

JURNAL KEDOKTERAN DAN KESEHATAN

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Pilihan Terapi

¹Yelvi Levani, ²Aldo Dwi Prastya, ³Siska Mawaddatunnadila

¹Dosen Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surabaya

^{2,3}Mahasiswa S1 Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Surabaya

Jl. Sutorejo No. 59 Surabaya, Jawa Timur 60113.

Email : yelvillevani@fk.um-surabaya.ac.id

ABSTRAK

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) ditemukan pada akhir tahun 2019 tepatnya bulan Desember di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China dan kemudian menyebar ke hampir seluruh dunia. Covid-19 disebabkan oleh betacoronavirus jenis baru yang cenderung mirip SARS-CoV dan MERS-CoV. Tujuan penulisan ini untuk memberikan telaah mengenai patofisiologi, manifestasi klinis, dan perkembangan penelitian tatalaksana Covid-19. Jenis *review* yang digunakan dalam artikel ini berbentuk *literature review* terhadap 41 artikel Covid-19 dengan menggunakan *database PubMed* dan *Google Scholar*. Covid-19 termasuk dalam genus betacoronavirus, hasil analisis menunjukkan adanya kemiripan dengan SARS. Gejala umum di awal penyakit adalah demam, kelelahan atau myalgia, batuk kering. Serta beberapa organ yang terlibat seperti pernapasan, gastrointestinal, dan neurologis. Sampai saat ini, WHO dan beberapa Negara sedang melaksanakan uji klinis untuk menemukan obat yang tepat untuk Covid-19, studi ini bernama *SOLIDARITY*. Terdapat 4 kelompok dalam studi ini, yaitu kelompok LPV/r dan *Interferon-beta*, Remdesivir, Klorokuin dan Hidroksiklorokuin. Faktor virus dengan respon imun menentukan keparahan dari infeksi Covid-19. Gejala umum di awal penyakit adalah demam (83-98%), kelelahan atau myalgia, batuk kering (76-82%) dan sesak napas (31-55%). Dari telaah terhadap studi yang ada didapatkan bahwa sampai saat ini Remdesivir adalah obat yang paling berpotensi efektif terhadap Covid-19, walaupun begitu, masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan melakukan uji klinis yang lebih luas.

Kata kunci: *Patogenesis, Manifestasi klinis, Terapi, COVID-19*

ABSTRACT

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) was discovered at the end of 2019 to be precise in December in Wuhan City, Hubei Province, China and then spread to almost all over the world. Covid-19 is caused by a new type of betacoronavirus which tends to resemble SARS-CoV and MERS-CoV. The purpose of this paper is to provide an analysis of the pathophysiology, clinical manifestations, and development of research on the management of Covid-19. The type of review used in this article is in the form of a literature review of 41 Covid-19 articles using the PubMed and Google Scholar databases. Covid-19 is included in the genus betacoronavirus, the results of analysis show similarities to SARS. Common symptoms at the onset of illness are fever, fatigue or myalgia, dry cough. As well as several organs involved such as respiratory, gastrointestinal, and neurological. To date, WHO and several countries are conducting clinical trials to find the right drug for Covid-19, this study is called *SOLIDARITY*. There were 4 groups in this study, namely the LPV / r group and *Interferon-beta*, Remdesivir, Chloroquine and Hydroxychloroquine. Viral factors with immune response determine the severity of Covid-19 infection. Common symptoms at the onset of illness are fever (83-98%), fatigue or myalgia, dry cough (76-82%) and shortness of breath (31-55%). From a review of existing studies, it is found that to date Remdesivir is the drug with the most potential to be effective against Covid-19, however, further research is still needed by conducting more extensive clinical trials.

Keywords: *Pathogenesis, Clinical Manifestations, Therapeutic, COVID-19*

Pendahuluan

Akhir tahun 2019 tepatnya pada bulan Desember dunia dihebohkan dengan berita munculnya wabah pneumonia yang tidak diketahui sebab pastinya.⁽¹⁾ Wabah ini pertama kali ditemukan di kota Wuhan Provinsi Hubei China.⁽¹⁾ Kebanyakan pasien pneumonia ini berawal dari pedagang di pasar Huanan yang menjual hewan hidup yang terletak di kota Wuhan.⁽¹⁾ Pada 7 Januari 2020 para peneliti berhasil mengidentifikasi penyebab pneumonia ini yakni jenis *novel coronavirus*.⁽²⁾ Secara resmi, WHO menamakan penyakit ini Covid-19 (*Corona Virus Disease 2019*) dan nama virus tersebut adalah SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).⁽²⁾

Pada tanggal 2 Januari 2020, penderita meningkat menjadi 41 orang yang dirawat di rumah sakit teridentifikasi positif Covid-19 setelah hasil tes keluar dari laboratorium di kota Wuhan.⁽³⁾ Sebagian dari penderita memiliki penyakit bawaan seperti kardiovaskular, diabetes melitus, dan hipertensi.⁽³⁾ Penyebaran virus ini semakin meningkat dan telah menyebar hampir ke seluruh Negara di dunia sehingga pada tanggal 11 Maret 2020, WHO mengumumkan Covid-19 sebagai pandemi.⁽⁴⁾ Hingga 15 Juni 2020 tercatat 7.805.148 kasus tersebar di seluruh dunia.⁽⁴⁾ Dimulai dari penularan hewan ke manusia, diikuti penyebaran dari manusia ke manusia.⁽⁵⁾ Beberapa pasien yang telah menjalani tes radiografi memiliki perubahan di paru-parunya. Selain itu, rata-rata jumlah sel limfosit dan trombosit pasien menunjukkan hasil yang lebih rendah dan disertai hipoksemia.⁽⁵⁾

