

Prinsip Surveilans

dalam Konteks Pengendalian
Pandemi COVID-19



Buku ini dimaksudkan sebagai referensi bagi para pembaca tentang prinsip dasar Surveilans dan bagaimana Surveilans dilakukan dalam konteks Pengendalian Pandemi COVID-19.

Sebagaimana kita ketahui, Surveilans adalah kegiatan analisis secara sistematis dan terus-menerus terhadap penyakit atau masalah-masalah kesehatan dan kondisi yang mempengaruhi terjadinya peningkatan dan penularan penyakit atau masalah-masalah kesehatan tersebut, agar dapat melakukan tindakan penanggulangan secara efektif dan efisien melalui proses pengumpulan data, pengolahan dan penyebaran informasi epidemiologi kepada penyelenggara program kesehatan. Salah satu pilar penting penanggulangan pandemi COVID-19 adalah surveilans yang baik, yang tentu mempunyai tujuan akhir dalam upaya pemutusan rantai penularan serta mengatasi kesakitan dan kematian akibat COVID-19.

Buku ini juga menjelaskan dalam bentuk kalimat yang tidak terlalu rumit sehingga mudah dipahami oleh pembacanya. Diharapkan buku ini dapat menambah referensi bagi semua para pembaca tidak hanya tenaga kesehatan dan calon tenaga kesehatan tetapi juga para pemangku kebijakan maupun masyarakat luas.

ISBN 978-623-6293-49-2



PENERBIT NEM
Jl. Raya Wangandana (Diponegoro) 2 Bujuraj, Pekalongan, Jawa Tengah, 51136
www.penerbitnem.com | penerbitnem@gmail.com | Penerbit Nem | 0853 331 7227

Dr. Iche Andriyani Liberty, S.KM., M.Kes, dkk.

Prinsip Surveilans dalam Konteks Pengendalian Pandemi COVID-19

Dr. Iche Andriyani Liberty, S.KM., M.Kes
Prof. Dr. dr. RM. Suryadi Tjekyan, DTM&H, MPH
dr. Hanna Farida Rachmat

Prinsip Surveilans

dalam Konteks Pengendalian
Pandemi COVID-19



Copyrighted material

**KUTIPAN PASAL 72:
Ketentuan Pidana Undang-Undang Republik
Indonesia
Nomor 19 Tahun 2002 tentang HAK CIPTA**

1. Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima milyar rupiah).
2. Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud dalam ayat 1, dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

Dr. Iche Andriyani Liberty, S.KM., M. Kes
Prof. Dr. dr. RM. Suryadi Tjekyan, DTM&H, MPH
dr. Hanna Farida Rachmat

Prinsip Surveilans

dalam Konteks Pengendalian
Pandemi COVID-19



Pekalongan - Indonesia

Prinsip Surveilans

dalam Konteks Pengendalian Pandemi COVID-19

Copyright © 2021

Penulis:

Dr. Iche Andriyani Liberty, S.KM., M.Kes
Prof. Dr. dr. RM. Suryadi Tjekyan, DTM&H, MPH
dr. Hanna Farida Rachmat

Editor:

Moh. Nasrudin
(SK BNSP: No. Reg. KOM.1446.01749 2019)

Setting Lay-out & Cover:

Tim Redaksi

Diterbitkan oleh:

PT. Nasya Expanding Management
(Penerbit NEM - Anggota IKAPI)

Jl. Raya Wangandowo, Bojong
Pekalongan, Jawa Tengah 51156
Telp. (0285) 435833, Mobile: 0853-2521-7257
www.penerbitnem.com / penerbitnem@gmail.com

Hak Cipta dilindungi oleh Undang-Undang.
Dilarang memperbanyak sebagian
atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit

Cetakan ke-1, Juni 2021
Cetakan ke-2, Oktober 2021

ISBN: 978-623-6293-49-2

Kata Pengantar

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah Swt., karena atas rahmat dan hidayah-Nya, penyusunan Buku Prinsip Surveilans dalam Konteks Pengendalian Pandemi COVID-19 ini dapat diselesaikan.

Disiplin ilmu Epidemiologi mencakup aktivitas yang luas, termasuk melakukan penelitian, mendiskusikan penemuan atau hasil penelitian, dan berpartisipasi dengan ilmu dan sektor yang lainnya dalam mengambil keputusan praktik kesehatan masyarakat dan intervensinya. Surveilans merupakan kegiatan yang tidak terpisah dari cabang ilmu Epidemiologi.

Surveilans adalah kegiatan analisis secara sistematis dan terus-menerus terhadap penyakit atau masalah-masalah kesehatan dan kondisi yang mempengaruhi terjadinya peningkatan dan penularan penyakit atau masalah-masalah kesehatan tersebut, agar dapat melakukan tindakan penanggulangan secara efektif dan efisien melalui proses pengumpulan data, pengolahan dan penyebaran informasi epidemiologi kepada penyelenggara program kesehatan. Salah satu pilar penting penanggulangan pandemi COVID-19 adalah surveilans yang baik, yang tentu mempunyai tujuan akhir dalam upaya pemutusan rantai penularan serta mengatasi kesakitan dan kematian akibat COVID-19.

Tentu saja tidak mudah menulis buku yang dapat memenuhi kebutuhan seluruh kalangan, oleh karena itu

sebagai upaya untuk terus mengembangkan isi buku ini, penulis mengharapkan saran perbaikan dari para pengguna buku ini.

Penulis

Daftar Isi

KATA PENGANTAR __ v

DAFTAR ISI __ vii

BAB 1 PENDAHULUAN __ 1

BAB 2 SURVEILANS EPIDEMIOLOGI __ 4

- A. Pengertian dan Kegunaan Surveilans __ 4
- B. Unsur-unsur Sistem Surveilans Kesehatan Masyarakat __ 7
- C. Pendekatan pada Surveilans Kesehatan Masyarakat __ 8
- D. Kriteria untuk Membuat Program Surveilans Baru __ 13
- E. Faktor-faktor yang Menunjang Data Surveilans __ 14
- F. Langkah-langkah Surveilans Epidemiologi __ 21
- G. Sumber Data __ 33
- H. Ukuran-ukuran yang Digunakan __ 37
- I. Menghitung Kelengkapan, Ketepatan dan Kebenaran Laporan __ 46

BAB 3 MEMILIH MASALAH KESEHATAN UNTUK SURVEILANS __ 50

BAB 4 MENGIDENTIFIKASI ATAU MENGUMPULKAN DATA UNTUK SURVEILANS __ 54

- A. Sumber dan Metode Pengumpulan Data __ 55
- B. Pemantauan Lingkungan __ 57
- C. Survei __ 58

- D. Notifikasi __ 58
- E. Registri __ 60
- F. Analisis Ulang atau Penggunaan Data Sekunder __ 60

BAB 5 MENGANALISIS DAN MENGINTERPRETASIKAN DATA __ 62

- A. Menganalisis Berdasarkan Waktu __ 63
- B. Menganalisis Berdasarkan Tempat __ 64
- C. Diseminasi dan Interpretasi Data __ 64
- D. Mengevaluasi dan Meningkatkan Surveilans __ 65
- E. Karakteristik Surveilans yang Dilakukan dengan Baik (CDC, 2006) __ 66

BAB 6 SURVEILANS DALAM PENGENDALIAN PANDEMI COVID-19 __ 69

BAB 7 SURVEILANS DALAM KONTEKS PENGENDALIAN PANDEMI COVID-19 DI INDONESIA __ 205

- A. Kasus Suspek __ 212
- B. Kasus Probable __ 214
- C. Kasus Konfirmasi __ 215
- D. Kontak Erat __ 217
- E. Pelaku Perjalanan __ 221
- F. Discarded __ 223
- G. Selesai Isolasi __ 223
- H. Kematian __ 225
- I. *Mortality Surveillance, Virologic Surveillance, dan Serologic Surveillance* __ 226
- J. Prinsip dan Kegunaan Surveilans Terkait COVID-19 __ 237
- K. Membangun dan Memelihara Sistem Surveilans __ 242

- L. Analisis dan Penyebaran Data Surveilans __ **242**
- M. Surveilans sebagai Komponen Sistem Kesehatan Masyarakat Nasional __ **245**
- N. Ancaman Mutasi __ **250**

DAFTAR PUSTAKA __ 255

TENTANG PENULIS

Bab 1

PENDAHULUAN

Surveilans – dari bahasa Prancis *sur* (over) dan *veiller* (untuk mengawasi) – adalah “pengamatan yang dekat dan terus-menerus terhadap satu atau lebih orang untuk tujuan pengarah, pengawasan, atau pengendalian.” Dalam makalah klasiknya tahun 1963, Alexander Langmuir menerapkan surveilans untuk suatu penyakit yang berarti “pengawasan berkelanjutan atas distribusi dan tren kejadian [penyakit] melalui pengumpulan sistematis, konsolidasi, dan evaluasi laporan morbiditas dan mortalitas dan data relevan lainnya. ” Dia mengilustrasikan aplikasi ini dengan empat penyakit menular: malaria, poliomielitis, influenza, dan hepatitis. Sejak itu, pengawasan telah diperluas ke penyakit tidak menular dan cedera (dan faktor risikonya), dan sekarang kami menggunakan istilah surveilans kesehatan masyarakat. untuk menggambarkan penerapan umum surveilans untuk masalah kesehatan masyarakat.

Surveilans adalah suatu proses pengumpulan data, analisis, interpretasi yang sistematis dan terus-menerus dan penyebaran data yang tepat waktu yang berguna untuk pencegahan dan kontrol kegiatan secara efektif.

Dalam rangka meningkatkan efektivitas surveilans sesuai peran dan fungsi surveilans, setiap dinas kesehatan pemerintah dan swasta wajib melakukan kegiatan surveilans epidemiologi baik dari segi fungsional maupun strukturnya. Mengingat penyakit dan masalah kesehatan yang akan kita

hadapi di masa mendatang akan semakin rumit dan membutuhkan informasi yang lebih detil, cepat dan akurat.

Suatu pengumpulan, analisis dan interpretasi efek spesifik dari data secara terus-menerus dan sistematis, seperti angka kematian yang spesifik dan atau insidens; kematian dan atau insidens yang berkaitan dengan masalah kesehatan spesifik; status antibodi atau imunisasi; prevalensi faktor resiko perilaku untuk digunakan dalam perencanaan, pelaksanaan dan evaluasi kesehatan masyarakat.

Secara singkat, pentingnya penggunaan informasi surveilans untuk memantau kejadian penyakit yang banyak terjadi, mengidentifikasi daerah epidemi, membuat ukuran preventif dan kuratif yang dibutuhkan masyarakat di masa yang akan datang dan mengevaluasi kebijakan dan dampaknya pada kesehatan masyarakat.

Surveilans kesehatan masyarakat adalah pengumpulan, analisis, interpretasi, dan penyebaran data kesehatan yang berkelanjutan dan sistematis untuk membantu memandu pengambilan keputusan dan tindakan kesehatan masyarakat.

Tujuan surveilans kesehatan masyarakat, yang kadang-kadang disebut "informasi untuk tindakan", adalah untuk menggambarkan pola kejadian penyakit dan potensi penyakit yang sedang berlangsung sehingga tindakan penyelidikan, pengendalian, dan pencegahan dapat diterapkan secara efisien dan efektif. Hal ini dicapai melalui pengumpulan dan evaluasi sistematis laporan morbiditas dan mortalitas dan informasi kesehatan lain yang relevan, dan penyebaran data ini dan interpretasinya kepada mereka yang terlibat dalam pengendalian penyakit dan pengambilan keputusan kesehatan masyarakat.

Kata surveilans sudah lama digunakan pada epidemiologi. Surveilans epidemiologi adalah kegiatan analisis secara sistematis dan terus menerus terhadap penyakit atau masalah-masalah kesehatan dan kondisi yang mempengaruhi terjadinya peningkatan dan penularan penyakit atau masalah-masalah kesehatan tersebut, agar dapat melakukan tindakan penanggulangan secara efektif dan efisien melalui proses pengumpulan data, pengolahan dan penyebaran informasi epidemiologi kepada penyelenggara program kesehatan.



Bab 2

SURVEILANS EPIDEMIOLOGI

A. Pengertian dan Kegunaan Surveilans

Selama ini pengertian konsep surveilans epidemiologi sering di pahami hanya sebagai kegiatan pengumpulan dana dan penanggulangan KLB, pengertian seperti itu menyembunyikan makna analisis dan penyebaran informasi epidemiologi sebagai bagian yang sangat penting dari proses kegiatan surveilans epidemiologi. Menurut WHO, surveilans adalah proses pengumpulan, pengolahan, analisis, dan interpretasi data secara sistematis dan terus menerus serta penyebaran informasi kepada unit yang membutuhkan untuk dapat mengambil tindakan. Oleh karena itu perlu di kembangkan suatu definisi surveilans epidemiologi yang lebih mengedepankan analisis atau kajian epidemiologi serta pemanfaatan informasi epidemiologi, tanpa melupakan pentingnya kegiatan pengumpulan dan pengolahan data.

Sistem surveilans epidemiologi merupakan tatanan prosedur penyelenggaraan surveilans epidemiologi yang terintegrasi antara unit-unit penyelenggara surveilans dengan laboratorium, sumber-sumber data, pusat penelitian, pusat kajian dan penyelenggara program kesehatan, meliputi tata hubungan surveilans epidemiologi antar wilayah Kabupaten/Kota, Propinsi dan Pusat.

Surveilans Kesehatan adalah kegiatan pengamatan yang sistematis dan terus menerus terhadap data dan informasi tentang kejadian penyakit atau masalah kesehatan

dan kondisi yang mempengaruhi terjadinya peningkatan dan penularan penyakit atau masalah kesehatan untuk memperoleh dan memberikan informasi guna mengarahkan tindakan pengendalian dan penanggulangan secara efektif dan efisien (Permenkes No.45 Tahun 2014 Tentang Penyelenggaraan Surveilans Kesehatan).

Sistem surveilans epidemiologi adalah struktur paket pengaturan untuk mengumpulkan secara rutin dan menganalisis data untuk tipe spesifik dari *outcome* kesehatan. Sistem surveilans Epidemiologi memiliki sifat pasif atau aktif. Active surveillance systems membutuhkan pencarian kasus secara aktif pada populasi yang ditetapkan dan membutuhkan personel terlatih untuk mengambil dan meninjau pelayanan kesehatan dan catatan laboratorium untuk menemukan dan kasus konfirmasi. Sebaliknya, passive surveillance bergantung pada profesional kesehatan dan masyarakat untuk mengidentifikasi kasus dan menyampaikan laporan kepada sistem surveilans.

Sistem surveilans mutlak diperlukan pada program-program pemberantasan penyakit menular sebagai dasar perencanaan, monitoring dan evaluasi program. Saat ini surveilans cepat berkembang dari pengamatan sederhana terhadap individu sampai pengumpulan data penyakit secara keseluruhan yaitu tentang penderita, penyebab, lingkungan serta faktor-faktor yang berperan sehingga pengertian surveilans sekarang adalah surveilans epidemiologi. Dengan melakukan surveilans kita dapat menentukan apakah angka kejadian penyakit akibat kerja atau kecelakaan kerja mengalami peningkatan, di bagian/instalasi mana paling banyak terjadi, apakah ada

faktor-faktor tertentu yang menyebabkan kejadian meningkat, dan bagaimana upaya yang telah dilakukan untuk memperkecil risiko kejadian.

Hasil dari surveilans adalah data angka kejadian selama satu periode, misalnya satu tahun. Sebagai contoh, setelah mengamati angka kejadian tertusuk jarum suntik di rumah sakit X, anda ingin melakukan advokasi kepada pimpinan anda tentang perlunya dilakukan studi epidemiologis lebih lanjut tentang hal tersebut. Nantinya penelitian ini juga dapat diperluas tidak hanya terbatas pada angka kejadian tertusuk jarum suntik.

1. *Surveilans Aktif*

Suatu sistem yang aktif dapat ditegakkan bila agen-agen kesehatan berhubungan secara teratur, pengumpulan data, dan verifikasi informasi dari pelaporan organisasi dan individu. Sistem ini menyediakan pelaporan yang lebih kompleks tetapi lebih mahal dalam pelaksanaannya daripada sistem pasif; walaupun demikian, hal ini sering digunakan untuk periode dan tujuan yang tersendiri.

2. *Surveilans Pasif*

Suatu sistem yang menerima laporan yurisdiksi kesehatan dari individu atau institusi yang mendapat tugas berdasarkan hukum atau sukarela. Keuntungan dari sistem Surveilans ini adalah daerah geografinya (menerima data dari semua sumber pelaporan potensial) dan tidak memberatkan agen kesehatan tetapi keterbatasannya adalah ketidaklengkapan pelaporan data.

Menurut Permenkes No.45 Tahun 2014 Tentang Penyelenggaraan Surveilans Kesehatan, Penyelenggaraan Surveilans Kesehatan merupakan prasyarat program kesehatan dan bertujuan untuk: a. tersedianya informasi

tentang situasi, kecenderungan penyakit, dan faktor risikonya serta masalah kesehatan masyarakat dan faktor-faktor yang mempengaruhinya sebagai bahan pengambilan keputusan; b. terselenggaranya kewaspadaan dini terhadap kemungkinan terjadinya KLB/Wabah dan dampaknya; c. terselenggaranya investigasi dan penanggulangan KLB/Wabah; dan d. dasar penyampaian informasi kesehatan kepada para pihak yang berkepentingan sesuai dengan pertimbangan kesehatan.

B. Unsur-Unsur Sistem Surveilans Kesehatan Masyarakat (Diambil dari Buehler, 1998)

1. Definisi Kasus

Pada umumnya, definisi kasus dalam surveilans harus dimasukkan orang, tempat dan waktu. Jika peranan dasar surveilans dalam memantau penyakit pada tingkat bawah (masyarakat); walaupun demikian, definisi kasus haruslah sederhana sehingga mudah dimengerti dan mempermudah penyebaran diantara agen-agen pelapor. Definisi kasus juga mencerminkan metode untuk mengidentifikasi kasus. Diagnosis klinis, diagnosis laboratoris dan indikator resiko perilaku mungkin dapat dimasukkan yang tergantung tujuan sistem, informasi yang diperlukan, metode pelaporan atau metode pengumpulan data. Walaupun perluasan definisi dapat meningkatkan sensitivitasnya, hal itu juga membutuhkan keterampilan khusus dan lebih banyak biaya dalam pelaksanaannya. Hal ini dapat kita lihat bahwa perubahan definisi kasus akan mengarah pada perubahan dalam trend kesehatan dibawah sistem tersebut, dan perhatian harus diambil dalam interpretasi data surveilans.

2. Populasi Suveilans

Populasi target dalam sistem surveilans dapat berasal dari tingkat individu pada daerah spesifik (misalnya: sekolah, rumah sakit, klinik, pabrik, dll) sampai suatu tingkat masyarakat atau suatu bangsa tergantung pada tujuan sistem, daerah yang dalam surveilans, dan kesediaan para peserta dalam sistem surveilans. Populasi berdasarkan sistem surveilans dicari untuk mengidentifikasi kejadian masalah kesehatan spesifik dalam populasi dimana sampel yang sesuai mungkin didapat dengan tujuan untuk memperbaiki kualitas pengumpulan data.

3. Tingkat Kepercayaan

Baru-baru ini, epidemi HIV/AIDS telah meminta perhatian untuk melindungi tingkat kepercayaan rekaman surveilans karena diskriminasi terhadap pasien yang terinfeksi HIV. Bagaimanapun juga, identifikasi pribadi dibutuhkan untuk menyediakan pelayanan pada tingkat lokal, prosedur perlindungan tingkat kepercayaan harus dimasukkan data yang sensitif. Lagi pula, kode selain nama harus digunakan pada tingkat nasional untuk mengidentifikasi duplikat rekaman.

C. Pendekatan pada Surveilans Kesehatan Masyarakat

Istilah surveilans aktif dan pasif pada dasarnya digunakan untuk menggambarkan peranan agen-agen yang melakukan surveilans.

1. Atribut Surveilans Kesehatan Masyarakat

Pembatasan sistem surveilans dapat ditentukan dengan menggunakan atributnya. Atribut-atribut ini adalah sebagai berikut:

a. Sensitivitas

Sensitivitas dalam sistem surveilans sesuai dengan proporsi kasus dalam populasi spesifik yang dideteksi dengan sistem surveilans dan juga sistem untuk mendeteksi epidemi. Untuk menilai sensitivitas, yaitu dengan membandingkan jumlah kasus yang dideteksi oleh dua atau lebih sistem surveilans. Kelengkapan ulasan dalam laporan kasus dan perubahan dalam definisi kasus dapat mempengaruhi sensitivitas sistem surveilans. Sebagai contoh, peningkatan kesadaran masalah kesehatan dalam populasi dapat meningkatkan ulasan pelaporan sehingga merubah sensitivitas. Sensitivitas yang rendah dapat diterima bila konsisten. Di sisi lain, sensitivitas yang tinggi dibutuhkan untuk menilai pengaruh masalah kesehatan yang spesifik.

b. Tepat Waktu

Tepatnya waktu sistem surveilans merupakan kemampuan sistem untuk melakukan tindakan yang tepat dalam seluruh lingkaran informasi yang mengalir dalam area antara pengumpulan data sampai penyebaran informasi surveilans. Ada 4-point yang digunakan untuk mengukur ketepatan waktu, yaitu:

- 1) waktu onset kejadian penyakit
- 2) waktu diagnosis
- 3) waktu laporan diterima
- 4) waktu pelaksanaan kontrol pengukuran.

Pada umumnya, tiap dua point pertama digunakan sebagai point pemula dan dua point lainnya digunakan sebagai point akhir. Perlunya ketepatan waktu tergantung pada pentingnya masalah dan ketersediaan tipe intervensi.

c. Perwakilan

Perwakilan sistem surveilans berupa kemampuan sistem untuk menggambarkan kejadian dan distribusi kondisi yang sesuai pada populasi target. Pada sistem surveilans, perwakilan dapat ditentukan dengan membandingkan karakteristik laporan dari banyak sumber. Juga, perwakilannya dapat dievaluasi dengan membuat suatu studi khusus perwakilan sampel populasi. Kekurangan perwakilan dapat membuat salahnya alokasi sumber-sumber kesehatan.

d. Perkiraan Nilai

Perkiraan nilai berupa proporsi dari kasus-kasus yang dideteksi yang sebenarnya punya kondisi tersebut. Dengan kata lain, kemampuannya untuk menggambarkan perubahan trend yang benar-benar mencerminkan kejadian di masyarakat. Perlu diperhatikan bahwa nilai perkiraan yang positif dan sensitif merupakan hubungan yang bertolak belakang dan sistem harus menentukan keseimbangan antara mempunyai sensitivitas yang tinggi dan juga mempunyai beberapa kasus positif palsu.

e. Ketepatan dan Kelengkapan Deskripsi Informasi

Ketepatan merupakan laporan kasus yang dapat dipercaya dan kelengkapan deskriptif informasi mencerminkan lengkapnya informasi surveilans dari sistem tersebut. Untuk menentukan atribut ini, studi khusus ketepatan dan kelengkapan harus dilakukan.

Akibatnya, pelatihan staf dan bentuk laporan yang mudah merupakan cara untuk memperbaiki atribut.

f. Kemudahan

Kemudahan sistem surveilans mencerminkan struktur yang sederhana dan mudah dilakukan. Untuk menilai kemudahan, pertama harus mempertimbangkan ukuran-ukuran berikut: jumlah dan tipe sumber-sumber laporan, jumlah dan tipe informasi untuk menegakkan diagnosis, metode penyebaran informasi surveilans dan jumlah waktu yang dikeluarkan untuk menjalankan sistem tersebut. Lebih lagi, perlu melatih staf dan memperkirakan biaya sistem dapat digunakan sebagai ukuran secara tidak langsung dari kemudahan.

g. Fleksibilitas

Fleksibilitas mencerminkan kemampuan sistem untuk mengubah atau menyesuaikan dari perkembangan standar diagnosis atau perawatan medis. Kebutuhan untuk melatih staf dan dana untuk merubah sistem seperti penambahan atau perubahan unsur pengumpulan data dapat digunakan sebagai ukuran secara tidak langsung fleksibilitas.

h. Akseptabilitas

Akseptabilitas sistem surveilans mencerminkan kesukarelaan individu dan organisasi untuk berpartisipasi dalam sistem. Akseptabilitas dapat digambarkan sebagai berikut: angka partisipasi, kelengkapan bentuk laporan, angka dan ketepatan waktu pelaporan. Cara untuk memperbaiki akseptabilitas termasuk demonstrasi kegunaan sistem surveilans dan pentingnya pelaporan data surveilans.

2. Evaluasi Surveilans Kesehatan Masyarakat

Evaluasi sebaiknya dilakukan pada level bawah dengan tujuan untuk mempromosikan sumber-sumber kesehatan yang paling efektif digunakan. Langkah pertama dalam menilai sistem surveilans kesehatan masyarakat adalah apakah untuk memelihara sistem surveilans. Melanjutkan sistem surveilans harus didasarkan pada kepentingan kesehatan masyarakat pada daerah kejadian penyakit dibawah surveilans dibandingkan dengan kejadian lain. Kepentingan kesehatan masyarakat dapat digambarkan menggunakan besar kecilnya masalah (misalnya jumlah total kasus, prevalensi, insidens), keparahan masalah (angka kematian dan keparahan) dan dampaknya pada pengeluaran sumber. Sebagai tambahan, kepentingan kesehatan masyarakat dapat dipengaruhi oleh kebijakan, tekanan masyarakat, pencegahan dan mungkin atau tidak untuk dikerjakan.

Penilaian kedua menentukan atribut sistem surveilans. Suatu penilaian atribut mencerminkan bagaimana baik sistem tersebut beroperasi. Sebagai tambahan, suatu evaluasi atribut dapat menjamin hasil kegunaan efektifitas surveilans. Untuk menentukan atribut sistem surveilans, langkah-langkah berikut harus dilakukan:

- a. Menggambarkan sistem operasi seperti orang-orang atau organisasi yang terlibat, aliran informasi, metode transfer informasi, tipe dan frekuensi laporan dan umpan balik dan mekanisme penyebaran informasi surveilans.
- b. Menilai atribut sistem sesuai dengan metode penggambaran dalam bagian sebelumnya. Perlu diperhatikan bahwa atribut dapat berlawanan; walaupun demikian, kepentingan tiap atribut tergantung pada tujuan sistem surveilans. Pengembangan sistem

tergantung pada kekuatan aspek tersebut yang membuat atribut penting.

Penilaian terakhir adalah mengidentifikasi kegunaan sistem surveilans. Dalam menilai kegunaan program surveilans, proses rinci bagaimana data surveilans telah digunakan untuk memperbaiki atau mencegah kerugian kejadian penyakit harus diidentifikasi. Sebagai contoh, data surveilans seperti data kematian dapat digunakan untuk mengeneralisasikan hipotesis epidemiologi pada penelitian-penelitian yang akan datang. Lebih lagi, ketersediaannya berlangsung terus selama bertahun-tahun dan di banyak negara dan perbandingan diantara daerah kejadian penyakit tersebut dapat dibuat. Data surveilans ini juga berperan dalam mengontrol dan mencegah kerugian kejadian penyakit dengan memperbaiki pengertian konsekuensi kesehatan masyarakat pada daerah tersebut.

D. Kriteria untuk Membuat Program Surveilans Baru

Membuat program surveilans baru, pertama-tama kita harus menggambarkan tujuan program dimana informasi surveilans akan digunakan. Kemudian, struktur harus ditentukan dan biaya program surveilans harus dievaluasi.

Tujuan Program Surveilans

Tujuan program surveilans tergantung pada keputusan pembuat kebijakan, tekanan masyarakat, kontrol dan ukuran pencegahan kejadian penyakit dibawah program surveilans.

Secara umum, tujuan program surveilans dapat mengidentifikasi dan memonitor kejadian penyakit masyarakat atau evaluasi program intervensi atau keduanya.

1) Contoh-contoh Mengidentifikasi dan Memonitor Masalah Kesehatan Masyarakat sebagai Tujuan

- Memonitor perkembangan penyakit spesifik atau insidens dan data kematian.
- Mengidentifikasi pola epidemi kejadian penyakit.
- Data penyebaran pola perilaku yang dihubungkan dengan kesehatan seperti merokok, minuman keras dan perilaku seksual diantara grup spesifik dan populasi.

2) Contoh-contoh Evaluasi Intervensi sebagai tujuan

- Memperkirakan status imunisasi dalam populasi.
- Menilai pengaruh ukuran intervensi.

E. Faktor-faktor yang Menunjang Data Surveilans

Data surveilans akan digunakan untuk mengidentifikasi daerah untuk penerapan penelitian, pelayanan, pelatihan dan kebijaksanaan kesehatan masyarakat pada masa yang akan datang. Walaupun demikian, pengetahuan mengenai karakteristik sumber data surveilans pada kondisi yang khusus akan dapat membantu dalam pengumpulan data dan interpretasi hasil penemuan.

Empat faktor penting yang mempengaruhi informasi surveilans termasuk yang tidak dilaporkan (5-80% kasus), laporan kasus yang tidak representatif, data yang tidak lengkap dan definisi kasus yang tidak konsisten. Walaupun demikian, harus disadari faktor-faktor ini dan harus

menyesuaikan interpretasi. Cara untuk meningkatkan informasi surveilans memerlukan definisi kasus yang jelas, laporan yang terkalibrasi dan data yang lengkap; walaupun demikian, pelatihan pada orang yang melakukan informasi surveilans harus sering dilakukan. Sebagai tambahan, harus dipertimbangkan untuk mengumpulkan data dari banyak sumber seperti laboratorium, jaringan penyedia perawatan kesehatan sukarela, penggunaan pendaftaran, agen kesehatan masyarakat dan survei populasi dengan maksud untuk memperbaiki representatifitas data surveilans. Bagaimanapun juga, perhatian harus ditujukan untuk mengecek duplikat laporan kasus.

Tabel 2.1 Karakteristik Sumber Data Surveilans

Sumber-sumber Data Surveilans	Keuntungan	Faktor-faktor yang Mempengaruhi Validitas Data
Laporan-laporan Penyakit Tk. Nasional	Masyarakat	Tidak dilaporkan, perubahan dalam definisi kasus, laporan yang tidak lengkap
Pendaftaran penyakit, seperti : kanker	Masyarakat	Definisi kasus yang tidak konsisten (Contoh : ICD untuk Kanker)
Survei	Lebih terperinci	Definisi kasus yang tidak konsisten.

Laporan kasus	Data yang berkualitas tinggi	Laporan kasus yang tidak representatif
Laporan laboratorium	Data yang berkualitas tinggi	Laporan kasus yang tidak representatif
Pendaftaran kejadian penting	Masyarakat	Tidak dilaporkan, laporan yang tidak konsisten tentang penyebab penyakit, laporan yang tidak lengkap.

Beberapa definisi yang berkaitan dengan Surveilans dapat didefinisikan sebagai berikut:

- Indikator: faktor terukur yang memungkinkan pengambil keputusan untuk memperkirakan secara obyektif ukuran masalah kesehatan dan memantau proses, produk, atau efek intervensi pada populasi (misalnya, jumlah kasus baru COVID-19, proporsi kasus berdasarkan usia di suatu daerah, atau persentase kasus positif dari spesimen yang diperiksa)
- Sistem informasi kesehatan rutin: sistem pasif di mana laporan berkala tentang penyakit dan program diselesaikan oleh anggota staf kesehatan masyarakat, rumah sakit, dan klinik.
- Sistem informasi dan manajemen kesehatan: sistem pasif di mana laporan rutin tentang keuangan, logistik, dan proses lain yang terlibat dalam administrasi kesehatan

masyarakat dan sistem klinis dapat digunakan untuk pengawasan.

