorbiditas berganda, dan skor kegagalan organ lebih tinggi</p>
Mengurangi insidensi lemah terkait ICU	Segera aktif dorong pasien bergerak pada tahap awal sakit pasien dapat bergerak dengan aman.

Tabel 2.12 Tatalaksana dan penyakit COVID-19 kritis : pencegahan komplikasi⁴⁵

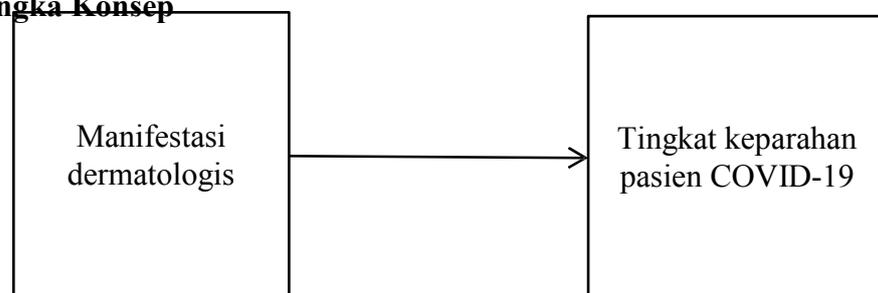
2.11 Prognosis

Prognosis COVID-19 bergantung pada berbagai faktor yang mencakup usia pasien, tingkat keparahan penyakit, dan respons terhadap pengobatan. Untuk saat ini WHO mengumumkan tingkat kematian kasus global untuk COVID-19 adalah 2,2%. Pada tingkat kematian kasus dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti usia, kondisi yang sudah ada sebelumnya, dan tingkat keparahan penyakit.¹⁹

2.12 Kerangka Teori



2.13 Kerangka Konsep



BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah penelitian analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional*.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di RSUD (Rumah Sakit Umum Daerah) Dr. Pirngadi.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan Januari 2023

3.3 Populasi Penelitian

3.3.1 Populasi Target

Populasi penelitian adalah penderita COVID-19 di Kota Medan

3.3.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau adalah penderita COVID-19 di RSUD Dr. Pirngadi tahun 2021

3.4 Sampel dan Cara Pemilihan Sampel

3.4.1 Sampel

Pasien COVID-19 dengan kumpulan manifestasi klinis yang memenuhi kriteria inklusi namun tidak memenuhi pada kriteria eksklusi.

3.4.2 Cara pemilihan Sampel

Teknik pemilihan sampel yang digunakan pada penelitian ini adalah dengan menggunakan teknik Consecutive sampling. Apabila sampel dapat memenuhi kriteria maka akan dimasukkan ke dalam penelitian hingga jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi.

3.5 Estimasi Besar Sampel

Pada penelitian menggunakan rumus analitik-komparatif tidak berpasangan dengan rumus :

$$= \left(\frac{\sqrt{\quad} \quad \sqrt{\quad}}{\quad} \right)$$

= Jumlah subjek pada kelompok 1

= Jumlah subjek pada kelompok 2

= Deviat baku alfa = 1,96

= Deviat baku beta = 0,84

$$= \frac{\quad}{\quad} = 0,78$$

$$= 1 - P = 1 - 0,78 = 0,22$$

$$= 0,65$$

$$= 0,91$$

$$= 1 - P_1 = 1 - 0,65 = 0,35$$

$$= 1 - P_2 = 1 - 0,91 = 0,09$$

Berdasarkan rumus diatas, maka didapatkan besar sampel pada penelitian ini adalah :

$$= \left(\frac{\sqrt{\quad} \quad \sqrt{\quad}}{\quad} \right)$$

$$= \left(\frac{\sqrt{\quad} \quad \sqrt{\quad}}{\quad} \right)$$

$$= \left(\frac{\quad}{\quad} \right)$$

$$\left(\quad \right)$$

=

$$= 39$$

maka didapatkan besar sampel minimal dalam kelompok pada penelitian ini adalah 39 subjek.

3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.6.1 Kriteria Inklusi

1. Berusia 18 tahun ke atas
2. Rekam medik penderita COVID-19 yang lengkap

3.6.2 Kriteria Eksklusi

Pasien yang tidak memiliki gejala apapun pada penyakit COVID-19 (Asimtomatis)

3.7 Prosedur Kerja

3.7.1 Metode Pengambilan data

Pada penelitian ini menggunakan jenis data sekunder, yaitu data diperoleh dari sumber data yang disediakan pada rekam medik. Data didapatkan melalui dengan cara melalui teknik observasi.

3.7.2 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah dengan menggunakan data rekam medik yang disediakan oleh tempat yang akan diteliti.

3.8 Cara Kerja

1. Mengajukan surat ijin melakukan penelitian kepada Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan.
2. Mengajukan surat ethical clearance kepada Fakultas Kedokteran Universitas HKBP Nommensen Medan
3. Menjelaskan tujuan penelitian kepada admin dan meminta Surat keterangan kampus untuk tempat penelitian
4. Setelah mendapatkan izin dari pihak terkait maka, peneliti mengambil data dari Rumah Sakit yang dituju
5. Mengolah dan menganalisa data yang didapatkan

3.9 Identifikasi Variabel

Variabel bebas : Manifestasi dermatologis

Variabel terikat : Tingkat Keparahan pasien COVID-19

3.10 Defenisi Operasional

Variabel	Defenisi	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Manifestasi Dermatologi	Merupakan kumpulan gejala dermatologis yang dialami oleh pasien COVID-19 yang bukan didiagnosis sebagai penyakit kulit lainnya yaitu : <ol style="list-style-type: none"> 1. Ruam Urtikaria 2. Lesi <i>eritematosa/</i> <i>makulopapul</i> <i>ar/ruam</i> <i>morbilifom,</i> 3. <i>Papulovesi-</i> <i>cular-</i> <i>exanthen</i> 4. Lesi <i>Chilblain</i> 5. <i>Livedo</i> 	Rekam medik	Melakukan observasi pada data sekunder pada pasien COVID-19 di RSUD Dr. Pirngadi	1. Ya 2. Tidak	Nominal

reticularis

6. Lesi

Vasculitic

Tingkat	Penilaian terhadap	Rekam	Pengambilan	Terdapat hasil	Ordinal
Keparahan COVID-19	tingkat keparahan pasien COVID-19 berdasarkan gejala yaitu : a. Gejala Ringan yaitu memiliki gejala ringan tanpa komplikasi b. Gejala Sedang yaitu memiliki gejala Pneumonia Ringan c. Gejala Berat yaitu ditemukan pasien dijumpai gejala Penumonia berat/ISPA d. Gejala Kritis yaitu ditemukan	Medik	data sekunder pada pasien COVID-19 RSUD Pirngadi	ukur berupa : a. Ringan b. Sedang c. Berat d. Kritis	

gejala ARDS
(*Acute
Respiratory
Distress
Syndrome*)

3.11 Analisa data

3.11.1 Analisis Univariat

Analisis data ini dilakukan untuk mengetahui gambaran karakteristik pasien COVID-19 dan manifestasi dermatologi serta persentase yang didapatkan masing-masing nantinya.

3.11.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat ini dilakukan untuk menganalisis dua variabel yaitu variabel dependen dengan variabel independen. Analisis ini dilakukan menggunakan uji komparatif tidak berpasangan dengan Uji *chi square* atau Uji *fisher*.