Penanganan yang dapat dilakukan adalah pemberian obat simptomatik, pemasangan oksigenasi, dan menjaga tanda-tanda vital agar tetap normal.⁽⁵⁾ Hingga saat ini, pengobatan khusus Covid-19 belum ditemukan. Lu H tahun (2020) merekomendasikan beberapa obat terapi antivirus untuk Covid-19 yaitu IFN- α (5 juta U), lopinavir dan ritonavir (400 mg/100mg bid po).⁽³⁾

Telaah pustaka ini ditulis dengan mengumpulkan dan menganalisis artikel mengenai patogenesis, manifestasi klinis serta tatalaksana Covid-19. Artikel yang digunakan didapatkan dari database PubMed dan Google Scholar dengan kata kunci patogenesis, manifestasi klinis dan tatalaksana Covid-19. Artikel yang ditelaah adalah artikel *full text* yang diterbitkan dalam waktu 5 tahun terakhir.

Metode

Jenis *review* yang digunakan dalam artikel ini berbentuk *literature review* terhadap 41 artikel Covid-19 dengan menggunakan database PubMed, Google Scholar, dengan kata kunci Patogenesis, Manifestasi Klinis, dan Tatalaksana Covid-19. Dengan kriteria artikel yang ditinjau dalam rentang waktu kurang dari 5 tahun terakhir. Pengumpulan artikel dilakukan pada bulan April – Juni 2020, dengan menggunakan kata kunci ((COVID19[Judul/abstrak] OR “corona virus” or “SARS-CoV-2” AND Indonesia [Judul/abstrak] OR ((COVID19[MESH] OR “corona virus”[MESH] or “SARS-CoV-2”[MESH])) pada *website pubmed*. Kami juga mengambil data dari situs pemerintah maupun WHO yang terkait tentang COVID-19.

Hasil

Sumber Data

Kami mendapatkan 41 referensi yang berasal dari *PubMed*, *Google scholar*, situs WHO maupun situs pemerintah yang terkait tentang COVID-19.

Tabel 1. Pustaka

Topik COVID-19	Jumlah Referensi	No Referensi
Epidemiologi	8	1, 6-12
Virologi	5	10-15
Patogenesis	7	10, 16-21
Gejala Klinis	8	6, 22-28
Faktor Risiko	5	10, 29-32
Tatalaksana	9	33-41

Epidemiologi

Berawal pada bulan Desember 2019 tepatnya pada tanggal 29 Desember 2019, ditemukan lima kasus pertama pasien pneumonia di Kota Wuhan Provinsi Hubei, China.⁽¹⁾ Lima orang tersebut dirawat dirumah sakit dengan *acute respiratory distress syndrome* dan satu diantaranya meninggal dunia.⁽⁶⁾ Sekitar 66% penderita terpajan di pasar ikan atau pasar makanan laut (*Wet Market*) Huanan di kota Wuhan.⁽⁶⁾ Thailand adalah Negara pertama yang terkonfirmasi Covid-19 diluar Negara China pada tanggal 13 Januari 2020. Thailand terkonfirmasi positif Covid-19 sebanyak 3.135 kasus dan 58 kematian sejak tanggal 13 Januari 2020 hingga 15 Juni 2020.⁽⁷⁾ Penderita Covid-19 meningkat pesat menjadi 7.734 kasus pada tanggal 30 Januari 2020 dan pada tanggal yang sama terkonfirmasi 90 kasus pasien positif Covid-19 yang berasal dari berbagai Negara baik di benua Asia, Eropa dan Australia.⁽⁸⁾ Pada tanggal 30 Januari 2020 pula, WHO membunyikan alarm darurat kesehatan

masyarakat yang menjadi perhatian oleh seluruh dunia yaitu *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC).⁽⁹⁾

Penyebaran kasus pertama Covid-19 di Indonesia pada tanggal 02 Maret 2020 yang terkonfirmasi sebanyak 2 penderita yang berasal dari Jakarta.⁽¹⁰⁾ Tanggal 15 Juni 2020, sebanyak 38.277 kasus terkonfirmasi positif Covid-19 dan terkonfirmasi meninggal sebanyak 2.134 kasus.⁽¹¹⁾ Di Jawa Timur, pada tanggal 19 Juni 2020 terkonfirmasi penderita Covid-19 sebanyak 9.046 +209 kasus baru, terkonfirmasi sembuh sebanyak 2.763 kasus, dan terkonfirmasi meninggal sebanyak 721 kasus.⁽¹²⁾