- Surveilans kategoris: sistem aktif atau pasif yang berfokus pada satu atau lebih penyakit atau perilaku yang menjadi perhatian program intervensi. Sistem ini berguna untuk manajer program. Namun, mereka mungkin tidak efisien di tingkat kabupaten atau lokal, di mana staf mungkin perlu mengisi beberapa formulir pada pasien yang sama (yaitu, program HIV, program tuberkulosis, program infeksi menular seksual, dan Informasi Kesehatan Rutin Sistem). Pada tingkat yang lebih tinggi, mengalokasikan beberapa ahli surveilans yang kompeten ke satu program dapat menyebabkan program lain kurang terlayani, dan menggabungkan hasil dari sistem yang berbeda untuk menetapkan perkiraan resmi negara mungkin sulit.
- Surveilans terintegrasi: kombinasi sistem aktif dan pasif menggunakan infrastruktur tunggal yang mengumpulkan informasi tentang berbagai penyakit atau perilaku yang menarik untuk beberapa program intervensi (misalnya, sistem berbasis fasilitas kesehatan dapat mengumpulkan informasi tentang berbagai penyakit dan cedera menular). Manajer program khusus penyakit dapat dievaluasi berdasarkan hasil sistem terintegrasi dan harus menjadi pemangku kepentingan. Bahkan ketika sistem terintegrasi berfungsi dengan baik, manajer program dapat terus memelihara sistem kategorikal untuk mengumpulkan data khusus penyakit

tambahan dan mengontrol kualitas informasi yang dievaluasi. Praktik ini dapat menyebabkan duplikasi dan inefisiensi.

- Surveilans sindromik: sistem aktif atau pasif yang menggunakan definisi kasus yang sepenuhnya didasarkan pada gambaran klinis tanpa diagnosis klinis atau laboratorium (misalnya, mengumpulkan jumlah kasus diare daripada kasus kolera, atau "penyakit ruam" daripada campak). Karena surveilans sindromik tidak mahal dan lebih cepat daripada sistem yang memerlukan konfirmasi laboratorium, seringkali surveilans jenis ini pertama kali dimulai di negara berkembang. Namun, karena kurangnya spesifisitas (misalnya, "penyakit ruam" bisa berupa apa saja dari rubella yang relatif kecil hingga demam berdarah yang parah), laporan memerlukan penyelidikan lebih lanjut dari tingkat yang lebih tinggi. Selain itu, peningkatan satu penyakit yang menyebabkan sindrom dapat menutupi epidemi penyakit lain (misalnya, diare rotavirus menurun pada saat kolera meningkat).

Inti dari surveilans kesehatan masyarakat adalah penggunaan data untuk memantau masalah kesehatan untuk memfasilitasi pencegahan atau pengendaliannya. Data, dan interpretasi yang diperoleh dari evaluasi data surveilans, dapat berguna dalam menetapkan prioritas, merencanakan, dan melaksanakan program pengendalian penyakit, dan dalam menilai efektivitas upaya pengendalian. Misalnya, mengidentifikasi wilayah geografis atau populasi dengan tingkat penyakit yang lebih tinggi dapat membantu

dalam perencanaan program pengendalian dan intervensi penargetan, dan memantau tren temporal tingkat penyakit setelah pelaksanaan upaya pengendalian. Orang-orang yang melakukan surveilans harus:

1. mengidentifikasi, mendefinisikan, dan mengukur masalah kesehatan yang menjadi perhatian;
2. mengumpulkan dan menyusun data tentang masalah (dan jika mungkin, faktor-faktor yang mempengaruhinya);
3. menganalisis dan menafsirkan data ini;
4. memberikan data ini dan interpretasinya kepada mereka yang bertanggung jawab untuk mengendalikan masalah kesehatan; dan
5. memantau dan mengevaluasi secara berkala kegunaan dan kualitas surveilans untuk meningkatkannya guna penggunaan di masa mendatang.

Surveilans kesehatan masyarakat menyediakan dan menafsirkan data untuk memfasilitasi pencegahan dan pengendalian penyakit. Untuk mencapai tujuan tersebut, surveilans suatu penyakit atau masalah kesehatan lainnya harus memiliki tujuan yang jelas. Tujuan ini harus mencakup deskripsi yang jelas tentang bagaimana data yang dikumpulkan, dikonsolidasikan, dan dianalisis untuk surveilans akan digunakan untuk mencegah atau mengendalikan penyakit. Misalnya, tujuan surveilans tuberkulosis mungkin untuk mengidentifikasi orang dengan penyakit aktif untuk memastikan bahwa penyakit mereka diobati secara memadai. Untuk tujuan tersebut, pengumpulan data harus cukup sering, tepat waktu, dan lengkap untuk memungkinkan pengobatan yang efektif. Atau, tujuannya mungkin untuk menentukan apakah

tindakan pengendalian tuberkulosis efektif. Untuk memenuhi tujuan ini, seseorang dapat melacak tren temporal tuberkulosis, dan data mungkin tidak perlu dikumpulkan secepat atau sesering mungkin. Surveilans untuk suatu masalah kesehatan dapat memiliki lebih dari satu tujuan.

Untuk menetapkan tujuan surveilans untuk penyakit tertentu dalam pengaturan tertentu dan untuk memilih metode yang tepat dalam melakukan surveilans untuk penyakit itu, mengajukan dan menjawab pertanyaan berikut akan sangat membantu.

1. Apa kejadian terkait kesehatan yang disurvei? Apa definisi kasusnya?
2. Apa maksud dan tujuan surveilans?
3. Apa rencana penggunaan data surveilans?
4. Apa otoritas hukum untuk pengumpulan data apa pun?
5. Di mana rumah organisasi pengawasan?
6. Apakah sistem terintegrasi dengan surveilans dan kesehatan lainnya? sistem Informasi?
7. Berapa populasi yang diawasi?
8. Berapa frekuensi pengumpulan data (mingguan, bulanan, setiap tahun)?
9. Data apa yang dikumpulkan dan bagaimana caranya? Apakah seorang penjaga?
10. pendekatan atau sampling menjadi lebih efektif?
11. Apa sumber datanya? Pendekatan apa yang digunakan untuk mendapatkan data?
12. Selama periode apa surveilans harus dilakukan? Apakah itu perlu terus menerus, atau bisa intermiten atau pendek-istilah?
13. Bagaimana data diproses dan dikelola? Bagaimana mereka diarahkan, ditransfer, disimpan? Apakah sistem

- mematuhi standar yang berlaku untuk format data dan skema pengkodean? Bagaimana kerahasiaan dijaga?
14. Bagaimana data dianalisis? Oleh siapa? Seberapa sering? Seberapa teliti?
 15. Bagaimana informasi disebarluaskan? Seberapa sering laporan didistribusikan? Kepada siapa? Apakah itu sampai ke semua orang yang perlu tahu, termasuk komunitas medis dan kesehatan masyarakat dan pembuat kebijakan?

F. Langkah-langkah Surveilans Epidemiologi

1. Kegiatan surveilans epidemiologi meliputi :

a. Pengumpulan data

Kegiatan pengumpulan data merupakan bagian dari rangkaian kegiatan survei yang menentukan keberhasilan mendapatkan keterangan kesehatan yang akurat dan valid. Data dikumpulkan dari berbagai sumber (Rumah sakit, Rumah bersalin, Puskesmas, Laboratorium dan lain-lain) berdasarkan variabel atau kategori serta definisi operasional yang sudah disepakati. Umumnya data atau informasi tersebut merupakan satu keadaan atau kesakitan dari tiap Individu yang datang ke fasilitas tersebut di atas yang dikumpulkan menurut informasi yang sudah ditetapkan. Data Individual biasanya disebut status / kartu pasien yang memuat antara lain :

- Nomor :
- Nama Penderita :
- Umur / Tanggal Lahir :
- Jenis Kelamin :

- Pekerjaan :
- Alamat :
- Tanggal Sakit (Tanggal mulai sakit) :
- Keluhan / Gejala :
- Diagnosa :
- Dirawat / tidak :
- Keadaan akhir : masih sakit /
sembuh /
meninggal

Sedangkan untuk sumber Data Kabupaten biasanya sudah merupakan Data rekapitulasi dalam bentuk format isian yang diambil baik dari laporan Data kegiatan Rutin Puskesmas (SST), maupun dari laporan Rumah Sakit / Laboratorium di wilayah kerjanya masing-masing.

Pengumpulan data dapat dilakukan dalam berbagai cara, tergantung dari tujuan penelitian serta faktor-faktor teknis lain dalam pelaksanaan penelitian. Pengumpulan data merupakan tahap awal dari serangkaian kegiatan surveilans yang paling penting untuk memproses data selanjutnya. Untuk mengumpulkan data surveilans yang baik, diperlukan beberapa persyaratan antara lain :

- Data yang dikumpulkan memuat informasi epidemiologi seperti : kesakitan atau kematian menurut umur, jenis kelamin, tempat tinggal, status imunisasi dan sebagainya.
- Data tersebut dapat dijamin kebenarannya.
- Pengumpulannya dilaksanakan teratur dan terus-menerus.
- Data yang dikumpulkan selalu tepat waktu.

Berbagai macam teknik pengumpulan data antara lain: wawancara, pengukuran dan pemeriksaan. Cara pengumpulan data dibagi menjadi dua, yaitu pengumpulan data secara pasif dan pengumpulan data secara aktif.

- 1) Pengumpulan data secara pasif adalah pengumpulan data dari instansi atau badan tertentu bukanlah dari pencatatan langsung seperti pengumpulan data dari data rumah sakit atau data dari puskesmas. Data seperti ini disebut juga data sekunder.
- 2) Pengumpulan data secara aktif adalah pengumpulan data langsung yang sumbernya langsung dicatat dari kejadian tersebut, misalnya pencatatan pada kasus luar biasa, atau survei-survei penyakit lainnya.

b. Pengolahan data

Data-data mentah atau disebut juga raw data diolah menjadi tabel, grafik, spotmap, menurut golongan umur, tempat, waktu dan sebagainya sesuai dengan kebutuhan program. Data-data tersebut dipisahkan dan dikelompokkan lalu disusun menjadi tabel atau grafik.

c. Analisis data

Data yang telah terkumpul dikompilasi dan dianalisa berdasarkan orang, tempat dan waktu baik berupa teks tabel grafik spot map dll baik berupa teks, tabel, grafik, spot map dll. Tujuannya adalah untuk menjawab pertanyaan seperti apakah terjadi peningkatan kasus atau KLB atau faktor-faktor yang berpengaruh sehingga dapat diambil tindakan secara cepat dan tepat. Data yang telah diolah, dianalisis menurut umur, waktu

dan tempat, jenis kelamin, status imunisasi, dan sebagainya disesuaikan dengan jenis penyakit. Perubahan tren kejadian kesehatan tertentu dengan bantuan metode statistik serta dukungan software database dan pemetaan (misalnya EpiInfo) akan membantu analisis dan penyajian data nantinya.

Data biasanya disajikan dalam bentuk tabel yang Sederhana terdiri atas 1-2 variabel, namun dalam visualisasi agar mudah dan cepat ditangkap / dipahami besaran atau perbedaannya. Bila bertujuan untuk membandingkan, lebih menguntungkan bila disajikan dalam bentuk grafik misalnya dalam bentuk grafik balok (histogram) atau bar misalnya (Pie chart) untuk visualisasi variabel golongan umur atau (Bar chart) bila akan membandingkan jumlah / rate suatu kejadian. Sehingga data epidemiologi dapat ditampilkan dalam bentuk :

1. Tabel
2. Grafik :- Grafik baris
 - Histogram
 - Frekuensi poligon
3. *Chart* :- *Bar chart*
 - *Stop map* atau *area map*

Tabel, grafik dan *chart* yang efisien mempunyai kriteria khusus :

- Jenis data yang dikemukakan jumlahnya dibatasi sehingga masih dapat dimengerti dengan mudah.

- Gunakan judul dengan tepat, yaitu menjelaskan apa, dimana dan kapan data dikumpulkan. Nomor tabel, grafik atau peta harus jelas.
- Agar dapat dengan mudah dipelajari, maka badan data diatur menurut variabel epidemiologi dalam interval yang sesuai.
- Sumber data harus jelas.
- Keterangan dan catatan kaki ditulis dibawah tabel, grafik atau peta.
- Tabel, grafik dan peta harus menjelaskan dirinya sendiri (*self explanatory*).

a. Tabel

Tabel adalah sekumpulan data yang ditampilkan dalam kolom dan baris. Semua data kuantitatif dapat disusun dalam sebuah tabel. Tabel dapat digunakan untuk menampilkan adanya kesamaan data, perbedaan atau hubungan data yang lain. Grafik dan peta dibuat berdasarkan data yang sudah ditabulasi dalam tabel. Tabel dimanfaatkan untuk menampilkan data dengan cara yang sederhana. Dua atau tiga tabel yang memiliki jenis data atau permasalahan berbeda-beda, ternyata akan lebih dimengerti maksudnya, daripada satu tabel besar dengan banyak jenis data (kompleks).

Bila kita menyajikan lebih dari satu label, maka tabel harus diberi nomor label. Judul tabel agar dibuat singkat dan jelas yang dapat menjawab apa, dimana dan kapan.

Tabel yang paling sederhana adalah tabel dengan dua kolom atau dua variabel atau tiga variabel (tabel atau variabel):

- Kolom pertama berisi pengelompokan data.
- Kolom kedua berisi jumlah data (frekuensi) dalam masing-masing kelompok.

Contoh tabel dua variabel:

Tabel 2.2 Jumlah Kasus Baru COVID-19 Menurut Umur Kabupaten A, 2021

Umur (tahun)	Jumlah Kasus
< 1	0
1 - 4	5
5 - 14	14
15 - 44	314
> 44	215
Jumlah	548

Sumber : Dinas Kesehatan Kabupaten A (data ilustrasi)

Contoh tabel tiga variabel :

Tabel 2.3 Jumlah Pemakai Sarana Air Bersih dan Jumlah Penduduk Menurut Kecamatan Kabupaten A, 2020

Kecamatan	Jumlah Pemakai Sarana *	Jumlah Penduduk **	Rate per 100 penduduk
Parung	1450	5000	29,0
Jampang	1850	4500	41,1
Ciseeng	2100	5000	42,0
Sawanga	1500	2000	75,0
Jumlah	6900	16500	41,8

Sumber : Dinas Kesehatan Kabupaten A (data ilustrasi)

** Data BPS 2020

b. Grafik

Grafik adalah cara penyajian data kuantitatif berdasarkan sistem koordinat. Grafik mampu menunjukkan adanya kesamaan data, kecenderungan, perbedaan-perbedaan yang lebih baik daripada tabel. Ada beberapa jenis grafik :

1) Grafik Garis Skala Aritmetik

Grafik ini dimanfaatkan untuk memperlihatkan adanya kecenderungan satu seri data berdasarkan waktu, tetapi sering juga digunakan untuk membandingkan kecenderungan beberapa seri data berdasarkan waktu. Pada grafik garis skala aritmetik, jarak variabel pada sumbu x selalu sama panjangnya. Pemilihan skala pada sumbu y biasanya meliputi :

- Catatlah nilai data (jumlah kasus) terbesar dari data yang akan ditampilkan dalam grafik. Nilai data terbesar ini dijadikan nilai tertinggi pada sumbu y (biasanya dibulatkan pada nilai data di atasnya).
- Di antara nilai terbesar dan nilai terendah sumbu y (biasanya 0), bagilah dalam interval yang sama besar. Lebar setiap interval sedemikian rupa sehingga tidak terlalu rapat, tetapi cukup memperlihatkan perbedaan nilai data secara jelas. Berilah tanda setiap interval dengan tanda (-).
- Besarnya nilai setiap tingkatan interval ditulis di sebelah tanda (-).

Dan besarnya data setiap interval data pada sumbu y harus sama.

2) Histogram

Histogram adalah grafik balok distribusi frekuensi dari data kontinyu. Setiap kolom (bar) menampilkan besarnya jumlah data yang ada pada masing-masing interval kelas. Perbedaan pokok dengan grafik bar adalah tidak adanya spasi (ruang kosong) antara bar satu dengan bar lainnya, dan setiap bar merupakan sekumpulan kasus yang tersusunnya seperti batu bata pada waktu membentuk dinding. Biasanya pada sumbu x adalah data waktu, tetapi kadang-kadang dimanfaatkan untuk menampilkan data kontinyus lain, misalnya data kadar kolesterol darah, berat badan, tinggi badan, kadar hemoglobin darah. Dalam kegiatan sehari-hari histogram banyak dimanfaatkan untuk menampilkan kurva epidemi (Kejadian Luar Biasa).

3) Poligon Frekuensi

Poligon frekuensi, seperti histogram, merupakan grafik distribusi frekuensi data dengan variabel kontinyus. Poligon frekuensi dibuat berdasarkan grafik histogram, yaitu dengan meletakkan titik di tengah interval setiap kolom setinggi besarnya nilai data di masing-masing kolom. Kemudian titik-titik di setiap kolom tersebut dihubungkan dengan garis grafik. Kesalahan-kesalahan yang sering dilakukan adalah tidak meletakkan titik poligon tersebut di tengah interval setiap kolom, terutama untuk awal dan akhir grafik.

Grafik histogram biasanya digunakan untuk menampilkan satu seri data. Sedangkan untuk membandingkan dua seri data atau lebih, biasanya digunakan poligon frekuensi ini. Pada saat

menampilkan data dengan grafik poligon, grafik histogram tidak lagi ditampilkan. penampilan dua jenis data justru akan membingungkan.

c. *Charts*

Adalah suatu metode untuk menggambarkan data statistik dengan hanya menggunakan satu koordinat. *Charts* paling tepat untuk membandingkan besarnya bagian-bagian dari data kategorikal.

Ada beberapa jenis *charts*, yaitu : *bar charts*, *bar charts kelompok*, *charts* koordinat geografis, *deviation bar charts*, *100% components bar charts*.

1) *Bar Charts*

Bar charts terdiri dari bar yang mempunyai lebar sama besar, tetapi terpisah satu dengan yang lainnya dengan spasi yang sama. Tinggi masing-masing bar merupakan jumlah keseluruhan kejadian dalam satu bar. Perbedaan tinggi antara bar yang satu dengan bar yang lain merupakan perbandingan proporsional dari data yang dibandingkan.

Posisi bar dapat dibuat dari posisi tinggi ke rendah atau sebaliknya, atau menurut rencana analisis yang akan dilaksanakan. Bar dapat dibuat vertikal ataupun horizontal. Pemotongan skala tidak dianjurkan karena dapat menyulitkan interpretasi.

Bar Charts dapat dimanfaatkan untuk membandingkan antara satu bagian data (kategori) dengan bagian yang lainnya, membandingkan distribusi frekuensi suatu kejadian dengan distribusi frekuensi kejadian lainnya.

Bar Charts dapat juga digunakan untuk menampilkan distribusi frekuensi data menurut waktu (*time series data*). Atau bahkan bisa dimanfaatkan untuk bisa membandingkan suatu kejadian menurut situasi kejadian tertentu, disebut *bar charts* kelompok (misalnya penderita diare menurut jenis kelamin dan umur).

Bar charts dapat dimanfaatkan untuk membandingkan beberapa kejadian dalam bentuk proporsi (100% - *bar charts*), misalnya membandingkan cakupan pemakaian air bersih menurut kecamatan. Dalam kegiatan sehari-hari *bar charts* ini sering digunakan untuk membandingkan besarnya cakupan keberhasilan suatu kegiatan, misalnya cakupan imunisasi atau cakupan kelengkapan laporan menurut Puskesmas.

2) *Pie Charts*

Pie Charts merupakan cara yang sangat sederhana untuk menampilkan perbandingan proporsi data satu kelompok atau satu variabel. Berbentuk lingkaran yang dibagi dalam kategori data oleh garis yang ditarik dari titik pusat ke lingkaran luar. Masing-masing bagian merupakan proporsi dari masing-masing kategori, yang jumlah keseluruhan kategori adalah 100% yang sama dengan satu lingkaran penuh. Dengan cara ini akan sulit membandingkan proporsi kategori data dari beberapa variabel data, dan yang lebih tepat adalah menggunakan 100% - *bar charts*.

3) *Map* (peta)

Map digunakan untuk menampilkan distribusi frekuensi kejadian menurut tempat dengan menggunakan peta. *Spot map* dan *area map* merupakan cara yang paling banyak digunakan.

Spot map dapat dibuat dengan meletakkan tanda titik pada lokasi di mana kejadian tersebut terjadi, biasanya satu titik menandakan adanya satu kasus atau satu kejadian. *Spot map* menggunakan tanda titik yang ditempatkan di peta menurut lokasi tertentu dari kasus, misalnya tempat tinggal, tempat bekerja, tempat sekolah dan sebagainya. Apabila terdapat banyak sekali kejadian pada satu lokasi, dapat berakibat titik-titik tersebut tidak dapat dibaca dengan jelas, dan oleh karena itu perlu ditambahkan satu atau lebih simbol yang dapat menunjukkan jumlah kali kejadian, misalnya "segitiga", "bulatan", atau "segiempat" yang merupakan pernyataan lebih dari satu kasus. *Spot map* digunakan untuk menggambarkan distribusi geografis dari kasus atau kejadian. *Spot map* tidak menunjukkan ukuran resiko kejadian pada lokasi tertentu menurut populasi rentan di tempat tersebut. Untuk menampilkan besarnya resiko yang dimaksud harus menggunakan *area map*. *Area map* menampilkan jumlah kejadian dan sekaligus *rate* kejadian berdasarkan populasinya menurut lokasi kejadian.

4. Penyebaran informasi

Hasil analisa dan interpretasi data harus disebarluaskan pada unit-unit yang berkepentingan agar dapat digunakan untuk perencanaan tindak lanjut.

digunakan untuk perencanaan tindak lanjut. Penyebaran informasi bisa kepada lintas sektor, lintas program, masyarakat maupun sebagai feed back kepada unit-unit yang mengirimkan laporan kepada unit-unit yang mengirimkan laporan. Bagian ini salah satu komponen terpenting dari sistem surveilans karena pada bagian ini biasanya digunakan untuk perencanaan maupun pengambilan keputusan program kesehatan masyarakat.

Data yang telah diolah, diinformasikan kepada program yang terkait dan kepada pimpinan. Pertukaran atau pengiriman data. Kerahasiaan data adalah isu penting disini, dimana pengiriman informasi menjadi sangat rawan dengan alam internet yang terbuka. Untuk mengatasinya dapat dengan menerapkan *area network* untuk lingkup tertentu atau menggunakan jalur internet terenkripsi.

5. Akses dan diseminasi data

Selain bermanfaat bagi pengambil kebijakan, hasil analisis data disimpan dalam database masing-masing level pemerintahan dan dapat digunakan untuk promosi kesehatan masyarakat melalui jalur internet maupun sms interaktif sesuai kebutuhan masyarakat. Untuk memudahkan pengolahan data dari berbagai sumber dan berbagai macam jenis data menjadi informasi yang berguna bagi kebijakan kesehatan selanjutnya, diperlukan suatu standar tertentu mengenai format laporan, definisi kasus, software pengolah data serta jalur internet yang aman.

Suatu sistem surveilans kesehatan masyarakat (*Public Health Surveillance System*) di masa kini banyak didukung oleh perkembangan teknologi elektronik. Seharusnya arus data yang dikumpulkan pun menjadi lebih cepat / *real-time*, mampu memonitor perkembangan / penyebaran kejadian kesehatan / penyakit (tren) di masyarakat serta bermanfaat bagi para pengambil kebijakan bidang kesehatan untuk melakukan tindakan yang tepat dan segera. Namun, nampaknya masalah standardisasi data masih akan menjadi topik hangat pada perkembangan sistem surveilans di beberapa negara termasuk Indonesia.

G. Sumber Data

1. Register penderita berobat jalan
Di dalam buku register yang mencatat nama penderita, diagnosis, dan keterangan-keterangan lainnya.
2. Hasil penyelidikan atau kegiatan di lapangan.
Hasil penyelidikan lapangan dimasukkan ke dalam laporan yang dapat dijadikan salah satu sumber informasi.
3. Hasil pemeriksaan laboratorium.
Hasil pemeriksaan spesimen TB (BTA), hasil pemeriksaan spesimen malaria, hasil pemeriksaan GO dan sebagainya merupakan data yang penting dan berguna untuk dijadikan bahan analisis.

4. Data cakupan program.

Data cakupan program imunisasi, cakupan air bersih, penyemprotan malaria dan sebagainya digunakan untuk analisis program masing-masing yang dapat dikaitkan dengan penyakit/masalah kesehatan.

5. Data umum.

Data umum adalah data-data umum yang memuat data penduduk, geografi tempat, curah hujan, dan lain-lain. Data umum ini dapat diperoleh di kantor kecamatan atau kantor kabupaten.

Terdapat 10 sumber utama atau jenis data yang relevan untuk surveilens penyakit, yaitu :

1. Laporan kematian

Pencatatan kematian yang dilakukan di tingkat desa dilaporkan ke Kantor Kelurahan seterusnya ke Kantor Kecamatan dan Puskesmas dan dari Kantor Kecamatan dikirim ke Kantor Kabupaten Daerah Tingkat II. Untuk meningkatkan kelengkapan data kematian telah dilakukan Studi Epidemiologi Bekasi; dan studi Mortalitas di Jakarta. Pada beberapa daerah tertentu Amil yaitu yang memandikan mayat berperan dalam melaporkan kematian tertentu di desa-desa. Beberapa seminar di Indonesia telah diadakan pula untuk menilai dan membahas usaha untuk meningkatkan kelengkapan pencatatan kematian, yang validitasnya relatif lebih baik karena didiagnosis oleh dokter. Unsur ini akan

bermanfaat bila data pada pencatatan kematian itu cepat diolah dan hasilnya segera diberitahukan kepada yang berkepentingan.

2. Laporan kesakitan

Unsur ini penting untuk mengetahui distribusi penyakit menurut waktu, apakah musiman, “cyclic, atau secular”. Dengan demikian kita mengetahui pula ukuran endemis suatu penyakit. Bila terjadi lonjakan frekuensi penyakit melebihi ukuran endemis berarti terjadi letusan pada daerah atau lokasi tertentu. Macam data yang diperlukan sesederhana mungkin, variabel “orang” cukup nama dan umurnya; variabel tempat, cukup alamatnya. Tentu yang penting dicatat diagnosa penyakit dan kapan mulai timbulnya penyakit tersebut.

3. Laporan wabah

Penyakit tersebut terjadi dalam bentuk wabah, misalnya keracunan makanan, influenza, demam berdarah, dan sebagainya. Laporan wabah dengan distribusi penyakit menurut waktu, tempat dan orang, penting artinya untuk menganalisis dan menginterpretasikan data dalam rangka mengetahui sumber dan penyebab wabah tersebut.

4. Laporan laboratorium

Laboratorium merupakan suatu sarana yang penting untuk mengetahui kuman penyebab penyakit menular dan pemeriksaan tertentu untuk penyakit-penyakit lainnya, misalnya kadar gula darah untuk penyakit Diabetes Mellitus, dan sebagainya.

5. Laporan hasil penyelidikan kasus perorangan

Penyelidikan kasus dimaksudkan untuk mengetahui riwayat alamiah penyakit yang belum umum diketahui yang terjadi pada seorang atau lebih individu.

6. Laporan penyelidikan wabah
Bila terjadi lonjakan frekuensi penyakit yang melebihi frekuensi biasa, maka perlu diadakan penyelidikan wabah di tempat dimana bila diadakan analisa data sekunder, dapat diketahui terjadinya letusan tersebut. Dalam hal ini diperlukan diagnosa klinis, diagnosa laboratoris disamping penyelidikan epidemi di lapangan.
7. Survey khusus (misal : perawatan penderita di RS, register penyakit, survey serologik).
Survey ialah suatu cara penelitian epidemiologi untuk mengetahui prevalens penyakit. Dengan ukuran ini diketahui luas masalah penyakit tersebut. Bila setelah disurvey pertama dilakukan pengobatan terhadap penderita, maka dengan survey kedua dapat ditentukan keberhasilan pengobatan tersebut.
8. Informasi tentang hewan sumber penularan dan vektor. Penyakit zoonosis terdapat manusia dan binatang; dalam hal ini binatang dan manusia merupakan reservoir. Penyakit pada binatang diselidiki oleh dokter. Penyakit malaria ditularkan oleh vektor nyamuk anopheles, dan penyakit demam berdarah ditularkan oleh vektor *Aedes Aegypti*. Vektor-vektor tersebut perlu diselidiki ahli entomologi untuk mengetahui apakah mengandung kuman malaria, atau virus dari demam berdarah.
9. Penggunaan obat-obatan dan vaksin
Keterangan yang menyangkut penggunaan bahan-bahan tersebut, yaitu mengenai banyaknya, jenisnya dan waktunya memberi petunjuk kepada kita mengenai

masalah penyakit. Disamping itu dapat pula dikumpulkan keterangan mengenai efek sampingan dari bahan-bahan tersebut.

10. Data demografi dan lingkungan

Keterangan tentang penduduk penting untuk menetapkan "population at risk". Persediaan bahan makanan penting diketahui apakah ada hubungan dengan kekurangan gizi, faktor-faktor lain yang berhubungan dengan kependudukan dan lingkungan ini perlu selalu dipikirkan dalam rangka analisa epidemiologis. Data atau keterangan mengenai kependudukan dan lingkungan itu tentu harus didapat di lembaga-lembaga non kesehatan.

Semua informasi dari sumber data tersebut dapat dikumpulkan untuk menganalisis data sehingga dapat diketahui jumlah, dimana, kapan, siapa, atau kelompok yang beresiko dan program yang telah dilaksanakan. Tidak semua program memerlukan keterangan secara terperinci seperti di atas. Minimal harus mengumpulkan mengenai kelompok resiko tinggi dan desa-desa potensial KLB di wilayah kerja masing-masing.

H. Ukuran-ukuran yang Digunakan

Untuk perencanaan, pemantauan dan evaluasi program kesehatan masyarakat diperlukan ukuran-ukuran epidemiologi. Ada beberapa macam ukuran yang digunakan

dalam epidemiologi, tetapi yang umum dan sering digunakan secara praktis di lapangan adalah rate, rasio dan proporsi.

Ukuran-ukuran epidemiologi tersebut diperlukan karena hanya dengan mengetahui jumlah kasus dan kematian saja tidak cukup untuk dapat mengidentifikasi resiko terinfeksi atau meninggal diantara anggota dari berbagai keluarga atau kelompok masyarakat maupun yang mempunyai hubungan sebab akibat dengan lingkungannya. Ukuran-ukuran epidemiologi yang penting diketahui dan dimengerti adalah RATE, RASIO dan PROPORSI. Ketiga ukuran epidemiologi tersebut mempunyai rumus yang sama yaitu :

$$\text{RATE, RASIO atau PROPORSI} = \frac{X}{Y} \times K$$

Keterangan:

X = Kasus atau kematian

Y = Penduduk beresiko

K = Bilangan yang ditentukan

A. RATE

Rate adalah ukuran epidemiologi yang digunakan untuk mengukur kemungkinan resiko munculnya kejadian tertentu pada kelompok masyarakat. Kegunaan Rate adalah untuk mengukur morbiditas (kesakitan) dan mortalitas (kematian).