Virologi

Coronavirus termasuk virus yang menyerang saluran pernapasan.⁽¹⁰⁾ Virus yang berhubungan dengan infeksi pada saluran pernapasan akan menggunakan sel epitel dan mukosa saluran napas sebagai target awal dan menyebabkan infeksi pada saluran pernapasan atau kerusakan organ.⁽¹⁰⁾ Virus corona merupakan virus RNA rantai tunggal dan rantai positif yang masuk keluarga *coronaviridae* yang dibagi menjadi subfamili menurut serotip dan genotip karakteristik yang meliputi α , β , γ dan δ .⁽¹⁰⁾ *Coronavirus* pada umumnya menyerang hewan khususnya kelelawar dan unta. *Coronavirus* mempunyai sampul (*enveloped*), dengan partikel bulat dan seringkali berbentuk pleomorfik.⁽¹³⁾ Dinding *coronavirus* dilapisi oleh protein S sebagai protein antigenik utama yang dapat berikatan dengan reseptor yang ada di tubuh hostnya.⁽¹³⁾ Terdapat enam jenis *coronavirus* yang

ditemukan di saluran napas pada manusia yaitu 229E, NL63 dari genus *Polygonum*, OC43 dan HPU dari genus beta, *Middle East Respiratory Syndrome-associated Coronavirus* (MERS-CoV), and *Severe Acute Respiratory Syndrome-associated Coronavirus* (SARS-CoV). *Coronavirus* jenis baru atau SARS-CoV2 penyebab Covid-19 dapat diklasifikasikan dalam kelompok betacoronavirus yang menyerupai SARS-CoV dan MERS-CoV tetapi tidak sama persis.⁽¹³⁾

Coronavirus pada kelelawar merupakan sumber utama yang menyebabkan *Middle East Respiratory Syndrome-associated Coronavirus* (MERS-CoV) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome-associated Coronavirus*.⁽¹⁴⁾ *Coronavirus* sensitif terhadap panas, dengan suhu 56 derajat celcius selama 30 menit dinding lipid dapat dihancurkan.⁽¹³⁾ Alkohol 75%, klorin mengandung desinfektan, asam peroksiasetat dan klorform juga dapat melarutkan lipid *coronavirus*.⁽¹³⁾ Menurut Van Doremalen dkk, 2020 menyebutkan bahwa *coronavirus* lebih stabil pada plastik dan *stainless steel* >72 jam dibandingkan tembaga (4 jam) dan kardus (24 jam).⁽¹⁵⁾

Patogenesis

Coronavirus atau Covid-19 termasuk dalam genus betacoronavirus, hasil analisis menunjukkan adanya kemiripan dengan SARS.⁽¹⁰⁾ Pada kasus Covid-19, trenggiling diduga sebagai perantaranya karena genomnya mirip dengan *coronavirus* pada kelelawar (90,5%) dan SARS-CoV2 (91%).⁽¹⁰⁾ *Coronavirus disease* 2019 Covid-19 atau yang sebelumnya disebut SARS-CoV2. Covid-19

pada manusia menyerang saluran pernapasan khususnya pada sel yang melapisi alveoli.⁽¹⁶⁾ Covid-19 mempunyai glikoprotein pada *enveloped spike* atau protein S.⁽¹⁶⁾ Untuk dapat meninfeksi “manusia” protein S virus akan berikatan dengan reseptor ACE2 pada plasma *membrane* sel tubuh manusia.⁽¹⁶⁾ Di dalam sel, virus ini akan menduplikasi materi genetik dan protein yang dibutuhkan dan akan membentuk virion baru di permukaan sel.⁽¹⁶⁾ Sama halnya SARS-CoV setelah masuk ke dalam sel selanjutnya virus ini akan mengeluarkan genom RNA ke dalam sitoplasma dan golgi sel kemudian akan ditranslasikan membentuk dua lipoprotein dan protein struktural untuk dapat bereplikasi.⁽¹⁷⁾

Faktor virus dengan respon imun menentukan keparahan dari infeksi Covid-19 ini. Efek sitopatik virus dan kemampuannya dalam mengalahkan respon imun merupakan faktor keparahan infeksi virus. Sistem imun yang tidak adekuat dalam merespon infeksi juga menentukan tingkat keparahan, di sisi lain respon imun yang berlebihan juga ikut andil dalam kerusakan jaringan.⁽¹⁸⁾ Saat virus masuk ke dalam sel selanjutnya antigen virus akan dipresentasikan ke *Antigen Presentation Cell* (APC). Presentasi sel ke APC akan merespon sistem imun humoral dan seluler yang dimediasi oleh sel T dan sel B.⁽¹⁸⁾ IgM dan IgG terbentuk dari sistem imun humoral. Pada SARS-CoV IgM akan hilang pada hari ke 12 dan IgG akan bertahan lebih lama.⁽¹⁸⁾ Virus dapat menghindari dari sistem imun dengan cara menginduksi vesikel membran ganda yang tidak mempunyai *pattern recognition receptors* (PRRs) dan dapat bereplikasi di dalam vesikel

tersebut sehingga tidak dapat dikenali oleh sel imun.⁽¹⁹⁾

Pasien konfirmasi positif Covid-19 dengan gejala klinis ringan menunjukkan respon imun didapatkan peningkatan sel T terutama CD8 pada hari ke 7-9, selain itu ditemukan T *helper* folikular dan *Antibody Secreting Cells* (ASCs).⁽²⁰⁾ Pada hari ke 7 hingga hari ke 20, ditemukan peningkatan IgM/IgG secara progresif.⁽¹⁸⁾ Jika dibandingkan dengan kontrol sehat, jumlah monosit CD14+ dan CD16+ mengalami penurunan.⁽²⁰⁾ Namun pada orang konfirmasi positif Covid-19 dengan tanda dan gejala yang ringan tidak ditemukan peningkatan kemokin dan sitokin proinflamasi.⁽²⁰⁾

Pada pasien konfirmasi positif Covid-19 dengan gejala klinis berat memberikan hasil profil imunologi yang berbeda dengan klinis ringan. Pada kasus klinis berat ditemukan hitung limfosit yang rendah, serta hasil monosit, basofil, dan eosinofil lebih rendah pada pasien Covid-19 dengan klinis berat.⁽²¹⁾ Terdapat pula peningkatan mediator proinflamasi (TNF- α , IL 1, IL6 dan IL 8) namun pada sel T *helper*, T supresor dan T regulator mengalami penurunan pada kasus Covid-19 klinis berat.⁽²¹⁾ Pasien Covid-19 yang mengalami *Acute Distress Respiratory Syndrome* (ARDS) juga ditemukan sel T CD4 dan CD 8 mengalami penurunan, limfosit CD 4 dan CD8 mengalami hiperaktivasi.⁽²¹⁾ ARDS merupakan salah satu penyebab kematian pada kasus Covid-19 yang diakibatkan oleh peningkatan mediator proinflamasi (badai sitokin) yang tidak terkontrol. Hal itu akan mengakibatkan

kerusakan paru terbentuknya jaringan fibrosis sehingga dapat terjadinya kegagalan fungsi.⁽²¹⁾

Gejala Klinis

Rata-rata masa inkubasi adalah 4 hari dengan rentang waktu 2 sampai 7 hari.⁽²²⁾ Masa inkubasi dengan menggunakan distribusi lognormal yaitu berkisar antara 2,4 sampai 15,5 hari.⁽²³⁾ Periode bergantung pada usia dan status imunitas pasien.⁽²²⁾ Rerata usia pasien adalah 47 tahun dengan rentang umur 35 sampai 58 tahun serta 0,9% adalah pasien yang lebih muda dari umur 15 tahun.⁽²²⁾ Gejala umum di awal penyakit adalah demam, kelelahan atau myalgia, batuk kering. Serta beberapa organ yang terlibat seperti pernapasan (batuk, sesak napas, sakit tenggorokan, hemoptisis atau batuk darah, nyeri dada), gastrointestinal (diare, mual, muntah), neurologis (kebingungan dan sakit kepala).⁽⁶⁾ Namun tanda dan gejala yang sering dijumpai adalah demam (83-98%), batuk (76-82%), dan sesak napas atau dyspnea (31-55%).⁽²⁴⁾

Pasien dengan gejala yang ringan akan sembuh dalam waktu kurang lebih 1 minggu, sementara pasien dengan gejala yang parah akan mengalami gagal napas progresif karena virus telah merusak alveolar dan akan menyebabkan kematian.⁽²⁵⁾ Kasus kematian terbanyak adalah pasien usia lanjut dengan penyakit bawaan seperti kardiovaskular, hipertensi, diabetes mellitus, dan parkinson.⁽²⁶⁾ Seperempat pasien yang dirawat di rumah sakit Wuhan memiliki komplikasi serius berupa aritmia, syok, cedera ginjal akut dan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS).⁽²⁷⁾ Pasien yang menjalani pemeriksaan penunjang

CT Scan, menunjukkan tanda pneumonia bilateral dengan opasitas bilateral *ground glass*.⁽²⁸⁾ Perlu diingat, terdapat kesamaan gejala antara betacoronavirus dengan Covid-19 yaitu batuk, sesak napas, dan opasitas bilateral *ground glass* pada CT Scan dada.⁽⁶⁾

Tabel 2. Hasil Penelitian Gejala Klinis Covid-19

Referensi	Subjek Penelitian	Temuan
Huang C et al., 2020.	Pasien terkonfirmasi positif Covid-19	Demam (98%), batuk (76%), myalgia (44%). Gejala penyerta meliputi hemoptisis (5%), diare (3%)
Wu YC et al., 2020.	Pasien terkonfirmasi positif Covid-19	Gejala dimulai dari sindrom non spesifik. Termasuk demam, batuk kering, dan myalgia. Demam (83-98%), batuk (76-82%), sesak (31-55%).
Wang D et al., 2020.	Pasien terkonfirmasi positif Covid-19	Demam (98,6%), myalgia (69,6%), dan batuk kering (59,4%).

Faktor Risiko

Laki-laki perokok aktif adalah faktor risiko dari infeksi Covid-19.⁽²⁹⁾ Begitu pula dengan pasien yang sudah ada penyakit bawaan seperti diabetes mellitus, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular (perokok, diabetes mellitus, serta hipertensi) terdapat peningkatan pada reseptor ACE2.⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾ Pasien lanjut usia yang memiliki komorbiditas seperti penyakit kardiovaskular, hipertensi, penyakit ginjal kronis, dan diabetes mellitus memiliki faktor risiko lebih besar terkena SARS-CoV-2.⁽³⁰⁾ Pengguna (ARB) *angiotensin receptor blocker* berisiko tinggi terkena Covid-19.⁽³¹⁾ Pasien dengan kanker lebih rentan terhadap infeksi daripada orang yang tidak memiliki kanker,

karena keadaan immunosupresif sistemik mereka disebabkan kemoterapi dan pembedahan.⁽³²⁾ Karenanya, pasien kanker memiliki risiko tinggi terkena Covid-19 dan prognosinya buruk.⁽³²⁾ Menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), faktor risiko yang paling penting adalah kontak langsung dengan penderita Covid-19.⁽¹⁰⁾ Baik itu tinggal serumah, atau memiliki riwayat berpergian ke tempat pandemik.⁽¹⁰⁾ Tenaga medis adalah salah satu risiko paling tinggi tertular SARS-CoV-2 ini.⁽¹⁰⁾