Contoh-contoh penggunaan Rate :

1. Insidens Rate (Angka Insiden)

Digunakan untuk mengukur kejadian kasus baru atau penyakit akut misalnya Diare, Campak, Demam Berdarah Dengue (DBD) selama periode tertentu.

RUMUS: INSIDENS RATE =

$$\frac{\sum \text{Jumlah Kasus Baru Pada Waktu Tertentu}}{\sum \text{Jumlah Penduduk Yang Terancam}} \times 1.000$$

Misal :

- Jumlah kasus baru Campak Puskesmas A Tahun 2021 (Januari s/d Desember) = 100 orang, terdiri dari :
 - Umur kurang dari 5 tahun = 15 anak
 - Umur antara 5 - 14 tahun = 75 anak
- Jumlah penduduk wilayah Puskesmas A Tahun 2021 adalah 3.000 jiwa, terdiri dari :
 - Umur kurang dari 5 tahun = 350 anak
 - Umur antara 5 - 14 tahun = 900 jiwa
 - Umur lebih atau sama dengan 15 tahun = 1.750 jiwa
- Maka Insidens Rate Campak di wilayah kerja Puskesmas A adalah:
Untuk umur kurang dari 5 tahun =

$$\frac{X}{Y} \times K = \frac{15}{350} \times 1.000 = 42,9 \text{ per } 1.000 \text{ penduduk}$$

Untuk umur 5 - 14 tahun =

$$\frac{X}{Y} \times K = \frac{75}{900} \times 1.000 = 83,3 \text{ per } 1.000 \text{ penduduk}$$

- Dari hasil perhitungan Insiden Rate Penyakit Campak tersebut:

-

Pada tahun 2021 diantara 1.000 penduduk wilayah Puskesmas A berumur kurang dari 5 tahun, mempunyai resiko terinfeksi penyakit Campak 42 - 43 anak. Pada tahun yang sama (2021) diantara 1.000 penduduk Puskesmas A berumur 5 - 14 tahun terinfeksi penyakit Campak 83 - 84 orang.

2. Attack Rate

Attack Rate sama dengan insidens rate yang biasanya dinyatakan dengan persen dan digunakan pada suatu kelompok masyarakat yang terbatas dalam suatu periode waktu yang relatif singkat, misalnya pada suatu epidemi (KLB).

$$\text{RUMUS :} \quad \text{ATTACK RATE} = \frac{X}{Y} \times K$$

Keterangan :

X = sama dengan insidens rate

Y = sama dengan insidens rate

K = Hampir selalu 100, walaupun dapat pula 1.000. bila K sama dengan 100, attack rate dapat dinyatakan dengan jumlah kasus per 100 populasi atau dengan persen (%).

Contoh :

Dalam suatu kejadian luar biasa (out break) yang mengenai 26 kasus dari suatu penyakit "X" 7 dari

kasus adalah wanita sedangkan 19 adalah pria. KLB tersebut muncul pada masyarakat yang terdiri dari 9 wanita dan 87 pria. Berapakah attack rate masing-masing jenis kelamin dan keseluruhan kelompok masyarakat ?

JENIS KELAMIN	JUMLAH KASUS	JUMLAH PENDUDUK
PRIA	19	87
WANITA	7	9
JUMLAH	26	96

Perhitungan :

$$\text{Attack Rate pada pria} : \frac{19}{87} \times 100\% = 21,8 \%$$

$$\text{Attack Rate pada wanita} : \frac{7}{9} \times 100\% = 77,8 \%$$

$$\text{Attack Rate keseluruhan} : \frac{26}{96} \times 100\% = 27,1\%$$

Perlu diingat bahwa attack rate keseluruhan didapat dari hasil pembagian dari total kasus dengan jumlah penduduk keseluruhan, tidak dengan menjumlahkan antara attack rate pria dan wanita.

Perhitungan attack rate juga bisa digunakan untuk menghitung attack rate menurut kelompok umur, contoh sebagai berikut:

GOL. UMUR (TAHUN)	JUMLAH SAKIT (KASUS)	JUMLAH TAK SAKIT (SEHAT)
0 - 9	1	13
10 - 19	2	14
Lebih dari 19	17	25

Pertanyaan : Hitung attack rate menurut kelompok umur (0 - 9 tahun, 10 - 19 tahun dan lebih dari 19 tahun)

Jawab :

Sebelum menghitung attack rate menurut kelompok umur, terlebih dahulu harus kita ketahui jumlah penduduk menurut golongan umur tersebut, yaitu dengan menjumlahkan penduduk yang sakit dan yang sehat menurut kelompok umur masing-masing.

- Umur 0 - 9 tahun : $\frac{X}{Y} \times K = \frac{1}{1+13} \times 100\% = 7,1\%$
- Umur 10 - 19 tahun : $\frac{2}{2+14} \times 100\% = 12,5\%$
- Umur lebih dari 19 tahun : $\frac{17}{17+25} \times 100\% = 40,5\%$

3. Prevalensi Rate

Untuk mengukur kasus baru dan kasus lama atau penyakit kronis, misalnya penyakit TBC, kusta, malaria dan sebagainya selama periode tertentu.

$$\text{Rumus : } \frac{\sum \text{Jumlah Kasus Lama} + \sum \text{Jumlah Kasus Baru}}{\sum \text{Jumlah Penduduk}} \times 1.000$$

Contoh : Pada Puskesmas B diketahui data penyakit TBC sebagai berikut :

- Kasus baru TBC tahun 1996 = 5
- Kasus lama TBC tahun 1996 = 15
- Jumlah Penduduk tahun 1996 = 3.000

Pertanyaan : Hitung Prevalensi Rate kasus TBC

Jawab :

$$= \frac{5+15}{3.000} \times 1.000 = 6,6 \text{ per } 1.000$$

Jadi, Prevalensi TBC di Puskesmas B pada tahun 1996 = 6 – 7 per 1.000 penduduk.

4. Case Fatality Rate

Angka Fatalitas kasus digunakan untuk melihat keganasan serangan suatu penyakit. CFR biasanya digunakan pada saat kejadian luar biasa atau KLB.

$$\text{Rumus : } \frac{X}{Y} \times K$$

X = Jumlah Kematian Kasus X

Y = Jumlah Kasus X

K = 100%

Contoh : Pada suatu KLB penyakit "X" di desa A wilayah Puskesmas B dengan jumlah kasus sebanyak 200 orang dan 5 orang diantaranya meninggal dunia. Berapa CFR pada KLB tersebut

$$\text{CFR} = \frac{X}{Y} \times K = \frac{5}{200} \times 100\% = 2,5\%$$

Perhitungan CFR tersebut dapat digunakan menurut variabel umur dan variabel lainnya sesuai kebutuhan.

B. RASIO

Rasio adalah suatu pernyataan frekuensi relatif dari timbulnya suatu kejadian dibandingkan dengan kejadian yang lain (misal : Jumlah anak-anak kelas 3 yang telah diimunisasi dibanding dengan anak-anak kelas yang sama yang tidak diimunisasi pada sekolah tertentu.

Rumus :
$$\text{RASIO} = \frac{X}{Y} \times K$$

Keterangan :

X = Jumlah Kejadian, orang dan lain-lain yang memiliki satu atau lebih ciri-ciri tertentu

Y = Jumlah Kejadian, orang yang memiliki satu atau lebih ciri-ciri tertentu, namun ciri tersebut berbeda dengan ciri-ciri pada kelompok X

K = 1

Selama $K = 1$ rumus tersebut dapat disederhanakan menjadi:

$$\text{RATIO} = \frac{X}{Y} = X : Y$$

Catatan :

- Y tidak selalu populasi yang menanggung resiko
- X atau Y selalu dibagi dengan bilangan yang hasilnya = 1, misal ada 6 orang laki-laki dan 10 orang perempuan petugas Puskesmas, maka rasio petugas laki-laki dengan perempuan :

$$\frac{X}{Y} = \frac{6}{10} = \frac{1}{1,7} = 1 : 1,7$$

- Populasi dan jangka waktu tertentu harus jelas

Contoh : Dalam suatu KLB penyakit X di peroleh data

JENIS	JUMLAH KASUS
PRIA	19
WANITA	7
JUMLAH	26

Pertanyaan : Berapakah rasio wanita dengan pria pada KLB penyakit tersebut

Jawab : Rasio = $\frac{X}{Y} = \frac{7}{19} = \frac{1}{2,7} = 1 : 2,7$

I. Menghitung Kelengkapan, Ketepatan dan Kebenaran Laporan

Kelengkapan, ketepatan dan kebenaran laporan merupakan hal-hal yang penting dalam surveilans epidemiologi oleh karena sangat mempengaruhi dalam menginterpretasi data. Kelengkapan dan ketepatan waktu laporan data surveilans (rutin) amat mempengaruhi analisis dan interpretasi data walaupun tidak selalu sejalan antara meningkatkan jumlah laporan dengan peningkatan kasus. Tetapi data yang lengkap dan dilaporkan tepat waktu selalu lebih baik dan akurat dibandingkan dengan data yang tidak lengkap dan tidak tepat waktu.

1. Kelengkapan

Kelengkapan laporan yaitu persentase laporan yang seharusnya diterima atau dikirim dibanding realisasi laporan yang diterima atau dikirim dalam waktu tertentu. Laporan yang tidak lengkap akan mempengaruhi hasil/analisis data, untuk itu perlu penyesuaian data. Kelengkapan laporan dapat dilihat dari 2 (dua) aspek yaitu : lengkapnya jumlah laporan dan lengkapnya isi yang dilaporkan. Pada tinjauan pustaka ini yang dibahas terutama cara menghitung kelengkapan jumlah laporan dan ketepatan waktu laporan.

Laporan rutin Puskesmas terdiri dari laporan mingguan (W2) dan Laporan Bulanan (LB).

Cara menghitung kelengkapan laporan mingguan (W2)

Laporan mingguan Puskesmas (W2) dikirim ke Dinas Kesehatan Dati II per minggu. Untuk menghitung jumlah minggu per bulan atau per tahun menggunakan kalender

mingguan epidemiologi yang diterbitkan oleh Direktorat Jenderal PPM PLP setiap tahun. Contoh kalender mingguan dan formular laporan mingguan (W2) terlampir. Kelengkapan laporan mingguan (W2) Puskesmas dihitung menurut jumlah W2 yang dikirim ke Dinas Kesehatan Dati II. Kelengkapan laporan mingguan (W2) tersebut dapat dihitung setiap kwartal atau setiap tahun.

Contoh :

Laporan W2 yang seharusnya dikirim selama kwartal I (Januari - Maret - April) sebanyak 16 minggu, sedangkan realisasinya sebanyak 12 minggu.

- Maka kelengkapan laporan mingguan W2 selama kwartal adalah $12 / 16 \times 100\% = 75,0\%$
- Kelengkapan laporan mingguan kumulatif adalah $12 / 52 \times 100\% = 23,0\%$

Catatan : Bila jumlah minggu pada tahun tersebut = 52

Cara menghitung kelengkapan laporan bulanan (LB)

Cara menghitung laporan bulanan sama dengan cara perhitungan kelengkapan laporan mingguan.

Contoh :

Selama kwartal II tahun 2020 Puskesmas (X) telah mengirimkan laporan bulan Januari sampai dengan Juli 2020 (7 Bulan).

- Maka kelengkapan laporan bulanan selama kwartal II adalah : $\frac{7 \text{ Bulan}}{8 \text{ Bulan}} \times 100\% = 87,5\%$
- Kelengkapan laporan bulanan kumulatif adalah: $\frac{7 \text{ Bulan}}{12 \text{ Bulan}} \times 100\% = 58,3\%$

Cara menghitung kelengkapan laporan bulanan tersebut dapat juga digunakan untuk menghitung kelengkapan laporan bulanan menurut jenis laporan yang dikirim seperti LBIS, LB1, LB3 dan sebagainya.

2. Ketepatan waktu

Ketepatan waktu laporan berarti waktu laporan yang kita terima sesuai dengan waktu yang telah ditetapkan, misalnya ditetapkan laporan sudah harus diterima tiap-tiap tanggal 5 bulan berikutnya. Ketepatan waktu laporan dihitung menurut tanggal / bulan pelaporan yang seharusnya dikirim dibandingkan tanggal / bulan realisasi pengiriman laporan. Kegunaan ketepatan waktu mengirim laporan adalah mengetahui secara dini perkembangan kasus-kasus yang berpotensi KLB pada khususnya. Sehingga data yang teratur dikirim dan tepat waktu dapat digunakan untuk alat pantau kemungkinan terjadi KLB atau sebagai alat dalam sistem kewaspadaan dini KLB (SKD - KLB). Contoh :

- a. Laporan mingguan seharusnya dikirim hari ke 2 minggu berikutnya. Selama kwartal I (16 minggu) yang dikirim pada hari ke 2 minggu berikutnya hanya 10 laporan. Maka laporan mingguan yang dikirim tepat waktu adalah :
$$\frac{10 \text{ Bulan}}{16 \text{ Bulan}} \times 100\% = 62,5\%$$
- b. Laporan bulanan seharusnya dikirim tanggal 5 bulan berikutnya. Selama kwartal II (8 bulan) laporan bulanan yang dikirim dibawah tanggal 5 bulan berikutnya sebanyak 6 laporan. Maka ketepatan

waktu pengiriman laporan bulanan selama kwartal II adalah : $\frac{6 \text{ Bulan}}{8 \text{ Bulan}} \times 100\% = 75,0\%$

3. Kebenaran laporan

Kelengkapan, ketepatan dan kebenaran laporan merupakan hal-hal yang penting dalam surveilans epidemiologi oleh karena sangat mempengaruhi dalam menginterpretasi data. Artinya data yang dimuat dalam laporan adalah data yang benar-benar dapat dipertanggungjawabkan (valid). Hal ini merupakan persyaratan utama yang harus dipenuhi dalam melaksanakan kegiatan surveilans.

Contoh: Dilaporkan kasus poliomyelitis 5 kasus dari satu desa. Kita ketahui bahwa kasus polio pada saat ini hampir dapat diketahui tidak ada atau sangat jarang. Maka dengan informasi yang seperti ini, petugas Puskesmas harus melakukan pengecekan terhadap data/informasi tersebut sebelum melaporkannya ke tingkat yang lebih atas.



*Bab 3***MEMILIH MASALAH KESEHATAN
UNTUK SURVEILANS**

Karena melakukan surveilans untuk suatu masalah kesehatan menghabiskan waktu dan sumber daya, kehati-hatian dalam memilih masalah kesehatan untuk surveilans sangat penting. Di negara-negara tertentu, seleksi didasarkan pada kriteria yang dikembangkan untuk memprioritaskan penyakit, tinjauan data morbiditas dan mortalitas yang tersedia, pengetahuan tentang penyakit dan pola geografis dan temporalnya, dan kesan keprihatinan publik dan politik, kadang-kadang ditambah dengan survei masyarakat umum atau nonkesehatan, serta pejabat pemerintah terkait.

Kriteria yang dikembangkan untuk memilih dan memprioritaskan masalah kesehatan untuk surveilans meliputi:

Pentingnya masalah kesehatan masyarakat:

- insiden, prevalensi,
- keparahan, gejala sisa, disabilitas,
- kematian yang disebabkan oleh masalah,
- dampak sosial ekonomi,
- kemampuan berkomunikasi,
- potensi wabah,
- persepsi dan perhatian publik, dan
- persyaratan internasional.

Kemampuan untuk mencegah, mengendalikan, atau mengobati masalah kesehatan:

- pencegahan dan
- tindakan pengendalian dan pengobatan.

Kapasitas sistem kesehatan untuk melaksanakan tindakan pengendalian masalah kesehatan:

- kecepatan respon,
- ekonomi,
- ketersediaan sumber daya, dan
- pengawasan apa yang diperlukan dari peristiwa ini.

Mendefinisikan masalah kesehatan, mengidentifikasi informasi yang dibutuhkan, dan menetapkan ruang lingkup surveilans.

Setelah keputusan dibuat untuk melakukan surveilans untuk masalah kesehatan tertentu, mengadopsi – atau, jika perlu, mengembangkan – definisi operasional masalah kesehatan untuk surveilans diperlukan agar masalah kesehatan dapat dikenali dan dihitung secara akurat dan andal.

Definisi operasional terdiri dari satu atau lebih kriteria dan dikenal sebagai definisi kasus untuk surveilans. Kriteria definisi kasus mungkin berbeda dari kriteria klinis untuk mendiagnosis penyakit dan dari definisi kasus penyakit yang digunakan dalam investigasi wabah.

Situasi mungkin ada di mana kriteria untuk mengidentifikasi dan menghitung kejadian penyakit terdiri dari konstelasi tanda dan gejala, keluhan utama atau diagnosis dugaan, atau karakteristik lain dari penyakit, daripada kriteria diagnostik klinis atau laboratorium tertentu. Surveilans yang menggunakan kriteria yang kurang spesifik kadang-kadang disebut sebagai surveilans sindrom.

Tujuan surveilans sindrom adalah untuk memberikan indikasi awal peningkatan penyakit yang tidak biasa daripada surveilans tradisional, untuk memfasilitasi intervensi dini (misalnya, vaksinasi atau kemoprofilaksis). Untuk surveilans sindrom, sindrom adalah kumpulan tanda dan gejala. Tanda dan gejala dikelompokkan ke dalam kategori sindrom (misalnya, kategori "pernapasan" meliputi batuk, sesak napas, kesulitan bernapas, dan sebagainya).

Anda mungkin menggunakan surveilans sindrom ketika:

- Ketepatan waktu adalah kunci baik untuk infeksi yang terjadi secara alami penyakit (misalnya, sindrom pernapasan akut parah [SARS]), atau peristiwa terorisme;
- Membuat diagnosis sulit atau memakan waktu (misalnya, patogen baru, muncul, atau langka);
- Mencoba mendeteksi wabah (misalnya, saat sindrom syn pengawasan mengidentifikasi peningkatan gastroenteritis setelah pemadaman listrik yang meluas, mungkin karena mengonsumsi makanan basi); atau
- Mendefinisikan cakupan wabah (misalnya, peneliti dengan cepat memiliki informasi tentang perincian usia

pasien atau mampu menentukan pengelompokan geografis).

Surveilans sindrom adalah sistem pelaporan tambahan utama yang dapat mendeteksi peristiwa terorisme sejak dini. Surveilans sindrom tidak dimaksudkan untuk menggantikan surveilans tradisional, melainkan untuk melengkapinya. Namun, evaluasi pendekatan ini diperlukan karena surveilans sindrom sebagian besar belum teruji (untungnya, tidak ada peristiwa terorisme yang menguji model yang tersedia); kegunaannya belum terbukti, mengingat tahap awal ilmu pengetahuan dan relatif kurangnya kekhususan sistem. Kritik dan kekhawatiran telah muncul mengenai biaya yang terkait dan jumlah alarm palsu yang akan sia-sia dikejar dan apakah surveilans sindrom akan bekerja untuk mendeteksi wabah.



*Bab 4***MENGIDENTIFIKASI ATAU
MENGUMPULKAN DATA UNTUK
SURVEILANS**

Setelah masalah surveilans diidentifikasi dan ditentukan serta kebutuhan dan ruang lingkup ditentukan, laporan yang tersedia dan data lain yang relevan harus ditempatkan yang dapat digunakan untuk melakukan surveilans. Laporan dan data ini dikumpulkan untuk tujuan yang berbeda dari berbagai sumber dengan menggunakan metode yang dipilih. Data mungkin dikumpulkan pada awalnya untuk melayani tujuan yang berhubungan dengan kesehatan, sedangkan data kemudian dapat melayani tujuan administratif, hukum, politik, atau ekonomi.

Contoh yang pertama termasuk mengumpulkan data dari sertifikat kematian mengenai penyebab dan keadaan kematian dan mengumpulkan data dari survei kesehatan nasional mengenai perilaku yang berhubungan dengan kesehatan; contoh yang terakhir termasuk pengumpulan data tentang penjualan rokok dan alkohol dan data administratif yang dihasilkan dari penggantian biaya penyedia layanan kesehatan.

Sebelum menjelaskan sumber data lokal dan nasional yang tersedia untuk surveilans, memahami sumber utama dan metode untuk memperoleh data tentang masalah kesehatan sangat membantu. Sebagian besar penyakit memiliki riwayat alam yang khas. Pemahaman tentang

riwayat alami suatu penyakit sangat penting untuk melakukan surveilans penyakit tersebut karena seseorang – baik pasien atau penyedia layanan kesehatan – harus mengenali, atau mendiagnosis, penyakit dan membuat catatan keberadaannya agar dapat diidentifikasi. dan dihitung untuk pengawasan. Untuk penyakit yang menyebabkan penyakit parah atau kematian (misalnya, kanker paru-paru atau rabies), kemungkinan penyakit tersebut akan didiagnosis dan dicatat oleh penyedia layanan kesehatan adalah tinggi. Untuk penyakit yang menghasilkan gejala terbatas atau tidak ada gejala pada sebagian besar dari mereka yang terkena, kemungkinan penyakit tersebut akan dikenali rendah. Penyakit tertentu termasuk di antara ekstrem ini. Karakteristik dan riwayat alami suatu penyakit menentukan cara terbaik untuk melakukan surveilans terhadap penyakit tersebut.

A. Sumber dan Metode Pengumpulan Data

Data yang dikumpulkan untuk tujuan yang berhubungan dengan kesehatan biasanya berasal dari tiga sumber, individu, lingkungan, dan penyedia layanan kesehatan dan fasilitas. Selain itu, data yang dikumpulkan untuk tujuan yang tidak terkait dengan kesehatan (misalnya, pajak, penjualan, atau data administratif) juga dapat digunakan untuk pengawasan masalah terkait kesehatan. Karena seorang peneliti mungkin ingin menghitung tingkat penyakit, informasi tentang ukuran populasi yang diawasi dan distribusi geografisnya juga membantu.

Tabel di bawah ini merangkum sumber data kesehatan dan nonkesehatan, dan kotak di sebelah kiri memberikan contoh data nonkesehatan yang dapat digunakan untuk surveilans masalah kesehatan tertentu.

Tabel 4.1 Tipe Sumber Data Khas

Individu
Penyedia layanan kesehatan, fasilitas, dan catatan
<ul style="list-style-type: none">• Kantor dokter• Rumah Sakit• Departemen rawat jalan• Departemen darurat• Pengaturan rawat inap• Laboratorium
Keadaan lingkungan
<ul style="list-style-type: none">• Udara• Air• Vektor hewan
Tindakan administratif
Transaksi keuangan
<ul style="list-style-type: none">• Penjualan barang dan jasa• Perpajakan
Tindakan hukum
Hukum dan regulasi

Sejumlah metode terbatas digunakan untuk mengumpulkan sebagian besar data terkait kesehatan, termasuk pemantauan lingkungan, survei, pemberitahuan, dan pendaftar. Metode-metode ini selanjutnya dapat dicirikan oleh pendekatan yang digunakan untuk memperoleh informasi dari sumber-sumber yang dijelaskan sebelumnya. Misalnya, metode pengumpulan informasi dapat berupa survei populasi tahunan yang menggunakan wawancara langsung dan kuesioner standar untuk memperoleh data dari wanita berusia 18–45 tahun; atau metode tersebut dapat berupa pemberitahuan yang memerlukan pengisian dan penyerahan formulir oleh penyedia layanan kesehatan tentang kejadian penyakit tertentu yang mereka lihat dalam praktik mereka.

Tergantung pada situasinya, metode ini dapat digunakan untuk memperoleh informasi tentang sampel populasi atau peristiwa atau tentang semua anggota populasi atau semua kejadian peristiwa tertentu (misalnya, kelahiran atau kematian). Informasi dapat dikumpulkan secara terus menerus, berkala, atau untuk jangka waktu tertentu, tergantung pada kebutuhan. Pertimbangan yang cermat tentang tujuan surveilans untuk penyakit tertentu dan pemahaman yang menyeluruh tentang keuntungan dan kerugian dari berbagai sumber dan metode pengumpulan data sangat penting dalam memutuskan data apa yang diperlukan untuk surveilans dan sumber serta metode yang paling tepat untuk memperolehnya.

B. Pemantauan Lingkungan

Pemantauan lingkungan sangat penting untuk memastikan bahwa lingkungan itu sehat dan aman (lihat Contoh Pemantauan Lingkungan). Berbagai pendekatan

kualitatif dan kuantitatif digunakan untuk memantau lingkungan, tergantung pada masalah, pengaturan, dan rencana penggunaan data pemantauan.

C. Survei

Survei adalah penyelidikan yang menggunakan “pengumpulan informasi yang terstruktur dan sistematis” dari sampel “populasi yang menarik untuk menggambarkan populasi secara kuantitatif.” Mayoritas survei mengumpulkan informasi dari sampel yang representatif dari suatu populasi sehingga hasil survei dapat digeneralisasikan ke seluruh populasi. Survei mungkin merupakan metode yang paling umum digunakan untuk mengumpulkan informasi tentang populasi. Subyek survei dapat menjadi anggota masyarakat umum, pasien, penyedia layanan kesehatan, atau organisasi. Meskipun topik mereka mungkin sangat bervariasi, survei biasanya dirancang untuk memperoleh informasi spesifik tentang suatu populasi dan dapat dilakukan sekali atau secara berkala.

D. Notifikasi

Notifikasi adalah pelaporan penyakit tertentu atau kondisi terkait kesehatan lainnya oleh kelompok tertentu, sebagaimana ditentukan oleh undang-undang, peraturan, atau kesepakatan. Pemberitahuan biasanya dibuat ke lembaga kesehatan negara bagian atau lokal. Pemberitahuan sering digunakan untuk pengawasan, dan membantu dalam pengendalian masalah kesehatan tertentu atau kondisi berbahaya secara tepat waktu. Ketika pelaporan diwajibkan

oleh hukum, penyakit atau kondisi yang dilaporkan dikenal sebagai penyakit atau kondisi yang dapat diberitahukan. Laporan kasus penyakit individu yang dapat diberitahukan dianggap rahasia dan tidak tersedia untuk inspeksi publik. Di sebagian besar negara bagian, laporan kasus dari dokter atau rumah sakit dikirim ke departemen kesehatan setempat, yang memiliki tanggung jawab utama untuk mengambil tindakan yang tepat. Departemen kesehatan setempat kemudian meneruskan salinan laporan kasus ke departemen kesehatan negara bagian. Di negara bagian yang tidak memiliki departemen kesehatan lokal atau di mana departemen kesehatan negara bagian memiliki tanggung jawab utama untuk mengumpulkan dan menyelidiki laporan kasus, laporan kasus awal langsung ke departemen kesehatan negara bagian. Di beberapa negara bagian, semua laporan laboratorium dikirim ke departemen kesehatan negara bagian, yang menginformasikan departemen kesehatan setempat yang bertanggung jawab untuk menindaklanjuti dengan dokter.

Bentuk pengumpulan data ini, di mana penyedia layanan kesehatan mengirimkan laporan ke departemen kesehatan berdasarkan seperangkat aturan dan peraturan yang diketahui, disebut pengawasan pasif (diprakarsai oleh penyedia). Lebih jarang, staf departemen kesehatan dapat menghubungi penyedia layanan kesehatan untuk meminta laporan. Surveilans aktif ini (diprakarsai oleh departemen kesehatan) biasanya terbatas pada penyakit tertentu selama periode waktu yang terbatas, seperti setelah pajanan masyarakat atau selama wabah.

Karena pelaporan yang kurang adalah umum untuk penyakit tertentu, alternatif pelaporan tradisional adalah pelaporan sentinel, yang bergantung pada sampel penyedia

layanan kesehatan yang telah diatur sebelumnya yang setuju untuk melaporkan semua kasus kondisi tertentu. Penyedia sentinel ini adalah klinik, rumah sakit, atau dokter yang kemungkinan besar akan mengamati kasus kondisi yang diinginkan. Jaringan dokter yang melaporkan penyakit seperti influenza adalah contoh surveilans yang menggunakan penyedia sentinel. Meskipun sampel yang digunakan dalam surveilans sentinel mungkin tidak mewakili seluruh populasi, pelaporan mungkin konsisten dari waktu ke waktu karena sampelnya stabil dan partisipan berkomitmen untuk menyediakan data berkualitas tinggi.

E. Registri

Memelihara registri adalah metode untuk mendokumentasikan atau melacak peristiwa atau orang dari waktu ke waktu. Meskipun mirip dengan notifikasi, registry lebih spesifik karena ditujukan untuk menjadi catatan permanen orang atau peristiwa. Misalnya, akta kelahiran dan kematian adalah catatan hukum permanen yang juga berisi informasi penting terkait kesehatan. Sebuah registri penyakit (misalnya, registri kanker) melacak seseorang dengan penyakit dari waktu ke waktu dan biasanya mencakup informasi diagnostik, pengobatan, dan hasil. Meskipun sebagian besar pendaftar penyakit memerlukan fasilitas kesehatan untuk melaporkan informasi tentang pasien dengan penyakit, komponen aktif mungkin ada di mana pendaftar secara berkala memperbarui informasi pasien melalui tinjauan catatan kesehatan, vital, atau lainnya.

F. Analisis Ulang atau Penggunaan Data Sekunder

Surveilans untuk masalah kesehatan dapat menggunakan data yang awalnya dikumpulkan untuk tujuan lain – praktik yang dikenal sebagai analisis ulang

atau penggunaan data sekunder. Pendekatan ini efisien tetapi dapat mengalami kekurangan ketepatan waktu, atau dapat kekurangan detail yang cukup untuk mengatasi masalah di bawah pengawasan. Karena pengumpulan data primer untuk surveilans memakan waktu dan sumber daya yang intensif jika dilakukan dengan baik, hal itu harus dilakukan hanya jika masalah kesehatan adalah prioritas utama dan tidak ada sumber data lain yang memadai.



*Bab 5***MENGANALISIS DAN
MENGINTERPRETASIKAN DATA**

Setelah morbiditas, mortalitas, dan data lain yang relevan tentang suatu masalah kesehatan dikumpulkan dan disusun, data tersebut harus dianalisis berdasarkan waktu, tempat, dan orang. Jenis data yang berbeda digunakan untuk surveilans, dan jenis analisis yang berbeda mungkin diperlukan untuk masing-masing jenis data. Misalnya, data pada kasus penyakit individual dianalisis secara berbeda dari data yang dikumpulkan dari beberapa catatan; data yang diterima sebagai teks harus disortir, dikategorikan, dan diberi kode untuk analisis statistik; dan data dari survei mungkin perlu diberi bobot untuk menghasilkan perkiraan yang valid untuk populasi sampel.

Untuk analisis sebagian besar data surveilans, metode deskriptif biasanya sesuai. Tampilan frekuensi (jumlah) atau tingkat masalah kesehatan dalam tabel dan grafik sederhana, adalah metode yang paling umum untuk menganalisis data untuk surveilans. Selain menghitung frekuensi dan kecepatan, metode yang lebih canggih (misalnya, analisis klaster ruang-waktu, analisis deret waktu, atau pemetaan komputer) dapat diterapkan.

Untuk menentukan apakah insiden atau prevalensi masalah kesehatan telah meningkat, data harus dibandingkan baik dari waktu ke waktu atau di seluruh

wilayah. Pemilihan data untuk perbandingan tergantung pada masalah kesehatan yang disurvei dan apa yang diketahui tentang pola kejadian temporal dan geografis yang khas.