Tatalaksana

Hingga saat ini, belum ada obat yang spesifik dan vaksin untuk pasien Covid-19. Penanganan yang dapat dilakukan adalah pemberian obat simptomatik, pemasangan oksigenasi, dan menjaga tanda-tanda vital agar tetap normal.⁽²⁴⁾ Chen N dkk (2020) telah melakukan penelitian pada 99 kasus penderita Covid-19 di Kota Wuhan, mengatakan bahwa 75 pasien yang dirawat di rumah sakit di Kota Wuhan telah diberikan obat antivirus berupa oseltamivir 75 mg setiap 12 jam, lopinavir dan ritonavir 500 mg diberikan oral sebanyak dua kali sehari, serta pemberian ganciclovir 25 gram tiap 12 jam secara intravena.⁽⁹⁾ Pemberian antivirus terus dilakukan hingga 3-14 hari.⁽⁹⁾ Hampir semua pasien diberikan terapi antibiotik, 25 pasien diobati dengan antibiotik dosis tunggal dan 45 pasien kombinasi.⁽⁹⁾ Antibiotik diberikan ketika terjadi infeksi sekunder dari bakteri.⁽¹⁰⁾ Antibiotik yang diberikan adalah cephalosporin, quinolons, carbapenem, dan tigecycline.⁽⁹⁾

Lu H tahun (2020) merekomendasikan beberapa obat terapi antivirus untuk COVID-19 yaitu IFN-Alfa (5 juta U), lopinavir dan ritonavir (400 mg/100mg bid po).⁽³⁾ IFN-alfa adalah obat antivirus spektrum luas yang dapat mengobati hepatitis B, sedangkan lopinavir dan ritonavir adalah salah satu jenis protease inhibitor yang digunakan untuk pengobatan HIV.⁽³⁾ Saat ini, WHO dan beberapa negara sedang melaksanakan uji klinis untuk menemukan obat yang cocok pada Covid-19, uji trial ini bernama *SOLIDARITY*.⁽³³⁾ Uji ini terdapat 4 kelompok, yaitu kelompok LPV/r dan *Interferon-beta* (IFN-beta), remdesivir, serta CLQ dan HCQ.⁽¹⁰⁾ Di bawah ini adalah beberapa obat yang dianggap mampu menangani Covid-19:

1. Remdesivir (RDV)

Remdesivir adalah antivirus spektrum luas yang akhir-akhir ini telah efektif digunakan pada virus RNA seperti SARS-CoV dan MERS.⁽¹⁰⁾ Pada kasus pertama *novel coronavirus disease* 2019 di Amerika Serikat yang memberikan remdesivir untuk penggunaan antivirus pada hari ke 11, mengakibatkan penurunan *viral load* pada nasofaring dan orofaring, serta kondisi klinis pasien membaik.⁽³⁴⁾ Remdesivir adalah obat terbaik untuk saat ini.⁽³⁵⁾

2. Klorokuin (CLQ) dan Hidroksiklorokuin (HCQ)

Klorokuin adalah obat autoimun dan obat antimalaria. Obat ini dapat menghambat infeksi virus dengan cara meningkatkan pH endosomal serta mengganggu glikosilasi seluler reseptor SARS-CoV.⁽¹⁰⁾ Selain itu, klorokuin mempunyai aktivitas permodulasi

imun yang dapat meningkatkan efek antivirus *in vivo*.⁽³⁶⁾ Klorokuin sendiri didistribusikan di seluruh tubuh termasuk paru-paru.⁽³⁶⁾ Sementara itu, Yao dkk tahun (2020) memberikan pilihan hidroksiklorokuin sebagai pengganti klorokuin.⁽³⁷⁾ Dalam penelitian *in vitro* tersebut, menunjukkan hasil klorokuin dan hidroksiklorokuin sama-sama memberikan hasil efektivitas yang baik.⁽³⁷⁾ Namun nilai EC_{50} klorokuin yaitu (23,90 dan 5,47 μ M) lebih besar daripada nilai EC_{50} hidroksiklorokuin yaitu (6,14 dan 0,72 μ M) pada 24 dan 48 jam.⁽³⁷⁾ Dari hasil tersebut, hidroksiklorokuin menunjukkan anti SARS-CoV-2 lebih baik daripada klorokuin. dibuktikan dengan nilai EC_{50} hidroksiklorokuin lebih rendah dari nilai EC_{50} klorokuin.⁽³⁷⁾ Dosis anjuran diberikannya hidroksiklorokuin yaitu 400 mg dua kali sehari dosis awal dan dilanjutkan dengan dosis lanjutan 200 mg dua kali sehari selama 4 hari.⁽¹⁰⁾

3. Ritonavir dan Lopinavir (LPV/r)

Lopinavir dan ritonavir tidak begitu berefek pada Covid-19 ini.⁽³⁸⁾ Lopinavir dan ritonavir memiliki kemampuan inhibisi replikasi, bukan mensupresi jumlah virusnya.⁽³⁹⁾ Namun Cao B dkk tahun (2020) melakukan penelitian pada 199 kasus mengenai kelompok dengan pemberian ritonavir dan lopinavir dengan kelompok perawatan yang standar.⁽³⁹⁾ Didapatkan hasil bahwa angka kematian kelompok pemberian ritonavir dan lopinavir setelah 28 hari lebih rendah dibanding perlakuan kelompok perawatan standar.⁽³⁸⁾

4. Interferon- α (IFN- α)

SARS-CoV dan MERS-CoV dapat mengganggu jalur persinyalan interferon.⁽⁴⁰⁾ Misal, protein Orf6 SARS-CoV mengganggu transportasi karyopherin sehingga akan menghambat pada inti transkripsi (STAT1).⁽⁴⁰⁾ Begitu pula Protein Orf3b pada SARS-CoV menghambat fosforilasi IRF3 yang mengaktifasi interferon.⁽⁴⁰⁾ Namun, protein Orf6 dan protein Orf3 dalam SARS-CoV-2 telah terpotong dan telah hilang fungsi anti-interferonnya.⁽⁴⁰⁾ Maka dari itu, SARS-CoV-2 sensitif terhadap interferon α . Dengan begitu, pengobatan interferon α lebih aman dan efisien.⁽⁴⁰⁾

Menurut buku diagnosis dan tatalaksana Covid-19 di Indonesia yang disusun oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) tahun 2020, tatalaksana untuk pasien *coronavirus disease 2019* dibagi menjadi tatalaksana orang tanpa gejala (OTG), orang dengan gejala ringan, sedang, dan berat, adapun penjelasan dari ketiganya sebagai berikut:⁽⁴¹⁾

1. Orang tanpa Gejala (OTG)

Untuk orang tanpa gejala, isolasi mandiri di rumah selama 14 hari dan dipantau oleh Fasilitas Kesehatan Tingkat Primer (FKTP) melalui telepon.⁽⁴¹⁾ Jika terdapat penyakit penyerta (komorbid), lanjutkan mengonsumsi obat – obatan yang telah rutin dikonsumsi.⁽⁴¹⁾ Jika obat rutin pasien adalah *Angiotensin Receptor Blocker* dan *Ace-inhibitor*, harap berkonsultasi pada dokter spesialis dalam dan dokter spesialis jantung.⁽⁴¹⁾ Dianjurkan meminum vitamin C, B, E, dan Zink selama 14 hari.⁽⁴¹⁾

Berbagai pilihan vitamin C yang dapat dipilih yaitu vitamin C tablet isap (500mg per 12 jam oral selama 30 hari), dan vitamin C tablet non acid (500mg per 6-8 jam oral untuk 14 hari).⁽⁴¹⁾

2. Orang dengan gejala ringan

Untuk pasien dengan gejala ringan, melakukan isolasi mandiri di rumah selama 14 hari dan ditangani serta dikontrol oleh FKTP (puskesmas) selama 14 hari sebagai pasien rawat jalan.⁽⁴¹⁾ Untuk pilihan terapi yang dapat digunakan pada orang gejala ringan yaitu:⁽⁴¹⁾

- a. Minum multivitamin berupa vitamin C, B, E, dan Zink.
- b. Vitamin C tablet isap 500 mg per 12 jam oral selama 30 hari
- c. Klorokuin fosfat 500mg per 12 jam oral untuk lima hari / Hidroksiklorokuin (sediaan 200mg) 400mg per 24 jam per oral dalam 5 hari
- d. Azitromisin 500mg per 24 jam per oral untuk 5 hari alternatif menggunakan levofloxacin 750mg per 24 jam selama 5 hari
- e. Simptomatik bila demam beri paracetamol
- f. Antivirus berupa oseltamivir 75 mg per 12 jam per oral atau favipiravir 600 mg per 12 jam per oral dalam waktu 5 hari.

3. Orang dengan gejala sedang

Harus dirujuk ke rumah sakit rujukan Covid-19 dan diisolasi selama 14 hari.⁽⁴¹⁾ Untuk pilihan terapi yang dapat digunakan pada orang gejala sedang yaitu:⁽⁴¹⁾

- a. Konsumsi vitamin C 200-400 mg per 8 jam (100 cc NaCl 0,9%) habis 1 jam (drip intravena).
 - b. Klorokuin fosfat 500 mg per 12 jam oral selama 5-7 hari / Hidroksiklorokuin (sediaan 200 mg) sebanyak 400 mg per 12 jam per oral dilanjutkan 400 mg per 24 jam per oral dalam 5-7 hari.
 - c. Azitromisin 500 mg per 24 jam per intravena atau peroral dalam 5-7 hari alternative menggunakan levofloxacin 750 mg per 24 jam per intravena atau peroral dalam waktu 5-7 hari.
 - d. Simtomatis bila demam beri paracetamol
 - e. Antivirus berupa oseltamivir 75 mg per 12 jam oral atau favipiravir (sedian 200 mg) dengan *loading dose* 1600 mg per 12 jam per oral pada hari pertama dan dilanjutkan 2x600 mg pada hari ke 2-5.
4. Orang dengan gejala berat
 Harus isolasi diri di rumah sakit rujukan serta dirawat secara kohorting (ruang isolasi).⁽³⁹⁾ Untuk pilihan terapi yang digunakan pada orang dengan gejala berat adalah:⁽⁴¹⁾
- a. Klorokuin fosfat 500 mg per 12 jam per oral pada hari ke 1-3 selanjutnya 250 mg per 12 jam per oral pada hari ke 4-10 atau hidroksiklorokuin 400 mg per 24 jam per oral dalam 5 hari dan control EKG setiap 3 hari sekali
 - b. Azitromisin 500 mg per 24 jam dalam 5 hari atau levofloxacin 750 mg per 24 jam per iv dalam 5 hari
 - c. Jika terjadi sepsis, pemberian antibiotik disesuaikan dengan kondisi klinisnya

- serta fokus pada infeksi dan faktor risiko pasien
- d. Antivirus menggunakan oseltamivir 75 mg per 12 jam per oral atau favipiravir (sediaan 200 mg) dengan *loading dose* 1600 mg per 12 jam per oral pada hari pertama dan dilanjutkan dengan 2 x 600 mg pada hari ke 2-5
 - e. Konsumsi vitamin C dosis 200-400 mg per 8 jam (100 cc NaCl 0,9%) dan habis dalam waktu 1 jam (drip intravena)
 - f. Vitamin B1 1 ampul per 24 jam per iv
 - g. Hydroxycortison 100 mg per 24 jam per iv pada 3 hari pertama
 - h. Meneruskan obat-obatan penyakit penyerta (komorbid) dan obat komplikasi (jika terjadi komplikasi).