Misalnya, data untuk penyakit yang menunjukkan pola musiman (misalnya, influenza dan penyakit yang ditularkan oleh nyamuk) biasanya dibandingkan dengan data untuk musim yang sesuai dari tahun-tahun sebelumnya. Data penyakit tanpa pola musiman biasanya dibandingkan dengan data minggu, bulan, atau tahun sebelumnya, tergantung pada sifat penyakitnya. Surveilans untuk penyakit kronis biasanya membutuhkan data yang mencakup beberapa tahun. Data untuk penyakit menular akut mungkin hanya memerlukan data yang mencakup minggu atau bulan, meskipun memperpanjang selama beberapa tahun juga dapat membantu dalam analisis riwayat penyakit. Data dari satu wilayah geografis terkadang dibandingkan dengan data dari wilayah lain. Misalnya, data dari suatu kabupaten dapat dibandingkan dengan data dari kabupaten yang berdekatan atau dengan data dari negara bagian.

A. Menganalisis berdasarkan waktu

Analisis dasar data surveilans berdasarkan waktu biasanya dilakukan untuk mengkarakterisasi tren dan mendeteksi perubahan insiden penyakit. Untuk penyakit yang dapat dilaporkan, analisis pertama biasanya merupakan perbandingan jumlah laporan kasus yang

diterima untuk minggu ini dengan jumlah yang diterima pada minggu-minggu sebelumnya. Sedangkan Analisis tren, juga dikenal sebagai tren sekuler, biasanya melibatkan grafik kejadian penyakit berdasarkan tahun.

B. Menganalisis berdasarkan tempat

Analisis kasus berdasarkan tempat biasanya ditampilkan dalam tabel atau peta. Departemen kesehatan di sebuah negara bagian dan pada tingkat lokal biasanya menganalisis data pengawasan berdasarkan lingkungan atau kabupaten. Rate sering dihitung dengan menyesuaikan perbedaan ukuran populasi dari berbagai kabupaten, negara bagian, atau wilayah geografis lainnya.

C. Diseminasi dan Interpretasi Data

Diseminasi data dasar secara teratur dan tepat waktu serta interpretasinya merupakan komponen penting dari surveilans. Data dan interpretasi harus dikirimkan kepada mereka yang memberikan laporan atau data lain (misalnya, penyedia layanan kesehatan). Laporan juga harus dikirim kepada mereka yang menggunakannya untuk merencanakan atau mengelola program pengendalian, tujuan administratif, atau pengambilan keputusan terkait kesehatan lainnya.

Penyebaran informasi surveilans dapat mengambil bentuk yang berbeda. Mungkin yang paling umum adalah laporan pengawasan atau ringkasan, yang memiliki dua tujuan yaitu untuk menginformasikan dan yang kedua untuk memotivasi.

Sebagai contoh, informasi tentang terjadinya masalah kesehatan menurut waktu, tempat, dan orang dapat menginformasikan dokter setempat tentang risiko mereka menghadapi masalah di antara pasien mereka. Sebuah laporan harus disiapkan secara teratur dan didistribusikan melalui sebuah sistem aplikasi, e-mail dan diposting di situs internet departemen kesehatan. Sehingga diharapkan semakin banyak data surveilans tersedia dalam bentuk yang dapat diakses oleh masyarakat umum.

Laporan surveilans juga dapat menjadi faktor motivasi yang kuat karena menunjukkan bahwa penyedia layanan kesehatan benar-benar melihat laporan kasus yang diajukan dan menindaklanjuti laporan tersebut. Upaya tersebut penting dalam menjaga semangat kolaborasi antara kesehatan masyarakat dan komunitas medis, yang pada gilirannya, meningkatkan pelaporan penyakit kepada otoritas kesehatan.

D. Mengevaluasi dan Meningkatkan Surveilans

Surveilans untuk suatu penyakit atau masalah kesehatan lainnya harus dievaluasi secara berkala untuk memastikan bahwa fungsi kesehatan masyarakat telah berguna dan memenuhi tujuannya. Evaluasi tersebut: (1) mengidentifikasi elemen surveilans yang harus ditingkatkan untuk meningkatkan atributnya, (2) menilai bagaimana temuan surveilans dapat mempengaruhi upaya pengendalian, dan (3) meningkatkan kualitas data dan interpretasi yang diberikan oleh surveilans.

Meskipun aspek surveilans yang ditekankan dalam suatu evaluasi dapat berbeda, tergantung pada maksud dan tujuan surveilans, cakupan dan pendekatan evaluasi secara

keseluruhan harus serupa untuk setiap masalah yang berhubungan dengan kesehatan. Evaluasi biasanya dimulai dengan mengidentifikasi dan mewawancarai pemangku kepentingan utama dan dengan mengumpulkan dokumen latar belakang, formulir, dan laporan. Evaluasi harus membahas tujuan surveilans, tujuan, dan mekanisme pelaksanaan surveilans; sumber daya yang diperlukan untuk melakukan surveilans; kegunaan surveilans; dan ada tidaknya karakteristik atau kualitas surveilans yang optimal. Hasil evaluasi harus memberikan rekomendasi untuk perbaikan. Surveilans memiliki nilai sejarah yang panjang bagi kesehatan masyarakat dan terus berkembang seiring dengan munculnya masalah baru terkait kesehatan. Penting untuk mempertahankan surveilans yang bermanfaat dan hemat biaya serta dievaluasi secara berkala.

E. Karakteristik Surveilans yang Dilakukan dengan Baik (CDC, 2006)

Acceptability mencerminkan kesediaan individu dan organisasi untuk berpartisipasi dalam surveilans. Akseptabilitas dipengaruhi secara substansial oleh waktu dan upaya yang diperlukan untuk menyelesaikan dan menyerahkan laporan atau melakukan tugas surveilans lainnya.

Flexibility mengacu pada kemampuan metode yang digunakan untuk surveilans untuk mengakomodasi perubahan kondisi operasi atau kebutuhan informasi dengan sedikit tambahan biaya waktu, personel, atau dana. Fleksibilitas dapat mencakup kemampuan sistem informasi, yang datanya digunakan untuk surveilans kondisi kesehatan

tertentu, yang akan digunakan untuk surveilans masalah kesehatan baru.

Predictive Value Positive adalah proporsi kasus yang dilaporkan atau diidentifikasi yang benar-benar merupakan kasus, atau proporsi epidemi yang dilaporkan atau diidentifikasi yang merupakan epidemi sebenarnya. Melakukan surveilans yang memiliki nilai prediksi positif yang buruk adalah pemborosan, karena laporan yang tidak berdasar atau positif palsu mengakibatkan penyelidikan yang tidak perlu, alokasi sumber daya yang sia-sia, dan terutama untuk laporan epidemi yang salah.

Quality mencerminkan kelengkapan dan validitas data yang digunakan untuk surveilans. Satu ukuran sederhana adalah persentase nilai yang tidak diketahui atau kosong untuk variabel tertentu (misalnya, usia) dalam data yang digunakan untuk surveilans.

Representativeness adalah sejauh mana temuan surveilans secara akurat menggambarkan kejadian kesehatan di antara populasi menurut orang, tempat, atau waktu. Keterwakilan dipengaruhi oleh akseptabilitas dan sensitivitas dari metode yang digunakan untuk memperoleh data untuk surveilans.

Sensitivitas adalah kemampuan surveilans untuk mendeteksi masalah kesehatan yang dimaksudkan untuk dideteksi. Surveilans untuk sebagian besar masalah kesehatan mungkin mendeteksi proporsi yang relatif terbatas dari masalah yang benar-benar terjadi. Pertanyaan kritisnya adalah apakah surveilans cukup sensitif untuk

berguna dalam mencegah atau mengendalikan masalah kesehatan.

Simplicity mengacu pada kemudahan pengoperasian surveilans secara keseluruhan dan setiap komponennya (misalnya, seberapa mudah definisi kasus dapat diterapkan atau seberapa mudah data untuk surveilans dapat diperoleh). Metode untuk melakukan surveilans biasanya harus sesederhana mungkin dengan tetap memenuhi tujuannya.

Stability mengacu pada keandalan metode untuk memperoleh dan mengelola data surveilans dan ketersediaan data tersebut. Karakteristik ini biasanya terkait dengan keandalan sistem komputer yang mendukung pengawasan tetapi mungkin juga mencerminkan ketersediaan sumber daya dan personel untuk melakukan surveilans.

Timeliness mengacu pada ketersediaan data yang cukup cepat bagi otoritas kesehatan masyarakat untuk mengambil tindakan yang tepat. Setiap penundaan yang tidak perlu dalam pengumpulan, pengelolaan, analisis, interpretasi, atau penyebaran data untuk surveilans dapat mempengaruhi kemampuan badan kesehatan masyarakat untuk memulai intervensi segera atau memberikan umpan balik yang tepat waktu.

Validity mengacu pada apakah data surveilans mengukur apa yang ingin diukur. Dengan demikian, validitas terkait dengan sensitivitas dan nilai prediksi positif.



Bab 6

SURVEILANS DALAM PENGENDALIAN PANDEMI COVID-19

Hingga kini, pandemi novel coronavirus (COVID-19) belum terkendali baik secara nasional maupun di berbagai belahan dunia lainnya. Coronavirus adalah suatu kelompok virus yang dapat menyebabkan penyakit pada hewan atau manusia. Beberapa jenis coronavirus diketahui menyebabkan infeksi saluran nafas pada manusia mulai dari batuk pilek hingga yang lebih serius seperti *Middle East Respiratory Syndrome (MERS)* dan *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)*. Coronavirus jenis baru yang ditemukan menyebabkan penyakit COVID-19. COVID-19 adalah penyakit menular yang disebabkan oleh jenis coronavirus yang baru ditemukan. Virus baru dan penyakit yang disebabkan ini tidak dikenal sebelum mulainya wabah di Wuhan, Tiongkok, bulan Desember 2019. COVID-19 ini sekarang menjadi sebuah pandemi yang terjadi di banyak negara di seluruh dunia. Gejala-gejala COVID-19 yang paling umum adalah demam, batuk kering, dan rasa lelah. Gejala lainnya yang lebih jarang dan mungkin dialami beberapa pasien meliputi rasa nyeri dan sakit, hidung tersumbat, sakit kepala, konjungtivitis, sakit tenggorokan, diare, kehilangan indera rasa atau penciuman, ruam pada kulit, atau perubahan warna jari tangan atau kaki. Gejala-gejala yang dialami biasanya bersifat ringan dan muncul

secara bertahap. Beberapa orang menjadi terinfeksi tetapi hanya memiliki gejala ringan (WHO, 2020).

Sebagian besar (sekitar 80%) orang yang terinfeksi berhasil pulih tanpa perlu perawatan khusus. Sekitar 1 dari 5 orang yang terinfeksi COVID-19 menderita sakit parah dan kesulitan bernapas. Orang-orang lanjut usia (lansia) dan orang-orang dengan kondisi medis penyerta seperti tekanan darah tinggi, gangguan jantung dan paru-paru, diabetes, atau kanker memiliki kemungkinan lebih besar mengalami sakit lebih serius. Namun, siapa pun dapat terinfeksi COVID-19 dan mengalami sakit yang serius. Orang dari segala usia yang mengalami demam dan/atau batuk disertai dengan kesulitan bernapas/sesak napas, nyeri/tekanan dada, atau kehilangan kemampuan berbicara atau bergerak harus segera mencari pertolongan medis. Jika memungkinkan, disarankan untuk menghubungi penyedia layanan kesehatan atau fasilitas kesehatan terlebih dahulu, sehingga pasien dapat diarahkan ke fasilitas kesehatan yang tepat. COVID-19 terutama menyebar melalui percikan saluran pernapasan yang dikeluarkan oleh seseorang yang batuk atau memiliki gejala lain seperti demam atau rasa lelah. Banyak orang yang terinfeksi COVID-19 hanya mengalami gejala ringan terutama pada tahap-tahap awal. Karena itu, COVID-19 dapat menular dari orang yang hanya bergejala ringan, seperti batuk ringan, tetapi merasa sehat. Beberapa laporan menunjukkan bahwa orang tanpa gejala dapat menularkan virus ini namun belum diketahui seberapa sering penularan dengan cara tersebut terjadi. WHO terus mengkaji perkembangan penelitian tentang cara

penyebaran COVID-19 dan akan menyampaikan temuan-temuan terbaru (WHO, 2020).

Wabah ini telah menyebar ke lebih dari 200 negara, area dan teritorial di seluruh dunia, dan hampir seluruh negara telah mengalami transmisi lokal. Dalam beberapa bulan, virus menyebar dengan cepat ke seluruh dunia dan tanpa vaksin atau pengobatan yang teridentifikasi, memaksa semakin banyak negara untuk menerapkan kebijakan yang kuat, kebijakan jarak sosial, seperti perintah tinggal di rumah. Strategi mitigasi ini telah berhasil menekan infeksi harian baru, setidaknya untuk sementara. Namun, langkah-langkah ini menimbulkan biaya sosial dan ekonomi yang tinggi. Selama kurun waktu tersebut, jumlah kasus meningkat dengan pesat dalam wilayah yang luas, sehingga pada tanggal 9 Maret 2020, WHO menetapkan COVID-19 sebagai pandemi global. Jumlah kasus sampai dengan tanggal 5 Juni 2021 sebanyak 172.242.495 kasus dengan 3.709.397 kematian dengan *Case Fatality Rate* (CFR): 2,2% (WHO, 2021).

Surveilans COVID-19

Beberapa tujuan dari surveilans COVID-19 adalah untuk memungkinkan otoritas kesehatan masyarakat dapat mengurangi penularan SARS-CoV-2, sehingga mengurangi morbiditas dan mortalitas. Tujuan dari surveilans COVID-19 antara lain (WHO, 2020).

1. Melakukan deteksi cepat, isolasi, pengujian, dan pengelolaan kasus

2. Mendeteksi dan menahan klaster, terutama di antara populasi yang rentan
3. Identifikasi, tindak lanjut, dan karantina kontak
4. Memandu implementasi dan penyesuaian tindakan pengendalian yang ditargetkan, sambil memungkinkan dimulainya kembali kegiatan ekonomi dan kegiatan sosial
5. Mengevaluasi dampak pandemi pada sistem perawatan kesehatan dan masyarakat
6. Memantau tren epidemiologi jangka panjang dan evolusi virus SARS-CoV-2 dan kematian akibat COVID-19
7. Berkontribusi pada pemahaman tentang co-sirkulasi virus SARS-CoV-2, influenza dan virus pernapasan lainnya, dan patogen lainnya.

Tiga kata kunci dalam surveilans epidemiologi COVID-19 ini adalah *to detect* (deteksi dini), *to prevent* (Pencegahan) dan *to response* (Respon melalui Tindakan Isolasi dan Karantina) (Pane, 2020).

Untuk tujuan ini, WHO telah menyarankan bahwa peningkatan kapasitas untuk pelacakan kontak dan pengujian diperlukan untuk terus memantau intensitas dan kondisi geografis penyebaran virus, mendeteksi wabah baru pada permulaannya, mengisolasi (yaitu, karantina) infeksi baru, dan mencegah penularan pra-gejala atau asimtomatik. Pelacakan kontak, pengujian dan mengisolasi vektor potensial penyakit merupakan proses kesehatan masyarakat utama yang telah digunakan selama beberapa dekade untuk memutus rantai penularan penyakit menular. Proses ini

bertujuan untuk mengidentifikasi individu yang telah melakukan kontak dengan orang yang terinfeksi.

Sayangnya, SARS-CoV-2 ditandai dengan penularan yang tinggi, serta onset pelepasan virus yang mendahului manifestasi gejala dan itu terjadi bahkan diinfeksi asimtomatik dan paucisymptomatic, yaitu, infeksi subklinis yang tidak ditandai dengan gejala yang mudah diamati. Mengingat karakteristik ini, proses penelusuran kontak dan pengujian tidak dapat hanya mengandalkan isolasi dan penelusuran berbasis gejala, tetapi harus juga secara aktif menargetkan dan mencegah penularan presymptomatic dan asimtomatik/paucisymptomatic (Fiore dkk, 2021).

Banyak pembuat kebijakan telah meningkatkan kapasitas pengujian dan pelacakan kontak secara signifikan. Namun, mereka juga diharuskan untuk menyeimbangkan antara kebutuhan untuk melacak kembali pergerakan orang-orang yang telah dites positif terkena virus (dan orang-orang dari kontakannya) dengan penolakan yang mungkin timbul dari masyarakat.

Selanjutnya, terlepas dari konsensus umum bahwa "lebih banyak lebih baik", masih ada faktor penting yang harus ditentukan: urutan besarnya sumber daya yang diperlukan untuk mengidentifikasi, menguji, dan mengisolasi dengan tepat sejumlah infeksi pra/a-/paucisymptomatic yang akan mengurangi penularan SARS-CoV-2 (Fiore dkk, 2021).

Sebagian besar negara membutuhkan kapasitas surveilans yang diperkuat secara signifikan untuk mengidentifikasi dan merawat kasus COVID-19, melacak dan dengan cepat karantina kontak mereka dan pantau tren penyakit dari waktu ke waktu. Teknologi digital untuk pelaporan cepat, pelacakan kontak, serta manajemen dan analisis data juga mutlak dapat mendukung kapasitas ini. Surveilans berkelanjutan untuk COVID-19 juga penting untuk memahami tren epidemiologi jangka panjang, seperti insiden dan kematian di antara berbagai kelompok usia, di mana kelompok populasi berada pada tingkat yang lebih tinggi, risiko penyakit parah dan kematian dan potensi perubahan epidemiologi dari waktu ke waktu.

Tindakan utama untuk surveilans COVID-19 yang komprehensif menurut WHO (2020) meliputi:

1. Penggunaan, adaptasi dan penguatan sistem surveilans yang ada
2. Memperkuat kapasitas laboratorium dan pengujian
3. Penggunaan, adaptasi dan peningkatan tenaga kesehatan masyarakat untuk melakukan penemuan kasus, pelacakan kontak dan pengujian
4. Sertakan COVID-19 sebagai penyakit wajib yang harus diberitahukan
5. Terapkan pelaporan segera
6. Membangun sistem untuk memantau aktivitas pelacakan kontak.

Surveilans sindromik secara rutin terhadap penyakit menular lainnya, terutama yang disebabkan oleh saluran

pernapasan, penting untuk dilakukan, seperti influenza dan *Respiratory Syncytial Virus* (RSV), melalui surveilans untuk *Influenza-Like-Illness* (ILI), *Severe Acute Respiratory Infection* (SARI), pneumonia atipikal dan demam yang tidak dapat dijelaskan, dengan pengambilan sampel dan pengujian laboratorium dari semua atau sebagian kasus. Ini penting untuk memahami tren penyakit lain dengan presentasi serupa untuk memandu kesehatan masyarakat yang tepat dalam mengoptimalkan kesiapsiagaan dan manajemen klinis.

Mempertimbangkan potensi wabah COVID-19 yang cepat dan eksponensial, kasus dan kluster baru harus diidentifikasi dan dilaporkan secepat mungkin, dan data harus dimasukkan dalam analisis epidemiologi yang relevan dalam waktu 24 jam setelah diagnosis. Otoritas nasional harus memasukkan COVID-19 sebagai penyakit wajib yang harus dilaporkan dengan persyaratan untuk pelaporan segera.

Sistem surveilans harus komprehensif secara geografis, dan surveilans untuk populasi rentan atau berisiko tinggi harus selalu ditingkatkan. Ini akan memerlukan kombinasi sistem surveilans termasuk pelacakan kontak untuk semua tingkat sistem perawatan kesehatan, di tingkat masyarakat, di lingkungan perumahan tertutup dan di kelompok rentan lainnya. Tabel di bawah ini menunjukkan bagaimana sistem surveilans dapat digabungkan di berbagai lokasi (WHO, 2020).

Tabel 6.1. Sistem pengawasan di berbagai lokasi/konteks (WHO, 2020)

System Site/ Context	Immediate case notification	Contact tracing	Virologic surveillance	Cluster investigations	Mortality surveillance	Serologic surveillance
Community	X	X		X	X	X
Primary Care Sites (non-sentinel ILI/ARI)	X		X	X		
Hospitals (non-sentinel ILI/SARI)	X		X	X	X	X
Sentinel ILI/ARI/ SARI sites	X		X			
Closed settings*	X	X		X	X	X
Health care- associated SARS- CoV-2 infection	X	X		X	X	X
Travelers at Points of Entry	X	X		X		

*Termasuk namun tidak terbatas pada fasilitas hidup jangka panjang, penjara dan asrama.

Idealnya semua individu yang memiliki tanda dan gejala COVID-19 dan semua kasus yang dicurigai harus dapat mengakses pengujian (*testing*), paling tidak pada tingkat layanan kesehatan primer. Setelah setahun berlalu, semua negara harus terus mengambil semua yang diperlukan publik langkah-langkah kesehatan dan sosial untuk memperlambat penyebaran lebih lanjut dari SARS-CoV-2, untuk mencegah infeksi, terutama di orang yang rentan terhadap penyakit parah atau kematian, dan menghindari sistem kesehatan kewalahan.

Meskipun ancaman varian SARS-CoV-2 beredar, beberapa dengan peningkatan transmisibilitas. Namun,

kesiapsiagaan, kesiapan dan tindakan tanggap yang dibutuhkan tetap sama.

Saat ini, WHO mengeluarkan Panduan Sementara Kesiapsiagaan, kesiapan dan tindakan response untuk COVID-19 pada 27 Mei 2021 yang telah memasukkan vaksinasi ke dalam respons global. Sehingga tujuan strategis pada 2021 ini adalah:

Menekan transmisi melalui vaksin dan vaksinasi COVID-19 yang adil, melalui pelaksanaan yang direkomendasikan efektif dan kesehatan masyarakat dan tindakan sosial berbasis bukti, dan tindakan pencegahan dan pengendalian infeksi, termasuk mendeteksi dan menguji kasus yang dicurigai; menyelidiki kelompok kasus; melacak kontak; karantina kontak yang didukung; mengisolasi kemungkinan dan kasus yang dikonfirmasi; menerapkan langkah-langkah untuk melindungi kelompok berisiko tinggi.

Mengurangi paparan dengan memungkinkan masyarakat untuk mengadopsi perilaku pengurangan risiko dan praktik pencegahan dan pengendalian infeksi, termasuk menghindari keramaian dan menjaga jarak fisik dari orang lain; mempraktikkan kebersihan tangan yang benar; melalui di waktu yang tepat; penggunaan masker yang benar dan rasional; dan meningkatkan ventilasi dalam ruangan.

Memberdayakan masyarakat untuk memimpin atau menjadi bagian dari proses pengambilan keputusan dengan memperkuat komunikasi risiko dan keterlibatan masyarakat yang dapat memperkuat solusi lokal, meningkatkan kepercayaan dan kohesi sosial, dan pada akhirnya pengurangan dampak negatif COVID-19.

Lawan misinformasi dan disinformasi dengan mengelola infodemik, berkomunikasi dengan melibatkan, dan memberdayakan masyarakat, sementara juga memperkaya ekosistem informasi secara online dan offline melalui relevan, dapat ditindaklanjuti, dan dilokalkan bimbingan yang berkomunikasi, dan dengan berkomunikasi risiko dan ilmu pengetahuan untuk populasi target tertentu.

Lindungi yang rentan melalui vaksinasi, memastikan kesiapan penyebaran vaksin di semua negara dan semua populasi, dengan berkomunikasi, pelaksanaan, dan pemantauan COVID-19 kampanye vaksinasi, dengan melibatkan petugas kesehatan, dan dengan membangun penerimaan dan permintaan vaksin berdasarkan kelompok prioritas, dengan mempertimbangkan jenis kelamin dan perspektif ekuitas untuk tidak meninggalkan siapa pun.

Mengurangi mortalitas dan morbiditas dari semua penyebab dengan memastikan bahwa pasien dengan COVID-19 didiagnosis dini dan diberikan perawatan berkualitas serta dirawat di jalur perawatan COVID-19.

Mempercepat akses yang adil termasuk vaksin, diagnostik dan terapi, dan mendukung alokasi yang aman dan rasional dan implementasinya di semua negara. Setiap negara harus terus menilai risiko dan segera mengimplementasikan tindakan yang diperlukan pada saat dan skala yang tepat untuk mengurangi penularan SARS-CoV-2, morbiditas dan mortalitas COVID-19, serta ekonomi yang lebih luas, dampak publik dan sosial.

Virologi

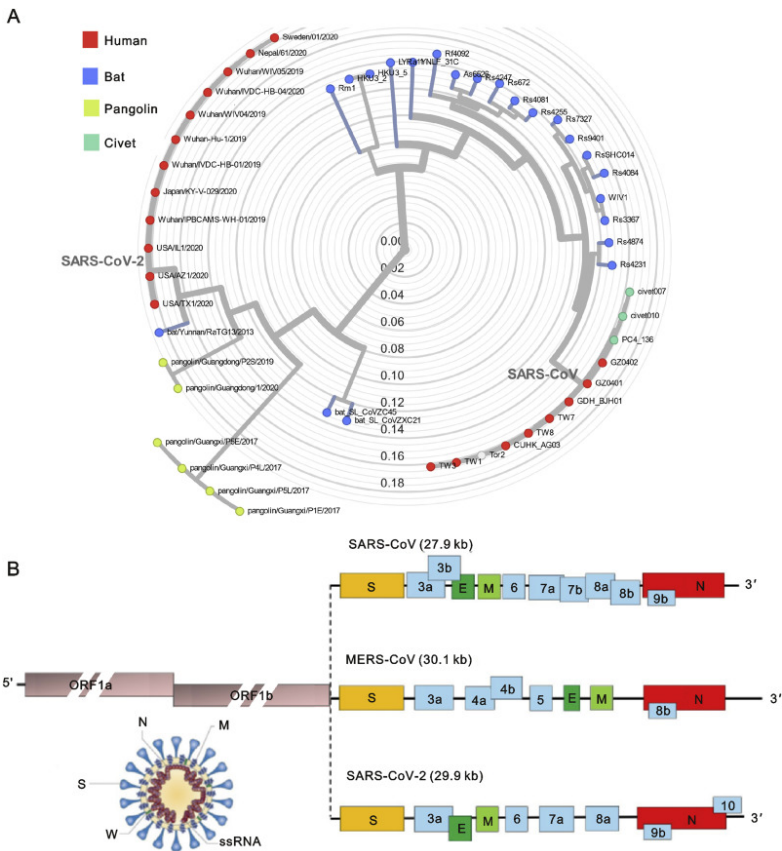
SARS-CoV merupakan virus RNA rantai tunggal atau *single-stranded RNA viruses* (ssRNA) yang memiliki ukuran partikel sekitar 100-160 nm. RNA virus merupakan

kelompok virus yang mudah bermutasi. COVID-19 merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. Selain SARS-CoV-2 diketahui terdapat enam jenis *coronavirus* lain yang dapat menginfeksi manusia diantaranya adalah HCoV-229E, HCoV-OC43, SARS-CoV, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, and MERS-CoV. (Hayat et.al; 2020). *Coronavirus* yang menyebabkan infeksi COVID-19 merupakan virus yang termasuk dalam genus *betacoronavirus*. Hasil analisis menunjukkan bahwa virus ini masuk kedalam subgenus yang sama dengan *coronavirus* yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). Pada penelitian lain mengenai identitas urutan genetik dan laporan filogenetik menegaskan bahwa COVID-19 berbeda dari SARS-CoV, dengan demikian dapat dianggap sebagai *betacoronavirus* baru yang dapat menginfeksi manusia. Atas dasar tersebut, maka *International Committee Taxonomy of Viruses* mengajukan nama SARS-CoV-2. (Susilo A, et.al; 2020).

Analisis filogenik menunjukkan bahwa sekuens SARS-CoV-2 memiliki kemiripan dengan *coronavirus* yang diisolasi pada kelelawar, oleh karena itu muncul hipotesis bahwa SARS-CoV-2 berasal dari kelelawar yang kemudian mengalami mutasi dan menginfeksi manusia. Adapun yang dianggap sebagai reservoir utama adalah mamalia dan burung. Gambaran pohon filogenetik dari coronavirus mirip SARS dengan sekuens genom lengkap digambarkan jelas pada gambar 1. (Li X, et.al; 2020). Gambar A menunjukkan evolusi dari β -coronavirus mirip SARS

termasuk sampel dari manusia, kelelawar, luwak, dan trenggiling. Gambar B menunjukkan coronavirus membentuk partikel berselubung dan bulat berukuran 100-160 nm. Mereka mengandung genom RNA rantai tunggal positif (ssRNA) dengan ukuran 26-32 kb. (Li X, et.al; 2020).

Gambar 6.1. Diagram pohon filogenetik coronavirus (Li X, et.al; 2020)



Sumber penyebaran awal COVID-19 sampai saat ini belum diketahui secara pasti. Namun, penyebaran *outbreak*

dihubungkan dengan Pasar Seafood di Huanan, China. Peneliti sedang berupaya untuk mencari hewan penjamu dari *coronavirus* ini dengan harapan dapat mengeradikasi penyebaran virus, namun hingga saat ini tidak pasti dan COVID-19 terus menyebar di berbagai wilayah bahkan saat ini sampai ke seluruh bagian dunia. Penting untuk mengetahui sumber virus untuk membantu menentukan pola penularan zoonosis virus. SARS-CoV-2 sendiri memiliki transmisibilitas dan patogenisitas yang tinggi, itu dapat menular antar manusia melalui *droplet* atau kontak erat secara cepat. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pasien yang bergejala merupakan sumber tersering penularan COVID-19. (Hayat et,al; 2020). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 memiliki kemiripan dengan SARS-CoV yaitu membutuhkan ACE-2 (*Angiotensin Converting Enzyme 2*) sebagai reseptor untuk masuk kedalam sel. Ikatan antara virus dengan reseptor sel inang merupakan penentu yang signifikan dalam patogenesis terjadinya infeksi. (Li X, et.al; 2020).

Transmisi

Sumber utama penyebaran SARS-COV-2 antar manusia saat ini menjadi sumber transmisi utama sehingga penyebaran virus terjadi sangat agresif. Transmisi dari pasien COVID-19 yang bergejala dapat terjadi melalui kontak erat ataupun terjadi melalui *droplet* yang keluar pada saat batuk atau bersin. Pada beberapa laporan kasus juga menunjukkan adanya penularan dari pasien yang tidak

bergejala (karier asimtomatis). Kasus-kasus yang terkait dengan transmisi karier asimtomatis pada umumnya memiliki riwayat kontak erat dengan pasien COVID-19. Beberapa laporan juga menunjukkan adanya infeksi COVID-19 pada neonatus, namun trensmisi secara vertikal dari ibu ke janin belum terbukti. Pemeriksaan virologi pada cairan amnion, darah tali pusat, dan air susu dari ibu yang terinfeksi COVID-19 ditemukan negatif. (Susilo A, et.al; 2020). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 telah menginfeksi saluran cerna, hal ini dibuktikan dengan biopsi pada gaster, duodenum, dan gaster. Pada beberapa penelitian ditemukan bahwa virus terdapat di feses, bahkan pada beberapa pasien virus masih ditemukan dari sampel feses meskipun sudah tidak terdeteksi pada sampel saluran napas. Hal ini lah yang mendasari kemungkinan adanya transmisi secara fekal-oral. (Susilo A, et.al;2020)

Berdasarkan analisis dari 22 penelitian mengungkapkan bahwa coronavirus yang menginfeksi manusia seperti *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) coronavirus, *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) coronavirus atau *endemic human coronaviruses* (HCoV) dapat bertahan dipermukaan benda mati seperti besi, kaca, atau plastik sampai dengan 9 hari dalam temperatur ruangan, namun dapat dinonaktifkan secara efisien dengan melakukan prosedur disinfektan dengan 0.1% sodium hipoklorit atau 62-71% ethanol. Prosedur disinfeksi dapat menjadi salah satu upaya pencegahan untuk mengurangi

transmisi SARS-CoV-2. Persestensi berbagai jenis coronavirus dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 6.2. Persistensi berbagai jenis coronavirus pada berbagai permukaan benda mati (G Kampf, et.al; 2020)

Permukaan	Virus	Titer Virus	Temperatur	Persistensi
Besi	MERS-CoV	10 ⁵	20°C	48 jam
			30°C	8-24 jam
Aluminium	HCoV	5x10 ³	21°C	5 hari
			21°C	2-8 jam
Metal	SARS-CoV	10 ⁵	Suhu ruangan	5 hari
Kayu	SARS-CoV	10 ⁵	Suhu ruangan	4 hari
Kertas	SARS-CoV (Strain P9)	10 ⁵	Suhu ruangan	4-5 hari
	SARS-CoV (Strain GVU6109)	10 ⁶		24 jam
Kaca	SARS-CoV	10 ⁵	Suhu ruangan	3 jam
		10 ⁴		<5 menit
		10 ⁵		4 hari
Plastik	HCoV	10 ⁵	21°C	5 hari
	SARS-CoV (Strain HKU39849)	10 ⁵	22-25°C	≤ 5 hari
	MERS-CoV	10 ⁵	20°C	48 jam
			30°C	8-24 jam
	SARS-CoV (Strain P9)	10 ⁵	Suhu ruangan	4 hari
	SARS-CoV (Strain FFM1)	10 ⁷	Suhu ruangan	6-9 hari
	HCoV (Strain 229E)	10 ⁷	Suhu ruangan	2-6 hari
PVC	HCoV	10 ³	21°C	5 hari
Karent	HCoV	10 ³	21°C	5 hari
Sarung tangan bedah (latex)	HCoV	5x10 ³	21°C	≤ 8 jam
Gown bedah	SARS-CoV	10 ⁶	Suhu ruangan	2 hari
		10 ⁵		24 jam
		10 ⁴		1 jam
Keramik	HCoV	10 ³	21°C	5 hari
Teflon	HCoV	10 ³	21°C	5 hari

Keterangan: HCoV: Human Coronavirus; SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome; MERS: Middle East Respiratory Syndrome

Patogenesis COVID-19

Pasien dengan infeksi COVID-19 menunjukkan gejala infeksi saluran pernapasan akut diantaranya adalah demam, batuk kering, dan sesak. Adapun gejala lainnya adalah mudah lelah, nyeri bagian tubuh, normal/ peningkatan sel darah putih, dan pada pemeriksaan radiologi umumnya menunjukkan gambaran pneumonia. Gejala yang terjadi pada pasien COVID-19 memiliki kemiripan dengan gejala infeksi SARS-CoV dan MERS-CoV. Meskipun patogenesis dari infeksi COVID-19 masih belum dipahami secara utuh, namun kemiripan mekanisme dari infeksi SARS-CoV dan MERS-CoV tetap dapat memberikan kita banyak informasi dari patogenesis infeksi SARS-CoV-2 sehingga dapat memfasilitasi kita untuk dapat mengidentifikasi proses infeksi dari COVID-19. (Li X, et.al; 2020).

Proses Replikasi Virus

Protein S coronavirus dilaporkan menjadi penentu dari virus untuk masuk ke sel inang. Selubung glikoprotein berspike berikatan dengan reseptor seluler yaitu ACE-2 untuk SARS-CoV dan SARS-CoV-2, CD209L (C-type lectin atau dikenal dengan SIGN) untuk SARS-CoV, dan DPP4 untuk MERS-CoV. Masuknya SARS-CoV kedalam sel diawali dengan adanya fusi membran secara langsung antara membran virus dan membran plasma. Selain fusi membran, proses endositosis juga memfasilitasi SARS-CoV untuk masuk kedalam sel. Setelah virus masuk kedalam sel, RNA genom dari virus akan keluar menuju sitoplasma dan mengalami translasi menjadi dua poliprotein dan struktural

protein, setelah melewati proses tersebut genom virus akan memulai replikasi. Selubung glikoprotein baru terbentuk dimasukkan kedalam retikulum endoplasma atau badan Golgi, dan nukleokapsid terbentuk dari RNA genomik virus dan nukleokapsid protein. Kemudian partikel virus akan berkembang masuk ke *endoplasmic reticulum-Golgi intermediate compartment* (ERGIC). Akhirnya, vesikel yang mengandung partikel virus akan menyatu dengan membran plasma untuk melepaskan virus. (Li X, et.al; 2020)

Antigen Presentasi pada infeksi coronavirus

Ketika virus masuk kedalam sel, antigennya akan dipresentasikan ke *Antigen Presentation Cell* (APC), yang merupakan bagian pusat dari sistem kekebalan anti-virus tubuh. Antigen virus tersebut dipresentasikan oleh *major histocompatibility complex* (MHC; atau Human Leukocyte Antigen (HLA) pada manusia) yang kemudian akan dikenali oleh *virus-specific cytotoxic T lymphocytes*(CTLs). Oleh karenanya, mengetahui mekanisme antigen presentasi dari SARS-CoV-2 akan membantu kita dalam memahami patogenesis dari COVID-19. Sayangnya, belum banyak penelitian yang membahas mengenai hal ini, yang dapat kita pelajari adalah beberapa informasi dari penelitian sebelumnya tentang SARS-Cov dan MERS-CoV. Presentasi antigen dari SARS-CoV bergantung pada molekul MHC I, namun MHC II juga memiliki kontribusi pada presentasi antigen SARS-CoV. (Li X, et.al; 2020).

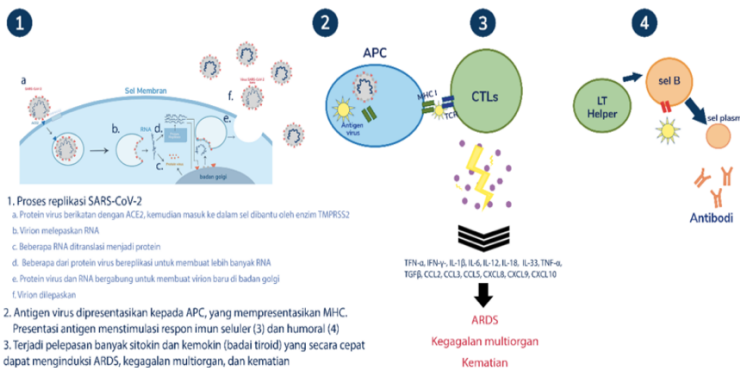
Imunitas Humoral dan Seluler

Presentasi dari antigen secara langsung akan mengaktivasi sistem imun humoral dan seluler, yang dimediasi oleh sel B dan sel T spesifik. Sama seperti infeksi virus akut umumnya, profil antibodi terhadap virus SARS-CoV memiliki pola khas pada produksi IgM dan IgG. Antibodi IgM SARS spesifik akan menghilang pada akhir minggu ke 12, sedangkan antibodi IgG dapat bertahan lama, yang kemudian antibodi IgG mungkin akan berperan sebagai antibodi protektif, dan antibodi IgG spesifik SARS adalah S-spesifik antibodi dan N-spesifik antibodi. Penelitian lain menunjukkan bahwa jumlah sel T CD4+ dan CD8+ pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 berkurang secara signifikan. Fase akut pada infeksi SARS-CoV-2 juga dikaitkan dengan menurunnya jumlah sel T CD4+ dan sel T CD8+. Bahkan bila tidak ada antigen sel T memori CD4+ dan CD8+ dapat bertahan sampai dengan empat tahun setelah pasien sembuh dari infeksi SARS-CoV-2. Hal ini dapat menjadi informasi berharga untuk desain vaksin yang rasional terhadap SARS-CoV-2. (Li X, et.al; 2020)

Badai Sitokin pada COVID-19

Dilaporkan oleh *Lancet* menunjukkan bahwa ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) menjadi salah satu penyebab utama kematian pada pasien dengan COVID-19. Pada suatu laporan dari 41 pasien yang masuk karena COVID-19, enam diantaranya meninggal karena ARDS. ARDS merupakan kejadian imunopatologi tersering ada SARS-CoV-2, SARS-CoV, dan MERS-CoV. Salah satu

kemungkinan terjadinya ARDS ialah karena adanya badai sitokin (*Cytokine Storm*) yang merupakan suatu respon inflamasi sistemik mematikan yang tidak terkontrol dengan melepaskan sejumlah besar sitokin pro inflamasi (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF β , dll.) dan kemokin (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, dll.). Badai sitokin akan memicu serangan hebat dari sistem kekebalan tubuh terhadap tubuh itu sendiri yang dapat menyebabkan ARDS, dan kegagalan multi organ yang akhirnya dapat menyebabkan kematian pada pasien dengan SARS-CoV-2, sama seperti yang terjadi pada infeksi SARS-CoV, dan MERS-CoV. (Li X, et.al; 2020).



Gambar 6.2. Skema replikasi patogenesis virus (Susilo A, et.al; 2020)

Faktor Risiko

Berbagai studi menunjukkan bahwa pasien dengan penyakit komorbid seperti diabetes mellitus dan hipertensi,

perokok, jenis kelamin laki-laki merupakan faktor risiko terjadinya infeksi SARS-CoV-2. Banyaknya jumlah penderita laki-laki diduga karena banyaknya jumlah perokok aktif pada jenis kelamin laki-laki. Pada pasien dengan hipertensi, diabetes mellitus, perokok aktif diduga terjadi peningkatan ekspresi reseptor ACE-2. Penderita kanker dan penyakit hati kronik juga lebih rentan untuk terinfeksi SARS-CoV-2. Hal ini disebabkan karena pada pasien kanker terjadi reaksi immunosupresif, sitokin yang berlebih, maturasi sel dendritik yang terganggu, dan adanya penekanan agen pro inflamasi. Pada pasien dengan gangguan fungsi hati kronik juga terdapat penurunan respon imun, sehingga lebih mudah terinfeksi COVID-19, dan juga memiliki tingkat prognosis yang lebih buruk. (Susilo A, et.al;2020)

Beberapa faktor risiko lain yang ditetapkan oleh CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) diantaranya adalah kontak erat termasuk tinggal dalam satu rumah dengan pasien yang terinfeksi COVID-19, terdapat riwayat perjalanan dari daerah yang terjangkit. Berada dalam satu lingkungan yang sama namun tidak melakukan kontak dekat (jarak lebih dari 2 meter) merupakan risiko rendah tertular COVID-19. Tenaga kesehatan merupakan populasi dengan risiko tinggi tertular infeksi COVID-19 (Susilo A, et.al; 2020).

Tatalaksana

Tatalaksana pasien dengan COVID-19 di Indonesia dibuat berdasarkan klasifikasi atau definisi operasional yang sesuai dengan pasien tersebut. Berikut adalah tatalaksana

pasien COVID-19 berdasarkan Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 3:

1. Tanpa gejala

- a. Pasien tanpa gejala atau asimtomatik dapat melakukan isolasi selama 10 hari dihitung sejak pengambilan spesimen diagnosis konfirmasi. Isolasi dapat dilakukan secara mandiri atau di fasilitas yang disediakan oleh pemerintah.
- b. Apabila pasien memiliki komorbid maka dianjurkan untuk tetap melanjutkan terapi yang dikonsumsi sebelumnya. Jika ragu maka pasien dapat berkonsultasi dengan dokter.
- c. Adapun obat-obatan yang dianjurkan adalah:
 - 1) Vitamin C tablet (untuk 14 hari) : Vitamin C Non acidic 500 mg/6-8 jam
 - 2) Vitamin D (Suplemen: 400 IU – 1000 IU/ hari)

2. Derajat Ringan

- a. Pasien derajat ringan dapat melakukan isolasi selama 10 hari ditambah dengan 3 hari bebas gejala demam dan gangguan pernapasan. Jika gejala lebih dari 10 hari maka isolasi dilanjutkan sampai gejala hilang ditambah dengan 3 hari bebas gejala. Isolasi dapat dilakukan di rumah atau di fasilitas yang disediakan pemerintah.
- b. Terapi obat-obatan yang diberikan diantaranya:
 - 1) Vitamin C tablet (untuk 14 hari): Vitamin C Non acidic 500 mg/6-8 jam

- 2) Vitamin D (Suplemen: 400 IU - 1000 IU/ hari)
- 3) Azitromisin 1x500 mg untuk 5 hari
- 4) Antivirus: Oseltamivir 2x75 mg selama 5-7 hari, atau Favipavir (Avigan) sediaan 200 mg dengan dosis awal loading dose 1600 mg/12 jam oral dan selanjutnya hari ke 2-5 dengan dosis 2x600 mg.
- 5) Pengobatan simptomatik sesuai gejala yang dialami pasien.

3. Derajat Sedang

- a. Pasien dengan derajat sedang dilakukan perawatan di Rumah Sakit dengan Perawatan COVID-19 atau Rumah Sakit Darurat COVID-19.
- b. Obat-obatan yang diberikan diantaranya:
 - 1) Drip Intravena Vitamin C 200-400 mg/8 jam dalam 100 cc NaCL 0.9% habis dalam 1 jam.
 - 2) Azitromisin 500 mg/24 jam secara oral atau intravena untuk 5-7 hari, atau sebagai alternatif jika ada kecurigaan infeksi bakteri dapat diberikan Levofloxacin 740 mg/24 jam per intravena atau per oral selama 5-7 hari.
 - 3) Antivirus:
 - a) Favipavir (Avigan) sediaan 200 mg dengan dosis awal loading dose 1600 mg/12 jam oral dan selanjutnya hari ke 2-5 dengan dosis 2x600 mg.

- b) Remdesivir Drip intravena dengan dosis 200 mg hari pertama, dilanjutkan 100 mg untuk hari ke 2-5 atau hari ke 2-10.
- 4) Pemberian antikoagulan melihat anjuran dokter penanggung jawab.
- 5) Obat-obatan simptomatik sesuai gejala yang dialami pasien.
- 6) Pengobatan untuk komorbid dan komplikasi jika ada.

4. Derajat Berat

- a) Pasien dengan derajat berat atau kritis dilakukan perawatan di Rumah Sakit dengan perawatan COVID-19.
- b) Obat-obatan yang diberikan diantaranya:
 - 1) Drip Intravena Vitamin C 200-400 mg/8 jam dalam 100 cc NaCL 0.9% habis dalam 1 jam.
 - 2) Vitamin B1 1 ampul/24 jam secara intravena.
 - 3) Vitamin D 400 IU-1000 IU/ hari
 - 4) Azitromisin 500 mg/24 jam secara oral atau intravena untuk 5-7 hari, atau sebagai alternatif jika ada kecurigaan infeksi bakteri dapat diberikan Levofloxacin 740 mg/24 jam per intravena atau per oral selama 5-7 hari.
 - 5) Jika terjadi koinfeksi atau kondisi sepsis maka penggunaan antibiotik dapat disesuaikan dengan kondisi klinis, fokus infeksi, dan faktor

risiko yang ada pada pasien. Lakukan pemeriksaan kultur darah.

- 6) Antivirus:
 - a) Favipavir (Avigan) sediaan 200 mg dengan dosis awal loading dose 1600 mg/12 jam oral dan selanjutnya hari ke 2-5 dengan dosis 2x600 mg.
 - b) Remdesivir Drip intravena dengan dosis 200 mg hari pertama, dilanjutkan 100 mg untuk hari ke 2-5 atau hari ke 2-10.
- 7) Pemberian antikoagulan melihat anjuran dokter penanggung jawab.
- 8) Deksametason injeksi dengan dosis 6 mg/24 jam selama 10 hari atau kortikosteroid lain yang setara untuk pasien dengan kasus berat yang mendapat terapi oksigen atau kasus berat dengan ventilator.
- 9) Pengobatan komorbid dan komplikasi bila ada.
- 10) Dapat dipertimbangkan memberikan terapi tambahan lain sesuai dengan kemampuan fasilitas pelayanan kesehatan seperti plasma konvalesen, IVIG (intravena immunoglobulin), dll.
- 11) Berikan terapi oksigen sesuai dengan kebutuhan pasien. Inisiasi terapi oksigen jika SpO₂ dibawah 93% pada udara bebas dimulai dengan nasal kanul sampai dengan NRM 15 liter/ menit.
- 12) Tingkatkan terapi oksigen dengan menggunakan HNFC (*High Flow Nasal Canule*) jika tidak terjadi perbaikan dalam 1 jam atau terjadi perburukan klinis. HNFC dapat menimbulkan aerosol, sehingga jika hendak diaplikasikan sebaiknya dilakukan di ruangan bertekanan negatif atau di ruangan bertekanan biasa

namun terisolasi dari pasien lainnya dan dengan menggunakan APD yang lengkap.

- 13) Jika tidak ada perbaikan atau terjadi kondisi perburukan klinis pertimbangkan penggunaan ventilator.

Swab PCR

Pengambilan sampel PCR pada hari ke 1 dan 2 dilakukan untuk penegakkan diagnosis. Namun, bila hasil di hari pertama menunjukkan hasil positif maka tidak perlu dilakukan pemeriksaan hari kedua. Untuk kasus tanpa gejala, gejala ringan, dan sedang tidak perlu dilakukan *follow up* PPCR. *Follow up* PCR dilakukan pada kasus dengan derajat berat atau kritis yang dilakukan pada 10 hari dari pengambilan swab positif.

Terapi Non-Farmakologi

Bagi pasien yang melakukan isolasi mandiri diberikan informasi oleh tenaga kesehatan mengenai tindakan yang perlu dilakukan selama menjalani isolasi.

1. Bagi pasien:
 - a. Selalu menggunakan masker jika keluar kamar;
 - b. Cuci tangan dengan sabun atau menggunakan *hand sanitizer* sesering mungkin;
 - c. Menjaga jarak dengan keluarga;
 - d. Diupayakan untuk tidur sendiri/ terpisah;
 - e. Jika batuk maka harus menerapkan etika batuk;
 - f. Berjemur minimal 10-15 menit di pagi hari;
 - g. Alat makan yang digunakan segera dicuci;
 - h. Pakaian yang sudah dipakai sebaiknya dimasukkan kedalam wadah yang terpisah dari keluarga sebelum

- dimasukkan ke dalam mesin cuci atau sebelum dicuci;
- i. Melakukan pengukuran dan pencatatan suhu tubuh 2 kali sehari.
2. Bagi lingkungan:
 - a. Memperhatikan ventilasi dan pencahayaan ruangan isolasi;
 - b. Membuka jendela berkala;
 - c. Membersihkan ruangan isolasi setiap hari.
 3. Bagi keluarga:
 - a. Bagi keluarga yang melakukan kontak erat dengan pasien sebaiknya melapor dan memeriksakan diri ke FKTP setempat;
 - b. Selalu menggunakan masker;
 - c. Jaga jarak minimal 1-meter dari pasien;
 - d. Mencuci tangan sesering mungkin;
 - e. Membuka jendela secara berkala agar sirkulasi udara tertukar;
 - f. Bersihkan sesegera mungkin lingkungan yang mungkin tersentuh pasien dengan cairan disinfektan seperti gagang pintu, dll.

Faktor Risiko Komorbid pada Pasien COVID-19

Manifestasi klinis COVID-19 yang ditemukan sangat beragam, begitu juga dengan faktor komorbid yang menyertai. Beberapa faktor komorbid yang paling banyak ditemukan pada pasien COVID19, yakni:

1. Diabetes Mellitus
2. Hipertensi
3. Penyakit Kardiovaskular (CVD)
4. Kanker
5. Obesitas
6. Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK)

7. Asthma
8. HIV
9. Penyakit ginjal
10. Penyakit Hati (Guan et al., 2020; PDPI et al., 2020)

1. Diabetes Mellitus

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa diabetes mellitus adalah komorbid yang banyak mendasari diantara pasien COVID-19 yang dirawat di ICU (Piva et al., 2020; Myers et al., 2020). Diabetes Mellitus Tipe 2 biasanya merupakan penyakit usia lanjut, dan oleh karena itu, apakah diabetes mellitus merupakan faktor risiko COVID-19 di atas usia lanjut saat ini masih terus dipelajari. Ilmu dasar dan klinis tentang potensi keterkaitan antara diabetes mellitus dan COVID-19 telah ditinjau (Drucker, 2020). Sebagian besar penelitian yang tersedia tidak membedakan antara tipe diabetes mellitus dan terutama difokuskan pada Diabetes Mellitus Tipe 2, karena prevalensinya yang tinggi. Komorbid diabetes mellitus dan tingkat hiperglikemik individu tampaknya berkaitan dengan keparahan COVID-19 dan peningkatan mortalitas (Holman et al., 2020; Graselli et al., 2020; Yang et al., 2020; Zhu et al., 2020). Selanjutnya, adanya komplikasi khas diabetes mellitus (CVD, gagal jantung dan penyakit ginjal kronis) meningkatkan mortalitas COVID-19 (Holman et al., 2020; Barron et al., 2020).

COVID-19 dan Metabolisme Glukosa

Peningkatan kadar glukosa secara langsung meningkatkan replikasi SARS-CoV-2, dan glikolisis menopang replikasi SARS-CoV-2 melalui produksi spesies oksigen reaktif mitokondria dan aktivasi faktor yang

diinduksi hipoksia 1α (Codo et al., 2020). Oleh karena itu, hiperglikemia mungkin mendukung proliferasi virus. Sesuai dengan asumsi ini, hiperglikemia atau riwayat Diabetes Mellitus Tipe 1 dan Diabetes Mellitus Tipe 2 ditemukan sebagai prediktor independen morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan SARS (Yang et al., 2006). Lebih lanjut, komorbiditas Tipe 2 Diabetes Mellitus pada tikus yang terinfeksi MERS-CoV menghasilkan respon imun yang tidak teratur, menyebabkan patologi paru yang parah dan luas (Kulcsar et al., 2019). Pasien dengan diabetes mellitus biasanya termasuk dalam kategori keparahan infeksi SARS-CoV-2 yang lebih tinggi daripada mereka yang tidak, (Carey et al., 2018; Wu et al., 2020) dan kontrol glikemik yang buruk memprediksi peningkatan kebutuhan akan obat-obatan dan rawat inap, dan peningkatan mortalitas (Zhu et al., 2020; Critchley et al., 2018).

Sebagai catatan, penurunan glikemik adalah komplikasi khas COVID-19 pada pasien dengan gangguan regulasi glukosa atau diabetes mellitus. Misalnya, pada pasien yang membutuhkan insulin, infeksi SARS-CoV dikaitkan dengan kebutuhan insulin dosis tinggi yang meningkat pesat (sering mendekati atau melebihi 100 IU per hari) (Wu et al., 2020). Perubahan kebutuhan insulin tampaknya terkait dengan tingkat sitokin inflamasi (Wu et al., 2020; Gianchandani et al., 2020). Meskipun ketoasidosis biasanya merupakan masalah yang terkait erat dengan Diabetes Mellitus Tipe 1, pada pasien COVID-19, ketoasidosis juga dapat terjadi pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. Misalnya, dalam tinjauan sistematis, 77% pasien dengan COVID-19 yang memiliki komorbid Diabetes Mellitus Tipe 2 mengalami ketoasidosis (Pal et al., 2020).

Inflamasi dan Resistensi Insulin

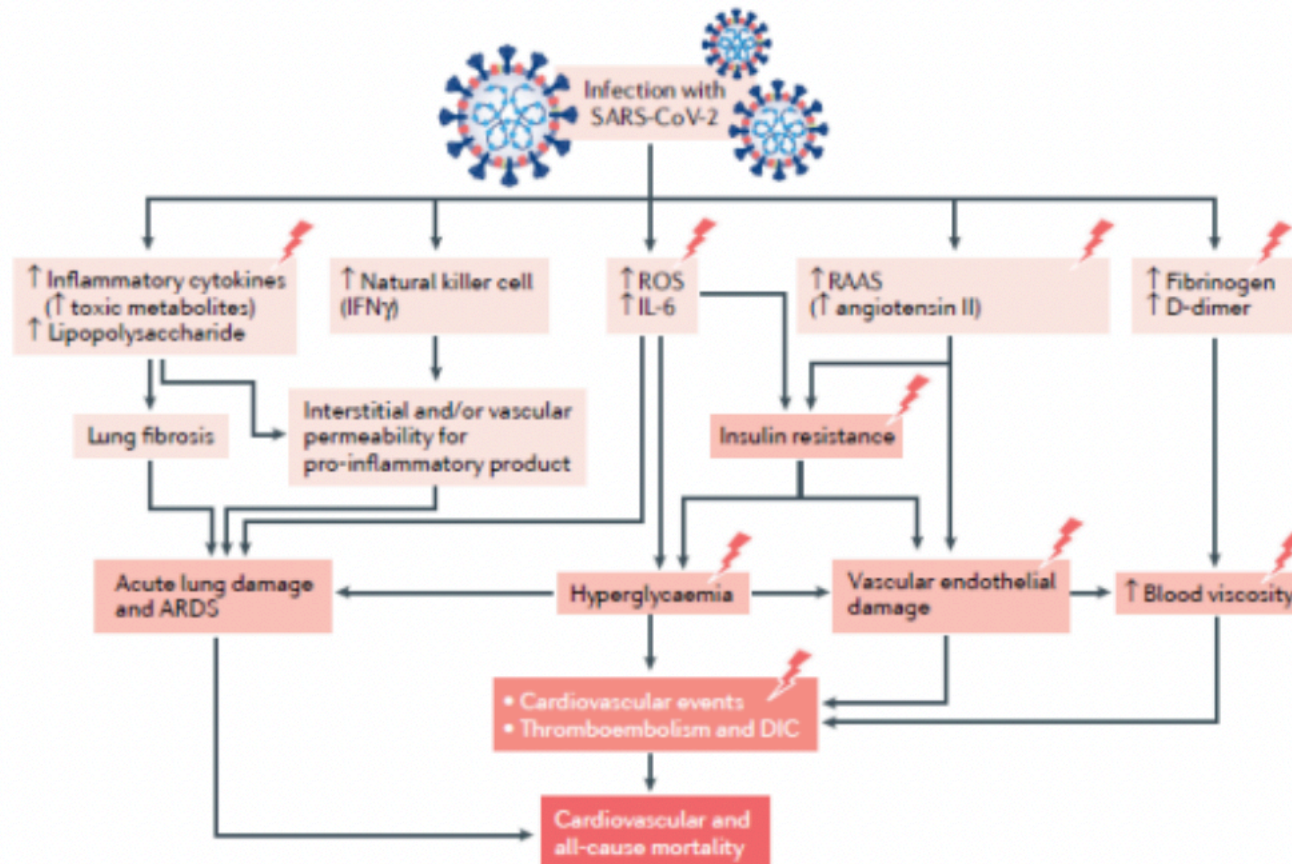
Temuan post-mortem yang paling umum di paru-paru orang dengan COVID-19 yang fatal adalah kerusakan alveolar difus dan infiltrasi sel inflamasi dengan membran hialin yang menonjol (Eketunde et al., 2020). Temuan ini menunjukkan patologi inflamasi pada COVID-19 (Gambar. 1). Selain itu, analisis terintegrasi menunjukkan bahwa pasien dengan COVID-19 parah memiliki respons interferon tipe I yang sangat terganggu dengan aktivitas IFN α yang rendah dalam darah, yang menunjukkan viral load darah tinggi, dan respons inflamasi yang terganggu (Hadjadj et al., 2020). Juga telah dilaporkan bahwa kesalahan bawaan dari imunitas interferon tipe I terkait dengan TLR3 dan IRF7, atau imunitas sel B220, mendasari pneumonia COVID-19 yang fatal pada 12,5% pria dan 2,6% wanita (Zhang et al., 2020). Temuan yang disebutkan di atas menunjukkan variasi yang cukup besar dalam fenotipe kekebalan di antara pasien dengan COVID-19. Beberapa pasien dengan COVID-19 yang parah mengalami badai sitokin, yang berbahaya dan berpotensi yang mengancam jiwa (Coperchini et al., 2020; Ragab et al., 2020).

Sebuah studi retrospektif terhadap 317 pasien dengan COVID-19 yang dikonfirmasi laboratorium menunjukkan adanya respons inflamasi aktif (IL-6 dan laktat dehidrogenase) dalam 24 jam setelah masuk rumah sakit, yang berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit (Zeng et al., 2020). Lebih lanjut, kadar IL-6 dan laktat dehidrogenase dalam darah merupakan prediktor independen dari keparahan COVID-19 (Zeng et al., 2020). Sebagai catatan, IL-6 memiliki sifat proinflamasi pada imunitas bawaan, dan levelnya dapat berkorelasi dengan

derajat keparahan penyakit dan dengan profil prokoagulan (Libby dan Simon., 2001).

Melalui peningkatan stres oksidatif, IL-6 dapat merusak protein, lipid dan DNA, dan merusak struktur dan fungsi tubuh sehingga efek ini dapat menyebabkan perkembangan COVID-19 yang cepat pada pasien dengan diabetes mellitus (Gambar. 1). Khususnya, penilaian biologis sistem kekebalan pada pasien dengan COVID-19 parah menunjukkan peningkatan kadar DNA bakteri dan lipopolisakarida dalam plasma, yang berkorelasi positif dengan kadar IL-6 plasma serta EN-RAGE, biomarker penyakit paru-paru, cedera yang terlibat dalam patogenesis ARDS yang diinduksi sepsis (Arunachalam et al., 2020).

Temuan ini menunjukkan peran produk bakteri, mungkin berasal dari paru-paru, dalam meningkatkan produksi sitokin inflamasi pada COVID-19 yang parah. Beberapa mekanisme telah diusulkan dimana peradangan yang diinduksi virus meningkatkan resistensi insulin (Sestan et al., 2018). Misalnya, pada pneumonia yang disebabkan oleh virus corona, seperti SARS dan MERS, sel-sel inflamasi menyusup ke paru-paru, menyebabkan cedera paru-paru akut, ARDS dan/atau kematian (Channappanayar dan Perlman, 2017). Beban sel inflamasi yang besar ini dapat mempengaruhi fungsi otot rangka dan hati, organ utama yang responsif terhadap insulin yang bertanggung jawab atas sebagian besar ambilan glukosa yang dimediasi insulin (Groop et al., 1989). Selain itu, pasien dengan COVID-19 yang parah menunjukkan kelemahan otot dan peningkatan aktivitas enzim hati, yang mungkin menunjukkan kegagalan beberapa organ, terutama selama badai sitokin (Jose dan Manuel, 2020).



Gambar 6.3. Mekanisme Patogenik Potensial pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 dan COVID-19 (Lim Soo et al., 2021)

COVID-19 dapat berkembang menjadi ARDS, yang membutuhkan oksigen tekanan positif dan terapi perawatan intensif (Huang et al., 2020). ARDS ditandai dengan edema berat pada dinding alveolus dan parenkim paru, disertai dengan peningkatan parameter inflamasi, seperti kadar protein C-reaktif dan laju sedimentasi eritrosit. Pasien dengan COVID-19 juga menunjukkan peningkatan penanda inflamasi lainnya, seperti D-dimer, feritin dan IL-6, yang mungkin berkontribusi pada peningkatan risiko komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular yang berasal dari inflamasi vaskular tingkat rendah di pasien dengan diabetes mellitus yang mendasarinya (Cheema et al., 2020).

Dalam sebuah penelitian nasional di Prancis, komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular diabetes mellitus secara signifikan dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian pada pasien dengan COVID-19 (Cariou et al., 2020). Apakah COVID-19 mempercepat perkembangan komplikasi diabetes perlu dipelajari. Dengan demikian, patogenesis molekuler SARS-CoV-2 terkait dengan stres oksidatif dan peradangan, yang dapat berkontribusi pada perkembangan sepsis (Gambar 6.3).