Tabel 3. Hasil Penelitian Tatalaksana Covid-19

Referensi	Subjek Penelitian	Temuan
Chen N et al., 2020	Pasien terkonfirmasi positif Covid-19	75 (75%) pasien menerima pengobatan antivirus selama 3-14 hari berupa oseltamivir 75 mg tiap 12 jam PO, gansiklovir 25 g tiap 12 jam IV, tablet lopinavir dan ritonavir 500 mg 2x1. 25 (25%) diberikan 1 antibiotik dan 45 (45%) pasien diberikan terapi kombinasi.
Lu H et al., 2020	Pasien terkonfirmasi positif Covid-19	Antivirus yang direkomendasikan IFN-Alfa (5 juta U), lopinavir dan ritonavir (400 mg/100mg bid po). Selain itu remdesivir mungkin merupakan obat potensial untuk pengobatan 2019-nCoV.

Referensi	Subjek Penelitian	Temuan
Yao B et al., 2020.	Pasien terkonfirmasi positif Covid-19	Hidroksikloroquin ditemukan lebih kuat daripada kloroquin. <i>Loading dose</i> 400 mg 2x1 hidroksikloroquin sulfat diberikan secara oral diikuti dosis pemeliharaan 200mg 2x1 selama 4 hari. Potensi kloroquin 3 kali lipat bila diberikan 500mg 2x1 selama 5 hari. Artinya, hidroksikloroquin dibandingkan kloroquin.
PDPI	Pasien terkonfirmasi positif Covid-19	Pilihan terapi yang direkomendasikan oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) meliputi kloroquin fosfat, antibiotik (azitromisin atau levofloxacin), antivirus (oseltamivir atau favipiravir).

Diskusi

Akhir tahun 2019 muncul wabah pneumonia yang disebabkan oleh Covid-19. Penyebaran kasus pertama Covid-19 di Indonesia pada tanggal 02 Maret 2020 yang terkonfirmasi sebanyak 2 penderita yang berasal dari Jakarta. Tanggal 15 Juni 2020, sebanyak 38.277 kasus terkonfirmasi positif Covid-19 dan terkonfirmasi meninggal sebanyak 2.134 kasus. *Coronavirus* atau Covid-19 termasuk dalam genus betacoronavirus, hasil analisis menunjukkan adanya kemiripan dengan SARS. Faktor virus dengan respon imun menentukan keparahan dari infeksi Covid-19 ini. Efek sitopatik virus dan kemampuannya dalam mengalahkan respon imun merupakan faktor keparahan infeksi virus. Sistem imun yang tidak adekuat dalam merespon infeksi juga

menentukan tingkat keparahan, di sisi lain respon imun yang berlebihan juga ikut andil dalam kerusakan jaringan.

Pasien konfirmasi positif Covid-19 dengan gejala klinis ringan menunjukkan respon imun didapatkan peningkatan sel T terutama CD8 pada hari ke 7-9, selain itu ditemukan T *helper* folikular dan *Antibody Secreting Cells* (ASCs). Pada pasien konfirmasi positif Covid-19 dengan gejala klinis berat memberikan hasil profil imunologi yang berbeda dengan klinis ringan. Pada kasus klinis berat ditemukan hitung limfosit yang rendah, serta hasil monosit, basofil, dan eosinofil lebih rendah pada pasien Covid-19 dengan klinis berat. Terdapat pula peningkatan mediator proinflamasi (TNF- α , IL 1, IL6 dan IL 8) namun pada sel T *helper*, T *supresor* dan T *regulator* mengalami penurunan pada kasus Covid-19 klinis berat.

Gejala umum di awal penyakit adalah demam, kelelahan atau myalgia, batuk kering. Serta beberapa organ yang terlibat seperti pernapasan (batuk, sesak napas, sakit tenggorokan, hemoptisis atau batuk darah, nyeri dada), gastrointestinal (diare, mual, muntah), neurologis (kebingungan dan sakit kepala). Namun tanda dan gejala yang sering dijumpai adalah demam (83-98%), batuk (76-82%), dan sesak napas atau dyspnea (31-55%). Menurut buku diagnosis dan tatalaksana Covid-19 di Indonesia yang disusun oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) tahun 2020, tatalaksana untuk pasien *coronavirus disease* 2019 dibagi menjadi tatalaksana orang tanpa gejala (OTG), orang dengan gejala ringan, sedang, dan berat. Ringan : vitamin C 500 mg