Pada gambar 6.3 petir menunjukkan mekanisme yang ditekankan pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2. Infeksi dengan sindrom pernafasan akut parah coronavirus 2 (SARS-CoV-2) dapat menyebabkan peningkatan kadar mediator inflamasi dalam darah, termasuk lipopolisakarida, sitokin inflamasi dan metabolit toksik (Huang et al., 2020; Jose dan Manuel, 2020). Modulasi aktivitas sel pembunuh alami (peningkatan atau penurunan) dan produksi IFN γ dapat meningkatkan permeabilitas interstisial dan/atau vaskular untuk produk

proinflamasi (Teuwen et al., 2020). Selain itu, infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) (Teuwen et al., 2020). Efek ini menyebabkan fibrosis paru, kerusakan paru akut dan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS) (Huang et al., 2020). Produksi ROS dan aktivasi virus dari sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) (Vaduganathan et al., 2020). Melalui peningkatan ekspresi angiotensin II) menyebabkan resistensi insulin, hiperglikemia dan kerusakan endotel vaskular, yang semuanya berkontribusi pada kejadian kardiovaskular, tromboemboli, dan intravaskular diseminata koagulasi (DIC) (Teuwen et al., 2020). Infeksi juga menyebabkan peningkatan komponen pembekuan fibrinogen dan D-dimer, menyebabkan peningkatan viskositas darah dan kerusakan endotel vaskular, dan kejadian kardiovaskular terkait, tromboemboli dan DIC (Teuwen et al., 2020).

Immunomodulasi

Diakui bahwa mekanisme yang menghubungkan COVID-19 dan Diabetes Mellitus Tipe 1 dan Diabetes Mellitus Tipe 2 tumpang tindih dengan jalur yang mengatur fungsi kekebalan (Drucker, 2020). Misalnya, usia adalah faktor risiko terkuat untuk Diabetes Mellitus Tipe 2 dan efek penuaan pada fungsi kekebalan mungkin sama pentingnya untuk kerentanan dan keparahan COVID-19. Hiperglikemia dapat mempengaruhi fungsi kekebalan tubuh; sebaliknya, status imunologis disregulasi terkait dengan komplikasi makrovaskular diabetes mellitus (Mehta, 2020). Dengan demikian, Diabetes Mellitus Tipe 2 dikaitkan dengan disregulasi imunologi, yang berpotensi setara dengan percepatan penuaan, dan karena itu

berpotensi menjelaskan prognosis buruk pada pasien diabetes mellitus dan COVID-19.

Pada individu dengan obesitas, sitokin proinflamasi dengan sel T helper tipe 1 diketahui meningkatkan resistensi insulin; (Lee, 2014). Namun, peran sitokin tersebut dalam COVID-19 belum sepenuhnya jelas. Apakah dan bagaimana infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan hilangnya kontrol glikemik pada pasien yang berisiko terkena diabetes mellitus juga belum jelas. Satu studi menunjukkan bahwa infeksi virus pernapasan akut meningkatkan produksi IFN γ , dan itu menyebabkan resistensi insulin otot pada manusia, yang mendorong hiperinsulinemia kompensasi untuk mempertahankan euglikemia dan untuk meningkatkan tanggapan sel T CD8+ antivirus (Sestan et al., 2018). Dapat dihipotesiskan bahwa pada pasien dengan gangguan toleransi glukosa atau diabetes mellitus, kompensasi tersebut mungkin gagal (Weyer et al., 1999). Sebagai catatan, hiperinsulinemia dapat meningkatkan kekebalan antivirus melalui stimulasi langsung fungsi sel T efektor CD8+ (Sestan et al., 2018).

Pada tikus pradiabetes dengan resistensi insulin hepatic yang disebabkan oleh obesitas yang diinduksi diet, infeksi cytomegalovirus murine mengakibatkan penurunan kontrol glikemik. Jadi, selama infeksi SARS-CoV-2, respon imun dan inflamasi antivirus berikutnya dapat mengubah sensitivitas insulin, berpotensi memperburuk gangguan metabolisme glukosa (Gambar. 1). Menariknya, virus pernapasan sinsitial meningkatkan produksi IFN γ , yang mengaktifkan sel pembunuh alami (NK) sebagai mekanisme pertahanan (Van et al, 2020). Baik peningkatan produksi IFN γ dan sel NK teraktivasi memperburuk peradangan sistemik pada otot dan jaringan adiposa, secara

keseluruhan membentuk efek merugikan pada pengambilan glukosa. Selanjutnya, ada hubungan antara aktivitas sel NK dan kontrol glukosa pada pasien dengan gangguan metabolisme glukosa. Misalnya, aktivitas sel NK lebih rendah pada pasien dengan Diabetes Mellitus Tipe 2 dibandingkan dengan pradiabetes atau toleransi glukosa normal. Selain itu, analisis regresi berganda menunjukkan bahwa kadar HbA1c merupakan prediktor independen dari aktivitas sel NK pada pasien dengan Diabetes Mellitus Tipe 2 (Kim et al., 2019).

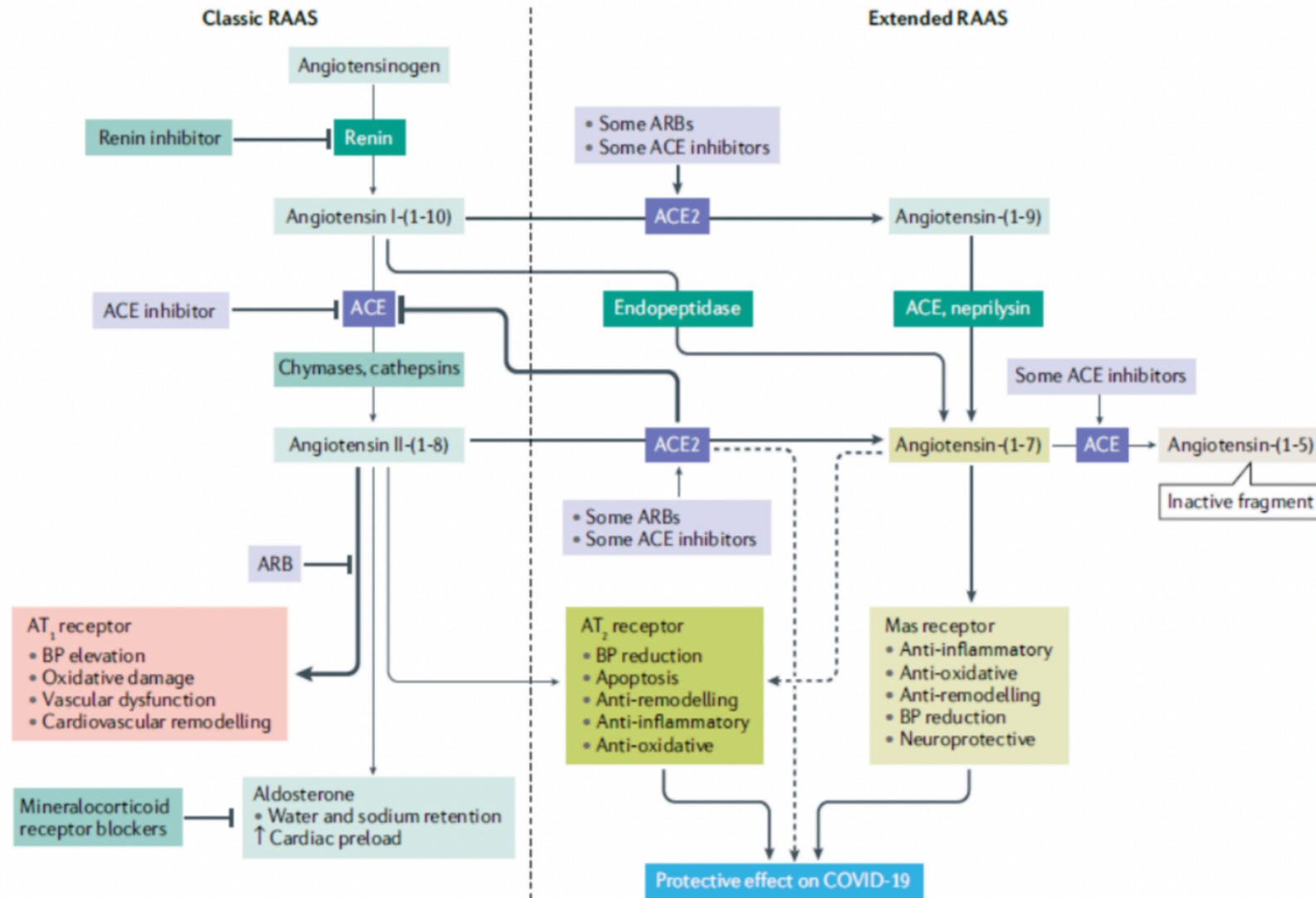
Dengan demikian, individu dengan gangguan toleransi glukosa atau diabetes mellitus telah mengurangi aktivitas sel NK, yang mungkin membantu menjelaskan mengapa pasien dengan diabetes mellitus lebih rentan terhadap COVID-19 dan memiliki prognosis yang lebih buruk daripada mereka yang tidak menderita diabetes mellitus. Singkatnya, memahami imunomodulasi yang terjadi selama infeksi SARS-CoV-2 sangat penting untuk mengidentifikasi target terapeutik dan mengembangkan obat yang efektif serta memahami patogenesisnya.

Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron

Sebagai bagian dari sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) (Gambar. 1), ACE2 telah menerima banyak perhatian karena juga dapat berfungsi sebagai reseptor masuk untuk SARS-CoV serta SARS-CoV-2. ACE2 awalnya dilaporkan diekspresikan secara dominan dalam sistem pernapasan. Namun, penelitian yang lebih canggih

menggunakan analisis imunohistokimia menemukan bahwa ACE2 diekspresikan terutama di usus, ginjal, miokardium, pembuluh darah dan pankreas, tetapi ekspresinya terbatas pada sistem pernapasan. Oleh karena itu, bukti menunjukkan bahwa ACE2 diekspresikan dalam banyak sel dan jaringan manusia, termasuk pulau pankreas. Studi menggunakan sampel dari pasien dengan COVID-19 diperlukan untuk menyelidiki kolokalisasi SARS-CoV-2 dan ACE2 dan membantu dalam memahami perkembangan COVID-19 dan patogenesis virus SARS-CoV-2 (Wang et al., 2015).

Beberapa bukti menunjukkan hubungan antara ACE2 dan regulasi glukosa. Misalnya, tikus knockout ACE2 telah ditemukan lebih rentan daripada tikus tipe liar terhadap disfungsi sel pankreas yang diinduksi diet tinggi lemak. Selanjutnya, infeksi SARS-CoV dapat menyebabkan hiperglikemia pada orang yang tidak memiliki diabetes mellitus sebelumnya. Temuan ini dan lokalisasi ekspresi ACE2 di pankreas endokrin bersama-sama menunjukkan bahwa coronavirus mungkin secara khusus merusak pulau, berpotensi menyebabkan hiperglikemia. Sebagai catatan, hiperglikemia terlihat bertahan selama 3 tahun setelah pemulihan dari SARS, mungkin mengindikasikan kerusakan jangka panjang pada sel pankreas. Data ini menunjukkan bahwa ACE2 sebagai bagian dari RAAS mungkin terlibat dalam hubungan antara COVID-19 dan diabetes mellitus (Gambar 6.4) (Yang et al., 2010).



Gambar 6.4 Peran ACE2 dalam RAAS (Lim Soo et al., 2021)

Karena angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) dianggap sebagai reseptor penting sindrom pernafasan akut coronavirus 2 (SARS-CoV-2) yang memfasilitasi infeksi sel yang relevan, seperti pneumosit, penting untuk memahami fungsi fisiologis normalnya. Penghambatan ACE menghambat metabolisme angiotensin-(1-7) menjadi angiotensin-(1-5) dan dapat menyebabkan peningkatan kadar angiotensin-(1-7) dalam plasma dan jaringan. Pada model hewan, angiotensin-(1-7) meningkatkan vasodilatasi dan menghambat kontraksi vaskular menjadi angiotensin II. Sebuah studi *ex vivo* menggunakan arteri mammae internal manusia menunjukkan bahwa angiotensin-(1-7) memblokir vasokonstriksi yang diinduksi angiotensin II dan menghambat ACE pada jaringan kardiovaskular manusia. Dalam studi *ex vivo*, angiotensin-(1-7) dan beberapa ACE inhibitor, seperti quinaprilat dan captopril, meningkatkan bradikinin, menghasilkan penurunan tekanan darah dengan menghambat ACE. Dengan demikian, angiotensin- (1-7) bertindak sebagai inhibitor ACE dan mungkin merangsang pelepasan bradikinin. Hasil ini menunjukkan bahwa angiotensin-(1-7) mungkin menjadi modulator penting dari sistem renin-angiotensin-aldosteron manusia (RAAS) (Tom et al., 2001).

Peningkatan Keparahan COVID-19

Dua rangkaian kasus awal pasien sakit kritis dengan COVID-19 yang dirawat di ICU di Amerika Serikat menemukan prevalensi diabetes mellitus 58% dan 33%, menunjukkan hubungan antara COVID-19 parah dan

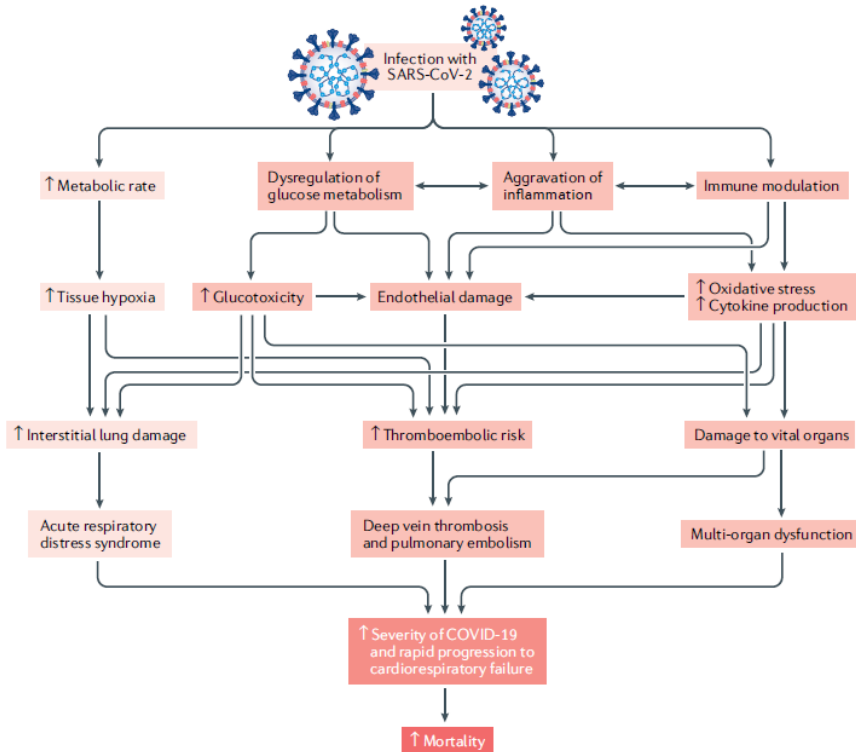
diabetes mellitus. Beberapa mekanisme dianggap bertanggung jawab atas keparahan klinis COVID-19 yang menonjol pada orang dengan diabetes mellitus (Gambar. 3). Seperti yang sudah dijelaskan, glukotoksisitas, kerusakan endotel oleh peradangan, stres oksidatif dan produksi sitokin berkontribusi pada peningkatan risiko komplikasi tromboemboli dan kerusakan organ vital pada pasien dengan diabetes mellitus (Gambar. 1). Selain itu, obat-obatan yang sering digunakan dalam perawatan klinis pasien dengan COVID-19, seperti kortikosteroid sistemik atau agen antivirus, dapat menyebabkan hiperglikemia yang memburuk (Tang et al., 2020).

Sebuah studi retrospektif multisenter dari China menemukan bahwa kadar glukosa puasa yang tinggi ($\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl)) saat masuk rumah sakit merupakan prediktor independen peningkatan mortalitas pada pasien COVID-19 yang tidak menderita diabetes mellitus. Oleh karena itu, adalah bijaksana untuk memantau kadar glukosa dan untuk mengobati hiperglikemia yang memburuk pada pasien dengan perkembangan COVID-19 yang parah. Sebagai catatan, sebuah penelitian menemukan bahwa terapi dengan kortikosteroid deksametason mengurangi kematian pada pasien yang menerima ventilasi mekanis invasif sebesar 36% (HR 0,64, 95% CI 0,51-0,81) dan pada mereka yang menerima oksigen hanya sebesar 18% (HR 0,82; 95% CI. 0,72-0,94) (Wang et al., 2020). Terapi glukokortikoid mungkin mengurangi produksi sitokin dan mencegah efek merugikannya pada pasien dengan COVID-19 yang parah.

Studi jangka panjang lebih lanjut diperlukan untuk mengkonfirmasi hasil ini, terutama pada pasien dengan diabetes mellitus.

Obat Penurun Glukosa

Obat penurun glukosa yang biasa digunakan untuk mengobati diabetes mellitus mungkin memiliki efek pada patogenesis COVID-19, dan efek ini dapat berimplikasi pada pengelolaan pasien dengan diabetes mellitus dan COVID-19.



Gambar 6.5. Potensi proses klinis yang menonjol setelah infeksi SARS-CoV-2 pada orang dengan diabetes mellitus (lim Soo et al., 2021)

Pada gambar di atas, merah gelap menunjukkan proses yang menonjol pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 (Diabetes Mellitus Tipe 2). Infeksi parah sindrom pernapasan akut coronavirus 2 (SARS-CoV-2) meningkatkan laju metabolisme, mengakibatkan hipoksia jaringan, yang menyebabkan kerusakan paru interstitial dan sindrom gangguan pernapasan akut. Pasien dengan diabetes mellitus dan penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) menunjukkan disregulasi homeostasis glukosa, peningkatan peradangan dan penurunan fungsi sistem kekebalan tubuh. Kondisi ini meningkatkan stres oksidatif, produksi sitokin dan disfungsi endotel, yang menyebabkan peningkatan risiko tromboemboli dan kerusakan organ vital. Semua faktor ini berkontribusi pada peningkatan keparahan COVID-19 dan perkembangan cepat menjadi gagal jantung pada pasien dengan diabetes mellitus (Teuwen et al., 2020).

Beberapa rekomendasi yang diterbitkan untuk penggunaan obat-obatan ini selama pandemi COVID-19. Pada pasien dengan COVID-19, kita harus bersiap untuk hiperglikemia akut (yang mungkin diperburuk oleh resistensi insulin terkait peradangan), dan kita menghadapi kebutuhan untuk memberikan kontrol glikemik yang tepat secara efektif dan cepat. Pilihan agen harus dipandu terutama oleh keefektifannya yang diperkirakan dan oleh efek samping potensial atau aktual. Sejalan dengan review oleh Drucker, analog DPP4is dan GLP1 pada pasien dengan gejala ringan sampai sedang karena agen ini telah

membuktikan kemanjuran penurunan glukosa di pengaturan rumah sakit, serta di klinik rawat jalan. Namun, data yang tersedia tidak mencukupi untuk mendukung penggunaan agen ini sebagai pengganti insulin pada pasien sakit kritis dengan Diabetes Mellitus Tipe 2 dan COVID-19, terutama jika terapi perlu dimulai dalam kondisi penyakit parah (Gambar. 4). Tindakan anti-inflamasi analog DPP4is dan GLP1 menunjukkan perlunya uji klinis dengan agen tersebut pada pasien dengan Diabetes Mellitus Tipe 2 dan COVID-19 (Drucker, 2020).

Sejalan dengan rekomendasi Drucker, penggunaan insulin terutama untuk pasien sakit kritis dengan diabetes mellitus yang terinfeksi SARS-CoV-2. Kontrol glukosa yang optimal menggunakan infus insulin secara statistik secara signifikan mengurangi kadar IL-6 dan D-dimer dan meningkatkan keparahan pada pasien COVID-19 dengan atau tanpa diabetes mellitus. Metformin telah menunjukkan tindakan anti-inflamasi dalam studi praklinis, dan selanjutnya pengobatan metformin mengurangi tingkat sirkulasi biomarker peradangan pada orang dengan Diabetes Mellitus Tipe 2 (Cameron et al., 2016).

Dalam sebuah penelitian yang membandingkan hasil pada pasien China yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 dan diabetes mellitus (usia rata-rata 64 tahun, 53% laki-laki) antara 104 pasien yang menerima metformin dan 179 pasien yang tidak menerima metformin, kematian di rumah sakit secara signifikan lebih rendah pada mereka yang dirawat di rumah sakit. menerima metformin (2,9% versus 12,3%; $P = 0,01$); namun, temuan ini mungkin

didorong oleh bias seleksi, karena pasien dengan masalah pernapasan parah tidak dapat diobati dengan metformin. Oleh karena itu, dokter harus konservatif dalam meresepkan obat penurun glukosa, dengan mempertimbangkan pertimbangan di atas, karena hanya ada sedikit bukti yang membuktikan keunggulan dalam kemanjuran dan keamanan obat tertentu pada pasien dengan diabetes mellitus dan COVID-19 (Luo et al., 2020).

Rekomendasi khusus untuk pengobatan ketoasidosis pada pasien dengan COVID-19 telah diterbitkan, dengan penekanan pada rejimen insulin subkutan. Pemantauan glukosa darah dan tubuh keton secara berkala wajib dilakukan pada pasien dengan COVID-19 dan hiperglikemia. Manajemen cairan dan elektrolit pada pasien dengan COVID-19 dan gangguan fungsi pernapasan harus mengikuti rekomendasi umum; tidak ada panduan khusus untuk manajemen cairan dan elektrolit pada pasien dengan diabetes mellitus dan COVID-19 (Khan et al., 2020).

COVID-19 dan Diabetes Mellitus Tipe 1

Sejauh ini, informasi mengenai pengaruh diabetes mellitus terhadap COVID-19 seringkali tidak membedakan antara tipe utama dan sebagian besar terkait dengan Diabetes Mellitus Tipe 2 karena tingginya prevalensi diabetes mellitus. Beberapa informasi penting tersedia secara khusus untuk Diabetes Mellitus Tipe 1, seperti yang dibahas dalam bagian ini (Baroon et al., 2020).

	Uninfected but living in environment with prevalent COVID-19	Ambulatory mild disease	Hospitalized: moderate disease	Hospitalized: severe disease (admitted to ICU)
Recommended to use	<ul style="list-style-type: none"> Insulin Metformin TZD DPP4 inhibitors GLP1 analogues α-Glucosidase inhibitors 	<ul style="list-style-type: none"> Insulin DPP4 inhibitors Metformin GLP1 analogues 	<ul style="list-style-type: none"> Insulin DPP4 inhibitors Metformin GLP1 analogues 	<ul style="list-style-type: none"> Insulin DPP4 inhibitors
Can be used with caution	<ul style="list-style-type: none"> Sulfonylurea SGLT2 inhibitors 	<ul style="list-style-type: none"> Sulfonylurea SGLT2 inhibitors TZD α-Glucosidase inhibitors 	<ul style="list-style-type: none"> Sulfonylurea α-Glucosidase inhibitors 	<ul style="list-style-type: none"> Metformin GLP1 analogues α-Glucosidase inhibitors
Not recommended			<ul style="list-style-type: none"> TZD SGLT2 inhibitors 	<ul style="list-style-type: none"> Sulfonylurea TZD SGLT2 inhibitors

Gambar 6.6 Potensi proses klinis yang menonjol setelah infeksi SARS-CoV-2 pada orang dengan diabetes mellitus (Lim Soo et al., 2021)

Tingkat keparahan penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) didasarkan pada skala perkembangan klinis WHO. Insulin terutama direkomendasikan untuk pasien sakit kritis dengan diabetes mellitus yang terinfeksi dengan sindrom pernafasan akut parah coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Kontrol glukosa yang optimal menggunakan insulin secara statistik signifikan mengurangi sitokin inflamasi dan meningkatkan keparahan COVID-19. Metformin dapat digunakan untuk pasien yang tidak terinfeksi dengan diabetes mellitus tipe 2 (Diabetes Mellitus Tipe 2) atau pasien rawat jalan dengan COVID-19 ringan. Namun, perlu dicatat bahwa metformin tidak dianjurkan untuk digunakan pada pasien yang sakit kritis. Sulfonilurea dapat digunakan pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2 yang tidak terinfeksi, tetapi tidak direkomendasikan pada pasien COVID-19 berat karena dapat memicu hipoglikemia (Sardu et al., 2020).

Thiazolidinediones memiliki potensi untuk memediasi efek perlindungan pada sistem kardiovaskular. Namun, terapi thiazolidinedione menginduksi penambahan berat badan dan edema dan cenderung memperburuk gagal jantung. Hasil ini tidak mendukung penggunaannya pada pasien dengan COVID-19 yang parah. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) inhibitor adalah salah satu obat yang paling sering diresepkan tanpa efek samping yang serius. Terapi inhibitor DPP4 telah terbukti netral dalam hal kejadian jantung yang merugikan utama dalam uji coba hasil kardiovaskular sebelumnya. Oleh karena itu, inhibitor DPP4 dapat direkomendasikan untuk digunakan pada sebagian besar

pasien dengan spektrum keparahan COVID-19 yang luas. Mengingat bahwa peran menguntungkan dari analog glukagonlike peptide 1 (GLP1) untuk pencegahan penyakit kardiovaskular (CVD) dan penyakit ginjal sudah mapan, obat ini bisa menjadi pilihan ideal untuk pengobatan pasien DMT2 dengan risiko CVD dan penyakit ginjal (Ceriello et al., 2020). Pengobatan penghambat sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) menginduksi diuresis osmotik dan berpotensi dehidrasi, yang telah disarankan menjadi faktor risiko cedera ginjal akut dan ketoasidosis.

Risiko Tromboemboli pada Pasien dengan Diabetes Mellitus

Beberapa publikasi telah melaporkan peningkatan risiko tromboemboli di antara pasien dengan diabetes mellitus di luar situasi spesifik infeksi SARS-CoV-2. Sebagai contoh, sebuah studi berbasis populasi menemukan bahwa pasien dengan Diabetes Mellitus Tipe 2 menunjukkan peningkatan risiko tromboemboli vena dibandingkan dengan kontrol (HR 1,44, 95% CI 1,27-1,63). Selanjutnya, risiko emboli paru lebih besar pada pasien dengan DMT2 dibandingkan dengan kontrol (HR 1,52, 95% CI 1,22-1,90). Diabetes mellitus juga ditemukan terkait dengan peningkatan lebih dari dua kali lipat risiko pembentukan ulkus setelah DVT. Dengan demikian, pasien dengan diabetes mellitus sudah berada dalam kategori risiko tinggi untuk kejadian tromboemboli atau stroke. Untuk mencegah komplikasi tersebut, pasien diabetes mellitus yang berisiko terinfeksi SARS-CoV-2 harus berusaha untuk tidak duduk

dalam waktu lama, karena aktivitas fisik yang teratur dikaitkan dengan penurunan kejadian tromboemboli (Kunutsor et al., 2020).

Sebaliknya, orang-orang ini harus mencoba melakukan aktivitas fisik untuk meningkatkan sirkulasi darah. Latihan sederhana yang tepat untuk kinerja di rumah (rotasi pergelangan kaki dan pijat betis) tersedia dan efektif dan harus direkomendasikan. Pasien yang mengalami nyeri pada kaki, sesak napas, atau nyeri dada tidak perlu ragu untuk menghubungi dokter karena diduga mengalami komplikasi tromboemboli. Mempertimbangkan peningkatan risiko tromboemboli di antara pasien dengan diabetes mellitus, dokter harus mempertimbangkan untuk meresepkan agen antiplatelet atau antikoagulan lebih aktif pada pasien dengan diabetes mellitus untuk mencegah kejadian tromboemboli dan komplikasinya selama pandemi COVID-19. Mekanisme molekuler dan seluler yang tepat di balik koagulabilitas darah yang lebih tinggi di antara pasien dengan COVID-19 saat ini kurang dipahami dan profilaksis konvensional tampaknya tidak selalu efektif dalam pencegahan tromboemboli (Arepally dan Ortel, 2015).

Namun, terapi antikoagulan (heparin dengan berat molekul rendah) menghasilkan prognosis yang lebih baik pada pasien dengan COVID-19 berat dengan risiko tromboemboli tinggi, seperti pasien dengan peningkatan kadar D-dimer. Oleh karena itu, mungkin bijaksana untuk memulai terapi antikoagulan pada pasien rawat inap dengan COVID-19 sedang hingga berat, meskipun mungkin tidak

diperlukan pada pasien dengan gejala ringan (Tang et al., 2020).

Meskipun bukti yang mendukung efek langsung dari analog GLP1 pada risiko tromboemboli terbatas, beberapa penelitian pada hewan telah menemukan bahwa pengobatan dengan analog GLP1 menghambat pembentukan ateroma dan menstabilkan plak di arteri karotis dan arkus aorta. Pemberian GLP1 *in vitro* menurunkan ekspresi matriks metaloproteinase 2 dan MCP1 dan translokasi NF- κ B-p65, yang terkait dengan risiko tinggi tromboemboli (Vinue et al., 2017). Sebuah studi hasil kardiovaskular menemukan bahwa terapi dengan dulaglutide, analog GLP1 kerja panjang, menurunkan kejadian stroke pada pasien dengan Diabetes Mellitus Tipe 2. Secara bersama-sama, akan bermanfaat pada pasien diabetes mellitus untuk memilih agen antidiabetik yang mungkin dapat menurunkan risiko kejadian tromboemboli (Gerstein et al., 2019).

. Selama pandemi COVID-19, kontrol glikemik yang ketat dan pengelolaan faktor risiko kardiovaskular sangat penting bagi pasien diabetes mellitus. Obat yang digunakan untuk diabetes mellitus dan CVD harus disesuaikan untuk orang yang berisiko tinggi terinfeksi SARS-CoV-2. Oleh karena itu, mereka harus mengikuti pedoman klinis untuk pengelolaan diabetes mellitus secara lebih ketat. Pasien harus ekstra waspada mengenai kepatuhan mereka terhadap obat yang diresepkan (termasuk insulin) dan kadar glukosa darah mereka, yang harus diperiksa lebih sering daripada sebelumnya. Jika konsentrasi glukosa darah secara konsisten lebih tinggi dari biasanya, pasien harus berkonsultasi dengan

dokter mereka. Mengingat kebijakan karantina global saat ini, lebih banyak penekanan perlu diberikan oleh penyedia layanan kesehatan pada asupan makanan sehat dan aktivitas fisik pada pasien dengan diabetes mellitus. Jika pasien mengalami gejala seperti batuk kering, produksi sputum yang berlebihan atau demam, atau menunjukkan peningkatan kadar glukosa secara tiba-tiba, mereka harus disarankan untuk segera berkonsultasi dengan dokter.

Yang terpenting, kewaspadaan umum harus dipatuhi secara ketat baik oleh penyedia layanan kesehatan maupun pasiennya, seperti menjaga jarak, memakai masker, mencuci tangan dan menggunakan disinfektan, untuk mengurangi risiko infeksi pada pasien diabetes mellitus. Telehealth atau konsultasi jarak jauh dapat membantu mengurangi risiko yang ditimbulkan oleh kontak fisik langsung antara pasien dan tenaga medis. Ini bisa menjadi cara lebih lanjut untuk meminimalkan risiko penularan SARS-CoV-2 dan pada saat yang sama memberikan perawatan medis yang berkelanjutan dan aman kepada masyarakat umum.

Infeksi virus corona terbukti berpengaruh besar pada pengelolaan diabetes mellitus karena memperburuk peradangan dan mengubah sistem kekebalan tubuh respon, menyebabkan kesulitan dalam kontrol glikemik. Infeksi SARS-CoV-2 juga meningkatkan risiko tromboemboli dan lebih mungkin menyebabkan kegagalan kardiorespirasi pada pasien dengan diabetes mellitus dibandingkan pada pasien tanpa diabetes mellitus. Semua mekanisme ini sekarang diyakini berkontribusi pada buruknya prognosis pasien diabetes mellitus dan COVID-19.

2. Hipertensi

Adanya komorbiditas, terutama hipertensi, telah dilaporkan secara konsisten lebih umum di antara pasien dengan COVID-19 dalam kondisi parah, dirawat di unit perawatan intensif, yang menerima ventilasi mekanis atau meninggal, daripada di antara pasien dengan gejala ringan. (Guan et al., 2020; Wang et al., 2020). Hipertensi merupakan salah satu yang paling umum penyakit penyerta pada pasien COVID-19. Sejak pertama data pengamatan yang tersedia dari Cina, pada awal Maret, hipertensi telah muncul sebagai faktor risiko potensial untuk COVID-19 keparahan dan kematian pada kelompok yang berbeda (Guan et al., 2020). Dengan perkembangan pandemi di seluruh dunia, hubungan hipertensi dan hasil yang tidak menguntungkan juga terlihat di negara lain seperti Italia dan Amerika Serikat (Garg et al., 2020). Namun, saat ini, dampak pasti dari hipertensi pada tingkat keparahan COVID-19 belum ditentukan.

Peran *Renin-Angiotensin System* (RAS)

RAS adalah komponen penitng dalam penularan SARS-CoV-2 dan patofisiologi hipertensi. Ini terdiri dari jaringan kompleks prekursor, enzim, peptida efektor, dan reseptor yang memberikan peran penting dalam kontrol tekanan darah, homeostasis volume ekstraseluler, dan fungsi jantung, di antara beberapa proses fisiologis lainnya. Aktivasi abnormal komponen RAS, yang pada akhirnya mengarah pada peningkatan regulasi angiotensin II (Ang II) dan

aktivasi reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1R), berkontribusi pada perkembangan dan progresi hipertensi (Carson et al., 2001). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), protein membran integral tipe I, adalah homolog dari angiotensin-converting enzyme (ACE), enzim sentral RAS klasik. ACE2 diekspresikan dalam organ yang penting untuk mengontrol tekanan darah seperti ginjal, pembuluh darah, otak, dan jantung, di mana ia menghidrolisis Ang II. ACE2 juga ditemukan di paru-paru, usus kecil, ovarium, dan testis. Selain itu, ACE2 telah diidentifikasi sebagai reseptor fungsional untuk entri sel inang SARS-CoV-2 serta pendahulunya SARSCoV (Kuba et al., 2005).

Sebagai komponen bioaktif dari RAS, ACE2 berfungsi sebagai enzim counterregulator, mengubah Ang II menjadi Ang-(1-7). Heptapeptide ini mengikat reseptor Mas (MasR), sedikit mengurangi tekanan darah, mempromosikan vasodilatasi, meningkatkan ekskresi natrium dan air oleh ginjal, dan mengerahkan efek antiinflamasi dan antioksidan. Tindakan ini secara langsung bertentangan dengan yang diinduksi oleh aktivasi sumbu ACE/Ang II/AT1R. ACE mengubah Ang I menjadi Ang II, yang selanjutnya bekerja pada AT1R, meningkatkan tekanan darah, menginduksi vasokonstriksi, meningkatkan reabsorpsi garam dan air tubulus ginjal, dan meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang memicu inflamasi dan fibrosis (Benigni et al. al., 2010). Jalur ACE/Ang II/AT1R dan ACE2/Ang-(1-7)/MasR diekspresikan bersama di sebagian besar jaringan dan bertindak secara autokrin dan parakrin. Dengan

demikian, keseimbangan antara jalur-jalur ini menentukan, setidaknya sebagian, apakah kerusakan jaringan akan terjadi sebagai respons terhadap rangsangan patologis atau tidak.

Ginjal merupakan target kerusakan organ akhir pada hipertensi, berperan aktif dalam patogenesis hipertensi, dan merupakan salah satu tempat dengan tingkat ekspresi ACE2 tertinggi. Beberapa penelitian telah menemukan bahwa kelimpahan protein dan mRNA, serta aktivitas ACE2, berkurang pada ginjal model eksperimental hipertensi, termasuk tikus hipertensi spontan, tikus hipertensi transgenik renin, hipertensi yang diinduksi aldosteron/NaCl dan model 2 ginjal 1 klip (2K1C) tikus hipertensi. Pada tikus dengan latar belakang genetik C57BL/6, (Gurley et al., 2006) telah menemukan bahwa defisiensi ACE2 dikaitkan dengan peningkatan tekanan darah yang signifikan sebesar 7 mmHg dan bahwa tidak adanya ACE2 secara signifikan meningkatkan keparahan Ang II- hipertensi ketergantungan.

Mendukung hipotesis ini adalah temuan studi kohort prospektif dari 701 pasien dengan COVID-19 yang dilakukan oleh Cheng et al. (2020). Para penulis ini menyelidiki hubungan antara penggunaan obat rawat inap dan perkembangan AKI di antara pasien dengan COVID-19. Diamati bahwa tidak ada pasien yang menggunakan inhibitor RAS saat masuk atau selama rawat inap untuk COVID-19 mengembangkan AKI (Guan et al., 2020).

Ekspresi angiotensin-converting enzyme 2 relatif melimpah di jantung, dimana dapat ditemukan pada sel endotel kardiomyosit, dan fibroblas. Tikus knockout ACE2 menunjukkan peningkatan kadar jantung Ang II dan

disfungsi jantung yang ditandai dengan penurunan pemendekan fraksional dengan sedikit pelebaran ventrikel. Selain itu, para penulis ini telah mengamati bahwa disfungsi jantung tikus knockout ACE2 berkembang seiring bertambahnya usia, dan lebih menonjol pada pria daripada wanita. Fakta bahwa fenotipe jantung dan peningkatan kadar Ang II sepenuhnya reversibel dengan menghapus gen ACE pada tikus KO ACE2 memperkuat gagasan bahwa fungsi jantung dimodulasi oleh keseimbangan antara ACE dan ACE2, dan bahwa peningkatan Ang II jantung lokal terlibat dalam gangguan jantung (Crackower et al., 2002).

Beberapa studi observasional menunjukkan bahwa penggunaan ACEi/ARB bukan merupakan faktor risiko keparahan penyakit dan mungkin sebenarnya terkait dengan penyakit yang lebih ringan dan hasil yang lebih baik. Mungkin dengan melemahkan ketidakseimbangan antara ACE/Ang II/AT1R dan ACE2/Ang-(1-7)/MasR, mengurangi inflamasi patogen dan cedera multiorgan. Juga, bukti dari studi populasi menunjukkan bahwa inhibitor RAS tidak meningkatkan risiko infeksi SARS-CoV-2 pada pasien dengan hipertensi atau berdampak negatif pada keparahan penyakit pada mereka yang terinfeksi, menetapkan keamanannya dan memperkuat bahwa mereka tidak boleh diganti/dihentikan selama pandemi (Reynolds et al., 2020). Uji klinis yang sedang berlangsung akan menambahkan informasi penting tentang dampak RAS pada tingkat keparahan COVID-19.

Mengingat prevalensi hipertensi pada populasi umum, tidak mengherankan bahwa hipertensi adalah komorbiditas umum pada pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 (Richardson et al., 2020). Namun, hipertensi yang sudah ada sebelumnya meningkatkan risiko pengembangan penyakit parah dan juga kematian (Zuin et al., 2020). Bagaimana hipertensi menyebabkan hasil klinis yang buruk pada COVID-19 tidak dipahami, tetapi persimpangan homeostasis tekanan darah dan sistem kekebalan mungkin penting. Tentu saja, infeksi SARS-CoV-2 menampilkan peradangan sistemik dan akumulasi sitokin inflamasi, yang sejauh mana sangat berimplikasi pada hasil pasien (Huang et al., 2020).

Interaksi virus dengan ACE2 memberikan titik pivot lebih lanjut untuk peradangan lokal karena ACE2 mengubah Ang II pro-inflamasi menjadi Ang-(1-7), yang memiliki peran anti-inflamasi. Terbukti bahwa respons peradangan terhadap COVID-19 diperkuat pada hipertensi dibandingkan dengan kontrol normotensif. Pada manusia, inflamasi sistemik tingkat tinggi yang didorong oleh infeksi menginduksi disfungsi endotel ekstensif yang berumur pendek (Hingorani et al., 2000) yang akan diantisipasi untuk sementara meningkatkan risiko kardiovaskular. Tidak sulit membayangkan bahwa risiko ini akan dilebih-lebihkan bagi individu dengan sistem kardiovaskular yang rentan, seperti mereka yang menderita hipertensi. Yang penting, pada pasien yang menerima obat antihipertensi, mereka yang menggunakan ACEi atau ARB mengalami penurunan kadar biomarker inflamasi (protein C-reaktif dan prokalsitonin)

dan hasil yang lebih baik dibandingkan dengan obat antihipertensi lainnya (Yang et al., 2020). Hasil dari penelitian kohort retrospektif (Wuhan, Cina) ini memberikan beberapa wawasan yang menunjukkan bahwa interaksi sistem kekebalan/tekanan darah penting untuk keparahan COVID-19, dan juga bahwa ACEi, mungkin memiliki efek kardiovaskular yang menguntungkan dalam pengaturan ini.

Disfungsi Endotel

Sel endotel memainkan peran penting dalam homeostasis kardiovaskular dengan mengontrol tonus vasomotor, menjaga integritas pembuluh darah, memberikan efek perlindungan penghalang, dan mencegah adhesi dan agregasi trombosit dan leukosit (Deanfield et al., 2007). Ini juga mengatur fibrinolisis dan kaskade koagulasi, memberikan tindakan antiproliferatif dan anti-inflamasi, dan melindungi terhadap stres oksidatif (Deanfield et al., 2007). Pada gilirannya, kelainan endotel vaskular secara signifikan berkontribusi pada sejumlah besar gangguan kardiovaskular. Sejumlah besar bukti menunjukkan adanya disfungsi endotel pada pasien dengan hipertensi (Watson et al., 2008). Disfungsi endotel ditandai dengan vasodilatasi dan vasokonstriksi yang tidak seimbang, peningkatan ROS dan mediator proinflamasi, serta penurunan bioavailabilitas oksida nitrat (NO) (Deanfield et al., 2007; Watson et al., 2008). Seperti disebutkan di atas, Ang II, melalui AT1R, adalah aktivator kuat dari kaskade oksidatif dan inflamasi, mediator utama disfungsi endotel. Dalam kondisi fisiologis,

bagaimanapun, sumbu ACE2/Ang-(1-7)/MasR merangsang aktivitas sintase NO endotel, meningkatkan produksi NO. Menambah efek ini, Ang-(1-7) menurunkan aktivitas nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oksidase yang dirangsang oleh Ang II, yang secara langsung memodulasi pembentukan ROS reaktif (Sampaio et al., 2007).

Banyak pasien COVID-19 yang parah menunjukkan tanda-tanda badai sitokin yang dapat diperburuk karena aktivasi berlebihan Ang II, peningkatan produksi ROS, dan keadaan proinflamasi yang sudah ada sebelumnya, fitur disfungsi endotel kronis terkait hipertensi. Faktanya, endotelitis dan peningkatan D-dimer (penanda aktivasi koagulasi dan fibrinolisis) telah dijelaskan dalam temuan patologis pasien COVID-19 (Tang et al., 2020; Varga et al., 2020). Oleh karena itu, masuk akal untuk mendalilkan bahwa SARS-CoV-2 yang bersirkulasi dapat berinteraksi dengan sel-sel endotel pasien hipertensi yang berpuncak pada cedera virus langsung dan dalam respons disfungsi terhadap infeksi, memperkuat pelepasan kemokin, adhesi sel inflamasi dan migrasi melalui penghalang endotel, akhirnya mengarah ke keadaan prokoagulan dan kerusakan jaringan (yaitu, cedera miokard, sindrom gangguan pernapasan akut) (Ackermann et al., 2020; Bermejo-Martin et al., 2020).

Kekakuan Arteri

Kekakuan arteri menggambarkan berkurangnya kemampuan arteri untuk mengembang dan berkontraksi sebagai respons terhadap perubahan tekanan. Hal ini diukur

dengan kecepatan gelombang nadi karotis-femoralis dan merupakan prediktor independen kejadian kardiovaskular (CV) dan kematian pada pasien dengan hipertensi (Laurent et al., 2001). Secara potensial, kekakuan arteri yang tinggi dapat memiliki efek merusak pada pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 melalui mekanisme dugaan yang berbeda: (i) secara kronis, kekakuan arteri dapat meningkatkan penetrasi energi dari peningkatan aliran pulsatil dari arteri yang lebih besar, merusak organ target (otak, ginjal, jantung) dan memperparah infeksi dengan mengurangi cadangan fungsional sistem yang berbeda; (ii) badai sitokin COVID-19 dapat menyebabkan decoupling ventrikel-arteri dalam pengaturan resistensi vaskular sistemik yang rendah dan peningkatan denyut jantung. Dalam skenario ini, pasien dengan kekakuan arteri yang tinggi bisa lebih rentan terhadap decoupling ventrikel-arterial dengan meningkatkan komponen pulsatil dari beban arteri total ke ventrikel kiri (LV): impedansi aorta proksimal, refleksi gelombang dan kepatuhan pohon arteri (Chirinos et al., 2014, 2019; Ikonomidis et al., 2019) yang pada akhirnya menyebabkan peningkatan kebutuhan oksigen miokard, inefisiensi CV, dan kegagalan energi ventrikel kiri (LV) (Chemla et al., 2003; Guarracino et al., 2014); dan (iii) peningkatan kekakuan arteri dikaitkan dengan penurunan cadangan aliran koroner pada pasien hipertensi (Ikonomidis et al., 2008) dan tekanan darah diastolik yang lebih rendah (tekanan perfusi koroner), membuat pasien ini lebih rentan

terhadap cedera miokard dan iskemia - komplikasi yang diketahui COVID-19 (Hendren et al., 2020).

Aspek menarik lainnya yang memerlukan eksplorasi adalah apakah orang yang selamat dari COVID-19 akan mengembangkan gejala sisa vaskular jangka panjang dari infeksi, seperti peningkatan kekakuan arteri dan percepatan penuaan vaskular. *The Artery Society* baru-baru ini meluncurkan proyek penelitian kolaboratif, multisenter, untuk mengevaluasi dampak vaskular dari infeksi dan secara berkala akan menguji berbagai biomarker penuaan pada pasien yang memiliki COVID-19.

Hipertrofi Ventrikel Kiri

Hipertensi sistemik yang berkepanjangan menyebabkan kerusakan organ target hipertensi, dan manifestasi paling umum dari ini adalah hipertrofi ventrikel kiri (LVH). LVH - karena hipertrofi seluler dan perluasan matriks ekstraseluler - didefinisikan sebagai peningkatan massa ventrikel kiri sekunder akibat peningkatan afterload dan rangsangan neurohormonal yang kronis. Kekakuan arteri memainkan peran utama dalam LVH karena mempercepat kecepatan gelombang nadi, menyebabkan kedatangan prematur pantulan gelombang ke aorta sentral dan dengan menghasilkan amplifikasi tekanan sistolik pertengahan hingga akhir, yang secara kronis menekankan LV (Chirinos et al., 2019). Bersekutu dengan rangsangan neurohormonal, kedua proses menghasilkan serangkaian adaptasi molekuler, seluler, dan struktural yang mengarah ke remodeling jantung. LVH tidak hanya penanda kerusakan organ target terkait hipertensi tetapi juga merupakan faktor risiko independen untuk komplikasi CV (Afify et al., 2018) yang dapat terjadi setelah penyapihan mekanisme

kompensasi awal karena kelainan kontraktil, listrik, struktural atau metabolik (Pitoulis dan Terracciano, 2020).

Cedera miokard di antara pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 telah dijelaskan sejak laporan awal penyakit (Zhou et al., 2020a). Meskipun menjadi faktor prognostik penting dalam kohort yang parah (Guo et al., 2020; Lala et al., 2020; Shi et al., 2020a, b), mekanisme pasti dari cedera miokard tidak sepenuhnya dipahami karena beberapa mekanisme yang masuk akal sering muncul bersamaan. pada satu pasien termasuk kegagalan multiorgan, infark miokard tipe 1 dan 2, koagulasi intravaskular diseminata, disfungsi sel endotel, cedera kronis yang sudah ada sebelumnya, hipertensi pulmonal, antara lain (Jaffe et al., 2020). Juga tidak diketahui apakah ada hubungan kausal antara cedera miokard dan tingkat keparahan penyakit atau apakah itu semata-mata merupakan penanda penyakit kardiovaskular yang sudah ada sebelumnya. Perubahan terkait LVH pada jaringan miokard dan matriks ekstraseluler mungkin terkait dengan peningkatan risiko cedera miokard karena beberapa jalur patofisiologis (peningkatan Ang II jantung, disfungsi endotel, peradangan kronis, peningkatan ekspresi DPP4 jantung) dan hilangnya respons kardiovaskular terhadap stres yang berhubungan dengan infeksi.

Perubahan fungsi struktur jantung hipertrofi ventrikel kiri dapat memperumit pengelolaan pasien ini di unit perawatan intensif (ICU), karena kepatuhan LV dan fungsi diastolik terganggu: peningkatan tekanan diastolik akhir mempersempit status volume optimal untuk hemodinamik stabilitas tanpa kongesti paru; takikardia sinus atau aritmia supraventrikular dengan respons ventrikel yang cepat dapat memicu kolaps hemodinamik dengan berkurangnya waktu

pengisian ventrikel kiri terkait dengan peningkatan denyut jantung ; peningkatan tekanan pengisian LV juga merupakan faktor risiko independen untuk kegagalan penyapihan dari ventilasi mekanis dan penggunaan tekanan akhir ekspirasi positif yang tinggi selama ventilasi mekanis dapat menyebabkan gangguan tambahan dalam relaksasi LV (Chin et al., 2013; Juhl-Olsen et al., 2013). Juga, remodeling listrik karena LVH pada pasien hipertensi mungkin terkait dengan peningkatan risiko aritmia ventrikel ganas dan kematian jantung mendadak (Aro dan Chugh, 2016), karena mereka dirawat di ICU dengan faktor lain yang memberatkan seperti ventilasi mekanis. obat vasoaktif, obat yang memperpanjang interval QT, dan gangguan elektrolit. Tumpang tindih hemodinamik dan gangguan listrik yang mencerminkan remodeling seluler dan molekuler karena LVH memang dapat menjadi penyebab hasil yang lebih buruk pada pasien dengan COVID-19 yang dirawat di ICU dan merupakan tantangan besar bagi dokter yang perlu menguraikan kompleksitas masalah serius. penyakit yang diperburuk oleh kondisi yang sudah ada sebelumnya.

Peran Dipeptidyl Peptidase 4 (Dpp4)

Pendekatan bioinformatika berdasarkan struktur kristal protein memperkirakan bahwa reseptor DPP4 sindrom pernapasan timur tengah coronavirus (MERS-CoV) menampilkan afinitas tinggi dengan protein lonjakan SARS-CoV-2. Dengan demikian, ini menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 dapat menggunakan DPP4 sebagai koreseptor, selain ACE2, untuk masuk ke sel inang. Namun demikian, hasil perhitungan energi bebas mengungkapkan bahwa protein lonjakan SARS-CoV-2 mengikat ACE2 dengan afinitas yang lebih tinggi daripada DPP4. Selain itu, ditunjukkan bahwa hanya sel Hela dan bayi hamster ginjal (BHK2) yang

ditransfeksi dengan ACE2 manusia, tetapi tidak dengan DPP4 manusia, yang mampu terinfeksi SARS-CoV-2 (Zhou dkk., 2020b). Namun, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan apakah DPP4 dapat memediasi masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel permissif atau tidak.

Dipeptidyl peptidase adalah peptidase serin yang diekspresikan pada permukaan beberapa jenis sel, termasuk sel epitel dan endotel serta limfosit (Lambeir et al., 2003). Ini juga ada sebagai bentuk sirkulasi yang larut dalam plasma dan cairan tubuh lainnya (Lambeir et al., 2003). Melalui fungsi enzimatisnya, DPP4 memodulasi aktivitas biologis beberapa hormon yang bersirkulasi, neuropeptida, sitokin, dan kemokin. Selain peptidasenya, aktivitas DPP4 berinteraksi dengan beberapa protein, termasuk tubulus proksimal ginjal NaC/HC exchanger isoform 3 (NHE3) (Girardi et al., 2001), fibronektin dan kolagen, adenosin deaminase (ADA), kemokin C-XC reseptor tipe 4, menggarisbawahi peran potensial DPP4 dalam retensi natrium, fibrosis, dan peradangan. Pentingnya DPP4 untuk komunitas ilmiah dan medis telah meningkat pesat sejak persetujuan inhibitor aktivitas DPP4, yang dikenal sebagai gliptins, untuk pengobatan diabetes tipe 2 (T2D).

Gliptin tidak mengikat situs pengikatan reseptor diduga SARS-CoV-2. Namun, tidak menutup kemungkinan bahwa penghambatan DPP4 dapat secara tidak langsung melemahkan tingkat keparahan COVID-19, karena peran DPP4 dalam patofisiologi penyakit penyerta umum pada pasien dengan COVID-19 (Zhong et al., 2013), termasuk hipertensi. Memang, studi klinis berturut-turut telah menunjukkan bahwa gliptin memberikan manfaat ginjal dan kardiovaskular pada pasien dengan hipertensi dengan atau

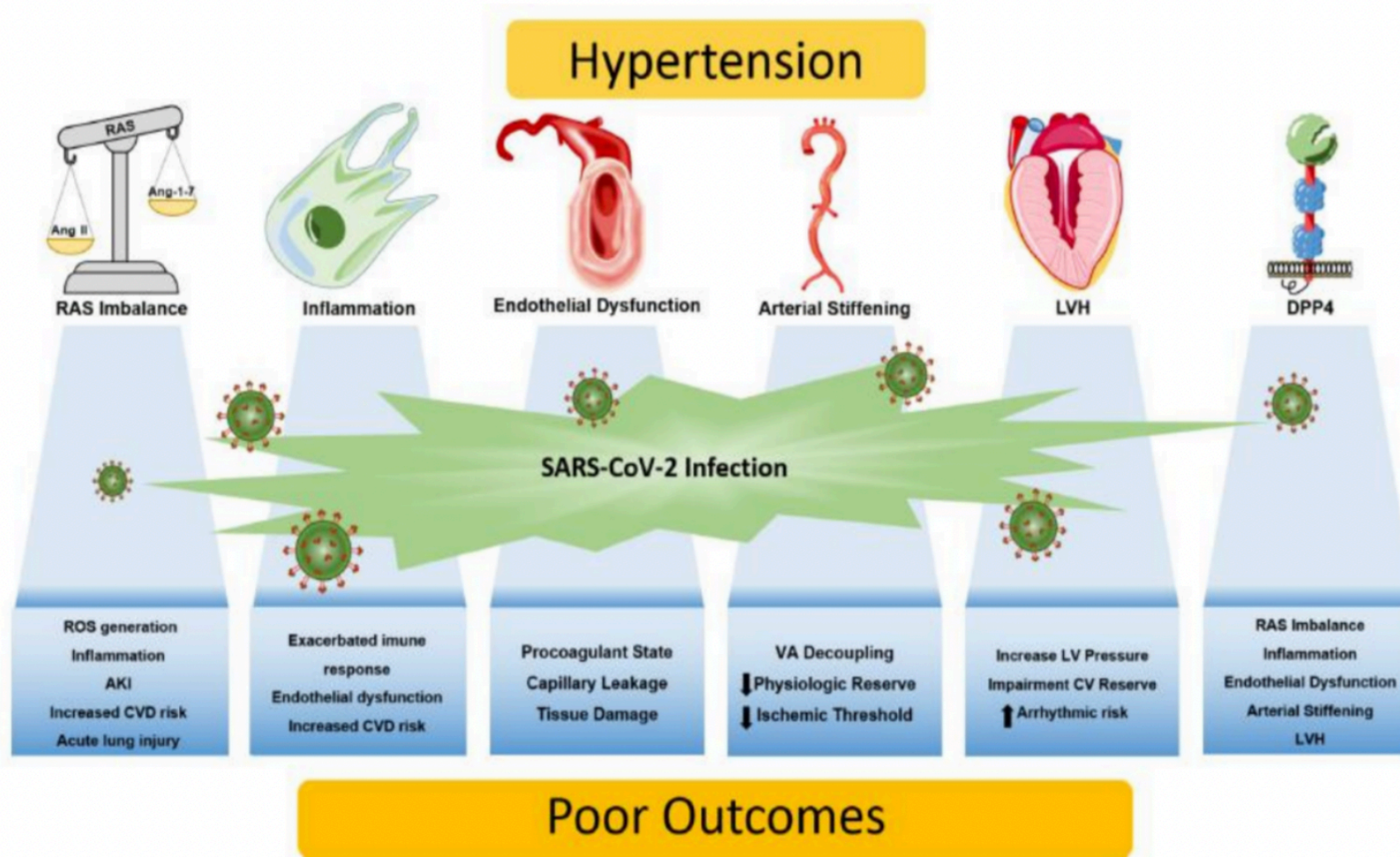
tanpa T2D. Menariknya, meskipun dikenal terutama karena perannya sebagai inhibitor kompetitif, gliptins juga mampu mengurangi kelimpahan protein DPP4 dan mRNA di jantung, ginjal, dan sel endotel hewan percobaan penyakit kardiovaskular dan metabolisme (Beraldo dkk., 2019). Apakah perubahan ekspresi DPP4 dalam pengaturan hipertensi, serta komorbiditas lainnya, berkontribusi pada infektivitas SARS-CoV-2, dan tingkat keparahan COVID-19 saat ini belum ditentukan.

Bukti terbaru menunjukkan adanya interaksi antara DPP4 dan RAS jaringan (Aroor et al., 2016; Beraldo et al., 2019). Dalam sel tubulus proksimal ginjal, Ang II, melalui AT1R, meningkatkan aktivitas DPP4, sedangkan penghambatan DPP4 mengurangi aktivasi pensinyalan AT1R yang dimediasi Ang II dan efek hilirnya (Aroor et al., 2016). Pada tikus dengan penyakit ginjal kronis (CKD) dan hipertensi, pemberian inhibitor DPP4 sitagliptin memperbaiki hipertensi, fungsi ginjal dan mengembalikan rasio jantung konsentrasi Ang II ke Ang-(1-7) di jantung dengan mengurangi kadar Ang II dan meningkatkan kandungan Ang-(1-7) (Beraldo et al., 2019). Menariknya, sitagliptin mampu meningkatkan ekspresi ACE2 di jantung tikus dengan CKD dan juga pada hewan kontrol (Beraldo et al., 2019). Sejalan dengan temuan ini, Zhang et al. (2015) menemukan bahwa linagliptin inhibitor DPP4 menurunkan ekspresi AT1R dan meningkatkan aktivitas ACE2 di jantung pada tikus dengan hipertensi yang diinduksi Ang II.

Secara kolektif, studi ini mendukung hipotesis bahwa peningkatan aktivitas dan ekspresi DPP4 dapat mendukung ketidakseimbangan antara ACE/Ang II/AT1R dan ACE2/Ang-(1-7)/MasR. Aktivitas vaskular dan ekspresi DPP4 meningkat pada tikus hipertensi (Linardi et al., 2004;

Savignano et al., 2017), menunjukkan bahwa peptidase ini dapat berkontribusi pada gangguan fungsi vaskular yang terkait dengan tekanan darah tinggi. Dengan demikian, penelitian ekstensif telah menunjukkan bahwa inhibitor DPP4 memainkan efek perlindungan terhadap kejadian vaskular terkait hipertensi, seperti disfungsi endotel dan peningkatan kekakuan arteri (Kishimoto et al., 2019; Zhang et al., 2019).

Efek vasoprotektif dari penghambatan DPP4 dimediasi melalui beberapa mekanisme, termasuk peningkatan ketersediaan hayati NO dengan peningkatan regulasi NOS endotel, dan dengan demikian, relaksasi yang bergantung pada endotel; pengurangan generasi ROS, dan ekspresi siklooksigenase-2; serta dengan penekanan respons inflamasi (Zhang et al., 2019). Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa penghambat DPP4 memperbaiki LVH, sedangkan aktivitas yang diregulasi dan ekspresi DPP4 jantung dikaitkan dengan remodeling dan disfungsi jantung (Beraldo et al., 2019). Efek antihipertrofik dari teneligliptin inhibitor DPP4 baru-baru ini terungkap dalam model eksperimental hipertensi yang diinduksi Ang II (Okabe et al., 2020). Para penulis menemukan bahwa pemberian teneligliptin ke tikus C57BL/6J menekan ekspresi berlebih NADPH oksidase 4 mRNA yang diinduksi Ang II, produksi ROS, dan LVH yang dilemahkan tanpa mempengaruhi tekanan darah (Okabe et al., 2020). Penghambatan DPP4 juga telah mengurangi remodeling dan disfungsi LV pada model eksperimental hipertensi lainnya, seperti tikus hipertensi spontan dan tikus sensitif garam Dahl (Nakajima et al., 2019). Namun, dalam dua penelitian terakhir, perbaikan remodeling dan disfungsi jantung yang diinduksi gliptin disertai dengan efek penurunan tekanan darah.



Gambar 6.7 Mekanisme diduga menghubungkan hipertensi dan keparahan COVID-19 (Tavares et al., 2020)

Pasien dengan hipertensi lebih rentan terhadap interaksi ganas antara ketidakseimbangan RAS, peradangan kronis tingkat rendah, dan peningkatan aktivitas dan ekspresi DPP4. Disregulasi proses biologis ini dapat diperparah oleh infeksi SARS-CoV-2, sehingga menimbulkan respons imun yang diperburuk yang berujung pada kerusakan/disfungsi jaringan. Selain itu, kerusakan organ akhir yang disebabkan oleh hipertensi kronis mengurangi cadangan kardiovaskular, karena kekakuan arteri, disfungsi endotel, dan hipertrofi ventrikel kiri muncul, yang mengarah ke proses sinergis yang meningkatkan kerentanan untuk mengetahui komplikasi COVID-19 termasuk cedera miokard dan iskemia, cedera paru akut, trombosis, cedera ginjal akut, aritmia ventrikel dan berpotensi kematian.

Hipertensi Sebagai Faktor Risiko Untuk Hasil COVID-19 yang Parah

Studi observasional dan retrospektif yang dilakukan di dekat daerah Wuhan telah melaporkan bahwa hipertensi adalah penyakit penyerta yang paling umum diamati pada pasien yang terkena COVID-19, mulai dari 15 hingga 30% (Wang et al., 2020a; Zhang et al., 2020c; Zhou et al., 2020). Dalam salah satu penelitian terbesar yang dilakukan antara 11 Desember 2019 dan 29 Januari 2020 di Wuhan dengan data yang mencakup 1.099 pasien COVID-19, 165 pasien (15%) memiliki tekanan darah tinggi. Studi yang sama juga melaporkan total 23,7% pasien hipertensi memiliki tingkat keparahan penyakit yang lebih tinggi dibandingkan dengan

13,4% subjek normotensif. Sedangkan, 35,8% pasien hipertensi mencapai titik akhir komposit masuk unit perawatan intensif (ICU), ventilasi mekanis, dan kematian dibandingkan dengan hanya 13,7% pasien normotensif (Guan et al., 2020b).