per 12 jam selama 30 hari, kloroquin fosfat 500 mg per 12 jam PO selama 5 hari, azitromisin 500 mg per 24 jam PO selama 5 hari, oseltamivir 75 mg per 12 jam PO. Sedang : vitamin C 200-400 mg per 8 jam drip 1 jam IV, kloroquin fosfat 500 mg per 12 jam PO selama 5-7 hari, azitromisin 500 mg per 24 jam PO selama 5-7 hari, oseltamivir 75 mg per 12 jam PO. Berat : kloroquin fosfat 500 mg per 12 jam PO selama 1-3 hari selanjutnya 250 mg per 12 jam PO hari ke 4-10, azitromisin 500 mg per 24 jam PO selama 5 hari, oseltamivir 75 mg per 12 jam PO, antibiotik untuk infeksi sekunder, vitamin C 200-400 mg per 8 jam drip 1 jam IV, vitamin B1 1 ampul/24 jam IV, hydroxycortison 100mg/24 jam per IV pada 3 hari pertama, meneruskan obat-obatan penyakit penyerta dan komplikasi.

Kesimpulan dan Saran

Hingga saat ini, penelitian vaksin dan obat spesifik untuk Covid-19 terus gencar dilakukan. WHO serta beberapa Negara sedang melaksanakan uji coba mengenai obat yang cocok untuk COVID-19. Uji trial ini dinamakan *SOLIDARITY*. Uji ini terdapat 4 kelompok, yaitu kelompok LPV/r dan IFN-beta, kelompok remdesivir, serta kelompok CLQ dan HCQ. Ada beberapa obat yang dianggap mampu menangani SARS-CoV-2 ini, yaitu remdesivir, klorokuin dan hidroklorokuin, lopinavir dan ritonavir, serta interferon- α . Namun remdesivir diduga obat yang berpotensi paling efektif. Tentunya untuk mendapatkan terapi Covid-19 yang paling efektif dibutuhkan penelitian lebih mendalam serta uji klinis pada populasi yang luas dalam jangka waktu tertentu.

Daftar Pustaka

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–207.
2. Irani Thevarajan, Thi H. O. Nguyen, Marios Koutsakos, Julian Druce, Leon Caly, Carolien E. van de Sandt, Xiaoxiao Jia, Suellen Nicholson, Mike Catton, Benjamin Cowie, Steven Y. C. Tong, Sharon R. Lewin & Katherine Kedzierska. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:453–5.
3. Lu H. Drug Treatment Options for the 2019-New Coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*. 2020;14(1):69–71.
4. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Disease Dashboard. 2020.
5. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):514–23.
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
7. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Disease Indonesia. WHO Coronavirus (COVID-19) Disease Dashboard. 2020.
8. Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR. The

- novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: Challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(3):1–4.
9. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507–13.
 10. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones.* 2020;7(1):45.
 11. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Disease Report. 2020.
 12. Pemerintah Jawa Timur. Jatim Tanggap Covid-19. 2020. p. <https://checkupcovid19.jatimprov.go.id/>.
 13. Wang Z, Qiang W, Ke H. A Handbook of 2019-nCoV Pneumonia Control and Prevention. Hubei Sci Technol Press. 2020;1–108.
 14. Perimpunan Dokter Paru Indonesia. Paduan Praktik Klinis Pneumonia COVID-19 berat tanpa komplikasi. 2020;(19):7.
 15. Van Doremalen, Neeltje; Trenton Bushmaker; Dylan H. Morris, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *Nejm.* 2020;0–2.
 16. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol* [Internet]. 2020;30(7):1346-1351.e2.
 17. 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.
 18. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424–32.
 19. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* [Internet]. 2020;10(2):102–8.
 20. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet.* 2020;395(10223):470–3.
 21. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10224):e35–6.
 22. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–20.
 23. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20 28 January 2020. *Eurosurveillance.* 2020;25(5):1–6.
 24. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chinese Med Assoc.* 2020;83(3):217–20.
 25. Hamid S, Mir MY, Rohela GK. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes New*

- Infect [Internet]. 2020;35:100679.
26. Adhikari SP, Meng S, Wu Y, Mao Y, Ye R, Wang Q, et al. A scoping review of 2019 Novel Coronavirus during the early outbreak period: Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control. 2020;1–12.
 27. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061–9.
 28. Meng, L; Hua, F; Bian, Z. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Emerging and Future Challenges for Dental and Oral Medicine. *J Dent Res.* 2020;1–7.
 29. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(4):e20.
 30. Lei F, George K, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet* [Internet]. 20AD;8(April):e21.
 31. 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):1–7.
 32. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335–7.
 33. WHO. “ Solidarity ” clinical trial for COVID-19 treatments. 2020. p. 1–6.
 34. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382(10):929–36.
 35. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2327–36.
 36. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269–71.
 37. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020;2:1–25.
 38. Baden LR, Rubin EJ. Covid-19 - The search for effective therapy. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1851–2.
 39. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787–99.
 40. Sallard E, Lescure F, Yazdanpanah Y, Mentre F, Pei N. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Research* 178. 2020;104791.
 41. Erlina Burhan, Agus Dwi Susanto, Sally A Nasution EG, Ceva Wicaksono Pitoyo, Adityo Susilo, Isman Firdaus A, Santoso, Dafsa Arifa Juzar, Syafri Kamsul Arif NG. L, Wulung, Triya Damayanti, Wiwien

Heru Wiyono P, Fathiyah Isbaniah, Diah Handayani, Soedarsono, Harsini JR, Sugiri, Afiatin, Edy Rizal Wahyudi, Tri Juli Edi Tarigan RH, et al. COVID-19. 1st ed. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia; 2020.