Sebuah studi terpisah di China yang menyelidiki 138 laboratorium mengkonfirmasi pasien COVID-19 melaporkan prevalensi hipertensi yang sama (31,2%) di antara pasien. Para peneliti juga menemukan bahwa 58,3% pasien hipertensi dengan infeksi COVID-19 dirawat di ICU dibandingkan dengan 21,6% pasien dengan tekanan darah normal (Wang et al., 2020a). Dalam kohort 1.590 pasien dari 575 rumah sakit, hipertensi yang sudah ada sebelumnya secara independen dikaitkan dengan COVID-19 yang parah (rasio bahaya 1,575, 95% CI: 1,07-2,32) (Guan et al., 2020). Secara keseluruhan, temuan menunjukkan bahwa pasien hipertensi memiliki risiko lebih tinggi mengembangkan hasil parah dari COVID-19. Mekanisme yang menghubungkan hipertensi yang sudah ada sebelumnya dan COVID-19 belum sepenuhnya dijelaskan tetapi mungkin terkait dengan disfungsi endotel dan ketidakseimbangan RAS. Aktivasi aksis RAS (ACE/Ang II/AT1R) konvensional yang paralel dengan down-regulation aksis nonkonvensional (ACE2/Ang 1-7/Mas) diusulkan sebagai faktor dasar yang mengarah pada hasil COVID-19 yang parah pada hipertensi. Selain itu, hipertensi dikaitkan dengan disfungsi endotel dan keadaan pro-inflamasi, yang mencakup tingkat Ang II, kemokin, dan sitokin yang lebih tinggi, termasuk interleukin-6 (IL-6) dan tumor necrosis factor- α (TNF- α). Oleh karena itu,

ketidakseimbangan RAS yang mendukung keadaan pro-inflamasi diusulkan menjadi pusat mekanisme patofisiologi COVID-19 (Costa et al., 2020).

Hubungan antara hipertensi, infeksi SARS-CoV-2, dan cedera jaringan bersifat kompleks dan multifaktorial. Mengurai pentingnya beberapa mekanisme patofisiologis dalam tingkat keparahan COVID-19 masih dalam proses, karena pengetahuan ilmiah dan klinis terus diperbarui selama pandemi saat ini. Melalui mekanisme seluler, molekuler, dan fungsional yang diduga, dapat memberikan kerangka kerja konseptual tentang bagaimana proses biologis ini dapat berinteraksi dan menyebabkan keparahan COVID-19 pada pasien dengan hipertensi yang sudah ada sebelumnya: peran RAS, peradangan, disfungsi endotel, kekakuan arteri, hipertrofi ventrikel kiri dan DPP4 dirangkum dalam Gambar 5. Singkatnya, pasien dengan hipertensi dapat lebih rentan terhadap ketidakseimbangan RAS, yang pada gilirannya menyebabkan vasokonstriksi/inflamasi karena efek Ang II yang tidak dilawan, diperburuk oleh peningkatan aktivitas/ekspresi vaskular DPP4 dan oleh peradangan kronis tingkat rendah. Respons yang tidak teratur ini, disertai dengan berkurangnya cadangan kardiovaskular fisiologis yang disebabkan oleh hipertensi - pengerasan arteri, hipertrofi ventrikel kiri, dan disfungsi endotel - menciptakan lingkungan yang sempurna untuk cedera jaringan terkait COVID-19 dan memburuknya fungsi jantung, ginjal, dan pembuluh darah. Menargetkan proses biologis ini dapat

melemahkan respons inflamasi, mengurangi cedera jaringan, dan pada akhirnya mengarah pada hasil yang lebih baik pada pasien hipertensi dengan infeksi SARSCoV-2. Juga, memahami patofisiologi hipertensi pada hemodinamik kardiovaskular dan bagaimana hal itu dapat menyebabkan hasil yang buruk pada pasien COVID-19 dapat membantu dokter dalam membuat keputusan di samping tempat tidur. Akhirnya, peran inhibitor RAS perlu diselidiki lebih lanjut, tetapi tidak ada dampak berbahaya yang diketahui dari obat-obatan ini baik pada risiko infeksi atau keparahan penyakit. Data awal menunjukkan bahwa agen antihipertensi ini mungkin, pada kenyataannya, memberikan efek perlindungan.

3. Penyakit Kardiovaskular (CVD)

CVD adalah komorbiditas umum yang diamati pada pasien yang terinfeksi SARS atau MERS (dengan prevalensi masing-masing 10% dan 30%). Serangkaian laporan tentang karakteristik klinis pasien dengan COVID-19 juga menggambarkan temuan serupa. Laporan awal dari China menemukan bahwa CVD dan faktor risikonya, seperti hipertensi dan diabetes mellitus, adalah kondisi umum yang sudah ada sebelumnya pada pasien dengan COVID-19, tetapi definisi CVD yang digunakan dalam setiap penelitian tidak jelas. Dalam laporan awal dari Wuhan yang melibatkan 41 pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 pada 2 Januari 2020, prevalensi penyakit penyerta adalah 32% dan penyakit dasar yang paling umum adalah diabetes

(20%), hipertensi (15%) dan penyakit kardiovaskular lainnya. (15%) (Huang et al., 2020).

Prevalensi yang tinggi dari komorbiditas ini dikonfirmasi dalam penelitian selanjutnya. Yang penting, prevalensi kondisi yang sudah ada sebelumnya lebih tinggi pada pasien sakit kritis (seperti mereka yang dirawat di unit perawatan intensif (ICU)) dan pada mereka yang meninggal. Dalam studi kohort pusat tunggal terhadap 138 pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 di Wuhan, 46% pasien memiliki penyakit penyerta (72% pasien di ICU), 31% pasien memiliki hipertensi (58% pasien di ICU), 15% pasien memiliki CVD lain (25% pasien di ICU) dan 10% pasien menderita diabetes (22% pasien di ICU). Demikian pula, dalam studi kohort multisenter yang melibatkan 191 pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 di Wuhan, 48% pasien memiliki penyakit penyerta (67% dari mereka yang meninggal), 30% pasien memiliki hipertensi (48% dari mereka yang meninggal), 19% pasien menderita diabetes (31% dari mereka yang meninggal) dan 8% pasien menderita penyakit jantung koroner (24% dari mereka yang meninggal). Lebih lanjut, dalam laporan yang melibatkan 1.099 pasien dengan COVID-19 dari China daratan, 24% pasien memiliki penyakit penyerta (39% pasien kritis), 15% pasien menderita hipertensi (24% pasien kritis), 7% pasien sakit kritis. pasien menderita diabetes (16% pasien kritis) dan 3% pasien menderita penyakit jantung koroner (6% pasien kritis) (Guan et al., 2020).

Tingkat kematian kasus keseluruhan COVID-19 yang dilaporkan oleh Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit China pada 11 Februari 2020 adalah 2,3% (1.023 kematian di antara 44.672 kasus yang dikonfirmasi). Tingkat kematian kasus individu pasien dengan CVD adalah 10,5% (tertinggi di antara mereka dengan komorbiditas, termasuk penyakit pernapasan kronis (6,3%) atau kanker (5,6%)), tingkat kematian kasus pasien dengan diabetes adalah 7,3% dan tingkat kematian pasien dengan diabetes adalah 7,3%. penderita hipertensi sebesar 6,0%. Sebagai catatan, perkiraan awal tingkat kematian kasus ini kemungkinan akan dibiarkan lebih tinggi mengingat perkiraan tersebut tidak memperhitungkan banyak orang yang memiliki virus tetapi tidak diuji (Wu dan McGoogan, 2020).

Tren serupa dalam prevalensi komorbiditas telah dilaporkan oleh para peneliti di negara lain. Dalam sebuah laporan yang melibatkan 1.591 pasien dengan COVID-19 yang dirawat di ICU di Italia, 49% pasien memiliki hipertensi yang sudah ada sebelumnya, 21% memiliki CVD dan 17% memiliki diabetes⁴⁶. Selanjutnya, dalam laporan dari 393 pasien berturut-turut yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 di New York, AS, hingga 50% pasien menderita hipertensi (54% pasien berventilasi), 36% mengalami obesitas (43% pasien berventilasi), 25% dari pasien memiliki diabetes (28% dari pasien berventilasi) dan 14% pasien memiliki penyakit arteri koroner (19% dari pasien berventilasi). Sebagai catatan, penelitian dari New York ini menyoroti tingginya prevalensi obesitas komorbiditas di antara pasien dengan COVID-19, yang belum dilaporkan dalam penelitian

pada pasien di China mungkin karena perbedaan latar belakang prevalensi obesitas antara AS dan China. Peneliti dalam penelitian ini menyarankan bahwa obesitas mungkin juga menjadi faktor risiko gagal napas dan kebutuhan akan ventilasi mekanis invasive (Goyal et al., 2020).

Manifestasi Kardiovaskular yang Beragam

Meskipun manifestasi klinis COVID-19 yang dominan adalah pneumonia virus, COVID-19 juga dapat menyebabkan gangguan kardiovaskular seperti cedera miokard, aritmia, ACS, dan tromboemboli. Beberapa pasien yang datang tanpa gejala khas demam atau batuk memiliki gejala jantung sebagai manifestasi klinis pertama COVID-19. Cedera miokard selama COVID-19 secara independen terkait dengan kematian yang tinggi. Selanjutnya, kemungkinan hubungan antara COVID-19 dan sindrom seperti penyakit Kawasaki telah dijelaskan pada anak-anak (Riphagen et al., 2020).

Cedera Miokard dan Miokarditis

Cedera miokard akut, sebagaimana dibuktikan oleh peningkatan kadar biomarker jantung atau kelainan elektrokardiogram, diamati pada 7-20% pasien dengan COVID-19 dalam studi awal di China. Kehadiran cedera miokard dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk secara signifikan. Dalam laporan awal dari 41 pasien dengan COVID-19 di Wuhan, 5 pasien mengalami cedera miokard dengan peningkatan kadar troponin I jantung sensitivitas

tinggi (>28 pg/ml), dan 4 dari 5 pasien ini dirawat di ICU17. Dalam studi kohort multisenter terhadap 191 pasien dengan COVID-19, 33 pasien (17%) mengalami cedera jantung akut, 32 di antaranya meninggal19. Dalam penelitian selanjutnya terhadap 416 pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19, 82 pasien (20%) memiliki bukti cedera jantung, yang dikaitkan dengan peningkatan 5 kali lipat dalam kebutuhan ventilasi mekanis invasif dan peningkatan kematian 11 kali lipat. Dari catatan, cedera jantung ditemukan menjadi faktor risiko independen untuk kematian di rumah sakit (Shi et al., 2020).

Studi lain mengkonfirmasi temuan ini dan melaporkan bahwa tingkat kematian pada pasien dengan peningkatan kadar troponin T jantung adalah 37,5%, sedangkan pada pasien dengan komorbiditas kardiovaskular yang mendasari ditambah peningkatan kadar troponin T jantung, hampir dua kali lipat (69,4%). Selanjutnya, penelitian selanjutnya menunjukkan bahwa penanda cedera miokard memprediksi risiko kematian di rumah sakit pada pasien dengan COVID-19 parah. Area di bawah kurva karakteristik operasi penerima dari tingkat troponin I jantung awal untuk memprediksi kematian di rumah sakit setinggi 0,92. Prediktor lain dari cedera miokard termasuk usia lanjut, adanya penyakit penyerta dan tingkat protein C-reaktif yang tinggi. Apakah gambaran klinis khas miokarditis hadir pada pasien yang memiliki peningkatan kadar troponin jantung selama COVID-19 tidak jelas karena sebagian besar studi awal tidak menyertakan ekokardiografi atau data MRI (Wang et al., 2019).

Dalam sebuah studi kohort yang melibatkan 112 pasien dengan COVID-19, 14 pasien dengan cedera miokard yang memiliki tingkat sensitivitas tinggi troponin I jantung ($>0,12$ ng/ml) ditambah kelainan pada ekokardiografi dan/atau elektrokardiogram tidak memiliki tanda khas miokarditis seperti kelainan gerakan dinding segmental atau penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri (LV) (LVEF), menunjukkan bahwa cedera miokard adalah sekunder dari penyebab sistemik daripada akibat infeksi virus langsung pada jantung. Sebaliknya, beberapa laporan kasus menggambarkan tanda-tanda khas miokarditis pada pasien dengan COVID-19. Seorang wanita berusia 53 tahun dengan cedera miokard, yang dibuktikan dengan peningkatan kadar biomarker jantung dan elevasi segmen ST difus pada elektrokardiogram, memiliki hipokinesis biventrikular difus pada MRI jantung, terutama di segmen apikal, selain disfungsi ventrikel kiri yang parah (LVEF = 35 %). Data MRI juga mengungkapkan edema interstitial biventrikular yang ditandai, peningkatan gadolinium difus dan efusi perikardial melingkar, fitur yang konsisten dengan miokarditis akut (Inciardi et al., 2020).

Selanjutnya, pada seorang pria berusia 37 tahun dengan nyeri dada dan elevasi segmen ST, ekokardiografi menunjukkan pembesaran jantung (dimensi diastolik LV = 58 mm) dan disfungsi LV (LVEF = 27%). Pasien ini didiagnosis menderita miokarditis fulminan yang diinduksi COVID-19 dan diobati dengan metilprednisolon. Ukuran dan fungsi jantung pulih menjadi normal setelah 1 minggu

(dimensi diastolik LV = 42 mm, LVEF = 66%) (Hu et al., 2020).

Bukti histologis cedera miokard atau miokarditis pada COVID-19 juga terbatas. Otopsi pasien dengan COVID-19 dan ARDS yang meninggal karena serangan jantung mendadak tidak menunjukkan bukti keterlibatan struktural miokard, yang menunjukkan bahwa COVID-19 tidak secara langsung merusak jantung. Sebaliknya, laporan kasus lain menggambarkan pasien dengan peradangan miokard tingkat rendah dan lokalisasi miokard partikel virus corona (di luar kardiomyosit), yang diukur dengan biopsi endomiokardial, menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 mungkin menginfeksi miokardium secara langsung. Laporan otopsi juga mengungkapkan adanya peradangan ringan dan RNA virus di hati pasien COVID-19. Namun, apakah pasien ini menderita miokarditis atau apakah temuan tersebut merupakan konsekuensi dari peradangan sistemik masih belum jelas (Schaller et al., 2020).

Pemahaman tentang patofisiologi yang mendasari SARS dapat membantu untuk menentukan apakah SARS-CoV-2 dapat menginfeksi sel jantung secara langsung, mengingat bahwa SARS-CoV dan SARS-CoV-2 memiliki mekanisme masuk yang sama ke dalam sel inang dan bahwa jantung mengekspresikan ACE2 tingkat tinggi. Dalam laporan yang menjelaskan sampel otopsi dari sepuluh pasien Kanada dengan SARS, RNA virus SARS-CoV terdeteksi pada 35% sampel jantung, tetapi jenis sel yang terinfeksi tidak diketahui (Oudit et al., 2009).

Peningkatan infiltrasi makrofag yang nyata dengan bukti kerusakan miokard juga terdeteksi, menunjukkan bahwa SARS-CoV dapat menginfeksi jantung secara langsung. Secara keseluruhan, temuan ini menunjukkan bahwa cedera miokard tidak hanya merupakan manifestasi umum dari COVID-19, tetapi juga merupakan faktor risiko untuk prognosis yang buruk. Saat ini, mekanisme yang mendasari cedera miokard terkait COVID-19 belum diketahui. Namun, berdasarkan bukti klinis yang tersedia, cedera miokard tampaknya sebagian besar disebabkan oleh peradangan sistemik lanjut. SARS-CoV-2 juga dapat menginfeksi miokardium secara langsung, mengakibatkan miokarditis virus pada sebagian kecil pasien dengan COVID-19 (Oudit et al., 2009).

Sindrom Koroner Akut

Seperti penyakit menular lainnya, termasuk SARS dan influenza, COVID-19 dapat memicu ACS. Dalam studi awal dari China, sebagian kecil pasien dengan COVID-19 datang dengan nyeri dada saat masuk rumah sakit, tetapi karakteristik nyeri dada tidak dijelaskan. Dalam rangkaian kasus dari New York yang melibatkan 18 pasien dengan COVID-19 dan elevasi segmen ST, yang menunjukkan potensi infark miokard akut, lima dari enam pasien dengan infark miokard memerlukan intervensi koroner perkutan. Dalam rangkaian kasus dari Italia yang melibatkan 28 pasien dengan COVID-19 dan infark miokard dengan elevasi segmen ST, penilaian dengan angiografi koroner

menunjukkan bahwa 17 pasien memiliki bukti lesi penyebab yang memerlukan revaskularisasi. Sebagai catatan, infark miokard dengan elevasi segmen ST adalah manifestasi klinis pertama COVID-19 pada 24 dari 28 pasien ini yang belum menerima hasil tes positif COVID-19 pada saat angiografi koroner. Pengamatan ini menunjukkan bahwa COVID-19 dapat menyebabkan ACS bahkan tanpa adanya peradangan sistemik yang substansial. Namun, kejadian ACS pada pasien COVID-19 masih belum diketahui. Mempertimbangkan fasilitas perawatan kesehatan yang kewalahan di banyak kota selama wabah COVID-19, jumlah kasus infark miokard akut di antara pasien dengan COVID-19 mungkin diremehkan dalam studi awal. Mekanisme yang mendasari ACS yang diinduksi COVID-19 mungkin melibatkan ruptur plak, spasme koroner, atau mikrotrombus karena peradangan sistemik atau badai sitokin. Sebagai contoh, makrofag teraktivasi mensekresi kolagenase yang mendegradasi kolagen, konstituen utama dari fibrous cap pada plak aterosklerotik, yang dapat menyebabkan ruptur plak. Makrofag yang teraktivasi juga diketahui mensekresi faktor jaringan, suatu prokoagulan poten yang memicu pembentukan trombus ketika plak pecah. Cedera endotel atau vaskular langsung yang disebabkan oleh infeksi SARSCoV-2 juga dapat meningkatkan risiko pembentukan trombus dan ACS (Varga et al., 2020).

Terlepas dari potensi COVID-19 untuk menginduksi ACS, jumlah kasus ACS yang dilaporkan selama wabah COVID-19 di Italia, Spanyol, dan Amerika Serikat sebenarnya secara signifikan lebih rendah daripada selama

periode sebelum COVID-19, dengan 42–48 kasus yang dilaporkan. Pengurangan rawat inap untuk ACS dan pengurangan 38-40% intervensi koroner perkutan untuk infark miokard elevasi segmen ST. Sebaliknya, insiden serangan jantung di luar rumah sakit meningkat selama wabah COVID-19 di Italia, yang sangat terkait dengan insiden kumulatif COVID-19. Pengamatan ini sesuai dengan temuan bahwa jumlah pasien dengan infark miokard yang mencari perawatan darurat di rumah sakit menurun >50% selama puncak wabah COVID-19, seperti yang dilaporkan dalam survei global ekstensif oleh ESC. Gagal jantung. Dalam studi awal dari Wuhan yang melibatkan 799 pasien, gagal jantung adalah salah satu komplikasi COVID-19 yang paling umum diamati, dengan insiden yang dilaporkan sebesar 24% pada semua pasien dan 49% pada pasien yang meninggal.

Peningkatan kadar amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide diidentifikasi pada 49% dari semua pasien (85% dari mereka yang meninggal). Demikian pula, dalam penelitian lain terhadap 191 pasien di Wuhan, gagal jantung diidentifikasi pada 23% dari semua pasien dan pada 52% pasien yang meninggal¹⁹. Etiologi gagal jantung akut atau dekompensasi pada COVID-19 belum diteliti. Mengingat bahwa pasien dengan COVID-19 cenderung lebih tua dan memiliki penyakit penyerta yang sudah ada sebelumnya seperti penyakit arteri koroner, hipertensi dan diabetes, gagal jantung mungkin merupakan hasil dari eksaserbasi kondisi yang sudah ada sebelumnya, baik yang

sudah didiagnosis atau tidak diketahui, atau mengungkap disfungsi jantung subklinis. Secara khusus, pasien lanjut usia dengan penurunan fungsi diastolik dapat mengalami gagal jantung dengan EF yang dipertahankan selama COVID-19, yang dapat dipicu oleh demam tinggi, takikardia, hidrasi berlebihan, dan gangguan fungsi ginjal. Pada pasien dengan gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang dipertahankan, MRI jantung dapat membantu mendeteksi perubahan yang disebabkan oleh COVID-19. Cedera miokard akut dan ACS yang dipicu oleh COVID-19 juga dapat memperburuk penyakit jantung yang sudah ada sebelumnya atau memicu disfungsi kontraktile. Pada stadium lanjut COVID-19, respons sistem kekebalan terhadap infeksi dapat memicu perkembangan kardiomiopati yang diinduksi stres atau disfungsi miokard terkait sitokin, seperti disfungsi jantung terkait sepsis (Fried et al., 2020).

Mengingat bahwa COVID-19 terutama menyebabkan gejala pernapasan dan pneumonia virus dengan distribusi paru bilateral, perifer, dan bawah, edema paru yang diamati pada pasien ini, yang biasanya disertai ARDS, dianggap sebagai nonkardiogenik. Namun, mengingat bahwa sekitar 25% pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 mengalami gagal jantung, kontribusi potensial dari kongesti paru akibat gagal jantung harus dipertimbangkan. Data hemodinamik tambahan dari pasien dengan kegagalan pernapasan terkait COVID-19 diperlukan untuk memvalidasi keterlibatan ini.

Aritmia dan Henti Jantung Mendadak

Aritmia dan serangan jantung mendadak adalah manifestasi umum dari COVID-19. Jantung berdebar telah dilaporkan sebagai gejala utama COVID-19 pada pasien tanpa demam atau batuk. Dalam kohort 138 pasien dengan COVID-19 di Wuhan, Cina, adanya aritmia jantung dilaporkan pada 17% dari semua pasien (44% pasien di ICU), tetapi jenis aritmia spesifik tidak tercatat. Dalam penelitian lain di Wuhan yang melibatkan 187 pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19, mereka yang memiliki kadar troponin T tinggi lebih mungkin mengembangkan aritmia ganas, seperti takikardia dan fibrilasi ventrikel, dibandingkan mereka yang memiliki kadar troponin T normal (12% berbanding 5%). Serangan jantung mendadak di rumah sakit dan di luar rumah sakit juga telah dilaporkan pada pasien dengan COVID-19. Namun, kontribusi pasti COVID-19 terhadap aritmia jantung masih belum pasti mengingat bahwa aritmia, seperti takikardia dan fibrilasi atrium dan ventrikel, dapat dipicu oleh cedera miokard atau penyebab sistemik lainnya seperti demam, sepsis, hipoksia, dan kelainan elektrolit. Selain itu, pasien dengan COVID-19 lanjut sering diobati dengan obat antivirus dan antibiotik yang diketahui menyebabkan aritmia pada beberapa pasien (Lakkireddy et al., 2020).

Kelainan Koagulasi dan Trombosis

COVID-19 dikaitkan dengan kelainan koagulasi, yang dapat menyebabkan kejadian tromboemboli. Pasien dengan

COVID-19 sering mengalami peningkatan kadar d-dimer, jumlah trombosit yang sedikit berkurang, dan waktu protrombin yang sedikit memanjang. Dalam studi awal terhadap 1.099 pasien COVID-19 dari China, peningkatan kadar d-dimer ($>0,5$ mg/l) diamati pada 46% dari semua pasien (60% dari mereka yang sakit parah). Demikian pula, penelitian lain pada pasien dengan COVID-19 di Wuhan menunjukkan bahwa kadar d-dimer meningkat (>1 mg/l) pada 42% dari semua pasien (81% dari mereka yang meninggal), yang jika terdeteksi saat masuk rumah sakit, dikaitkan dengan 18 kali lipat peningkatan risiko kematian. Sebaliknya, perubahan jumlah trombosit dan waktu protrombin sederhana. Di antara 41 pasien dengan COVID-19 di Wuhan, hanya 5% yang memiliki jumlah trombosit rendah ($<100 \times 10^9$ sel per liter) dan perpanjangan waktu protrombin ringan bahkan pada pasien yang dirawat di ICU (11,1 detik berbanding 12,2 detik). Selain itu, kadar fibrinogen dan faktor VIII meningkat pada pasien ini, menunjukkan keadaan hiperkoagulasi. Temuan ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien dengan COVID-19 memiliki kelainan koagulasi yang biasanya tidak memenuhi kriteria koagulasi intravaskular diseminata yang ditetapkan oleh International Society on Thrombosis and Haemostasis, tetapi mungkin berkontribusi pada pengembangan beragam manifestasi kardiovaskular dari penyakit ini. COVID-19. Pengamatan klinis dari peningkatan kejadian tromboemboli pada pasien dengan COVID-19 menunjukkan adanya keadaan hiperkoagulasi. Tromboemboli vena, yang meliputi trombosis vena dalam dan emboli paru, adalah komplikasi umum pada pasien yang sakit kritis dengan COVID-19. Sebuah studi otopsi mengungkapkan bahwa trombosis vena dalam ditemukan pada 7 dari 12 pasien yang meninggal dengan COVID-19 di

mana tromboemboli vena tidak dicurigai sebelum kematian, sedangkan emboli paru diidentifikasi pada 4 dari 12 pasien. Peristiwa trombotik arteri juga telah dilaporkan. Serangkaian kasus dari New York menggambarkan lima pasien berusia 50 tahun yang datang ke rumah sakit yang sama dengan stroke iskemik pembuluh darah besar dan semuanya dinyatakan positif terinfeksi SARS-CoV-287. Selanjutnya, iskemia ekstremitas akut juga dilaporkan pada 20 pasien dengan COVID-19 (90% laki-laki, usia rata-rata 75 ± 9 tahun) dalam rangkaian kasus dari Italia. Semua 20 pasien didiagnosis dengan pneumonia terkait COVID-19 sebelum iskemia ekstremitas akut terdeteksi (Panigada et al., 2020).

Mekanisme yang mendasari kelainan koagulasi ini, terutama hiperkoagulasi, dalam pengaturan COVID-19 tidak jelas. Satu hipotesis adalah bahwa respons inflamasi yang parah dan kerusakan endotel yang disebabkan oleh COVID-19 dalam kombinasi dengan komorbiditas yang mendasarinya dapat mempengaruhi pasien ke keadaan hiperkoagulasi. Sebagai catatan, obat antivirus tertentu dan terapi investigasi yang diberikan kepada pasien ini dapat meningkatkan kejadian trombosis atau perdarahan melalui interaksi obat-obat dengan agen antiplatelet dan antikoagulan (Sander et al., 2020).

Sebuah studi retrospektif di New York menunjukkan bahwa antikoagulasi sistemik dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang berkepanjangan pada pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19. Di antara 2.773 pasien, 786 (28%) menerima antikoagulasi sistemik. Waktu kelangsungan hidup rata-rata pasien yang diobati dengan antikoagulan lebih lama daripada mereka yang tidak diobati (21 hari versus 14 hari), meskipun kematian secara

keseluruhan antara kedua kelompok tetap sama (22,5% berbanding 22,8%). Perbedaan waktu kelangsungan hidup rata-rata dan kematian lebih jelas di antara pasien yang membutuhkan ventilasi mekanis (masing-masing 21 hari versus 9 hari dan 29,1% berbanding 62,7%). Studi retrospektif lain di China juga menunjukkan penurunan angka kematian pada pasien dengan koagulopati terkait COVID-19 yang diobati dengan heparin profilaksis. Yang penting, temuan dari studi retrospektif ini dibatasi oleh bias seleksi potensial, adanya faktor perancu dan indikasi pengobatan antikoagulan yang tidak terdefinisi. Selain itu, agen antikoagulan yang optimal untuk mencegah kejadian tromboemboli pada pasien ini tidak diketahui (misalnya, heparin dengan berat molekul rendah, heparin tidak terfraksi, antikoagulan oral langsung atau lainnya). Percobaan acak prospektif diperlukan untuk memvalidasi efek perlindungan terapi antikoagulasi pada pasien dengan COVID-19 (Tang et al., 2020).

Penyakit Kawasaki

Anak-anak dianggap kurang rentan dibandingkan orang dewasa terhadap COVID-19, dan mayoritas anak-anak dengan COVID-19 tidak menunjukkan gejala atau hanya menunjukkan gejala ringan. Namun, COVID-19 telah dilaporkan menyebabkan gejala peradangan parah pada sebagian kecil pasien anak. Serangkaian kasus dari Inggris melaporkan sekelompok delapan anak (usia 4-14 tahun) yang belum pernah terjadi sebelumnya dengan sindrom hiperinflamasi dengan ciri-ciri penyakit Kawasaki, lima di antaranya dinyatakan positif SARS-CoV-2 atau berpotensi terpapar SARS-CoV-2 dari anggota keluarga. Presentasi klinis termasuk demam, ruam variabel, konjungtivitis, edema perifer, nyeri ekstremitas dan gejala gastrointestinal

yang parah. Temuan umum pada ekokardiografi adalah pembuluh koroner echo-bright, yang berkembang menjadi aneurisma koroner raksasa di satu pasien. Lebih lanjut, para peneliti di Bergamo, Italia, menemukan peningkatan 30 kali lipat dalam insiden penyakit mirip Kawasaki di antara anak-anak selama puncak pandemi. Pasien anak-anak ini lebih tua dan memiliki tingkat keterlibatan jantung yang lebih tinggi daripada pasien yang didiagnosis dengan penyakit Kawasaki sebelum pandemi. Bersama-sama, temuan klinis awal ini menunjukkan fenomena baru yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2 pada anak-anak yang dapat menyebabkan sindrom hiperinflamasi dengan ciri-ciri yang mirip dengan penyakit Kawasaki, termasuk kelainan arteri koroner (Verdoni et al., 2020).

Pasien Immunocompromised

Secara umum, pasien dengan kekebalan yang tertekan memiliki risiko lebih tinggi terkena penyakit menular. Efek COVID-19 pada sistem kardiovaskular pada pasien dengan gangguan kekebalan, seperti mereka yang menderita kanker atau mereka yang telah menjalani transplantasi organ, sebagian besar tidak diketahui. Penerima transplantasi jantung mungkin berisiko lebih tinggi terkena COVID-19 karena keadaan immunosupresi mereka yang dikombinasikan dengan gangguan kardiovaskular dasar mereka. COVID-19 telah dilaporkan pada dua penerima transplantasi jantung dari China, keduanya telah sembuh total. Presentasi klinis kedua pasien ini tidak berbeda dengan pasien yang tidak mengalami immunosupresi. Dalam rangkaian kasus retrospektif penerima transplantasi jantung dengan COVID-19 yang dirawat di rumah sakit di Michigan, AS, antara 21 Maret 2020 dan 22 April 2020, teridentifikasi 13 pasien,

semuanya adalah pria Afrika-Amerika. Enam pasien memerlukan masuk ke ICU dan dua pasien meninggal selama rawat inap. Sebagai catatan, presentasi klinis dan penanda laboratorium keparahan penyakit pasien ini tidak berbeda dari populasi umum, meskipun penggunaan immunosupresi untuk mempertahankan fungsi allograft. Namun, rangkaian kasus lain yang melibatkan 28 penerima transplantasi jantung dengan COVID-19 di New York melaporkan kematian yang lebih tinggi dan peningkatan insiden komplikasi parah pada individu ini dibandingkan pada populasi umum. Sebanyak 22 pasien dirawat di rumah sakit, di antaranya 7 pasien memerlukan ventilasi mekanik dan 7 pasien meninggal (case fatality rate 25%). Selain itu, 13 dari 17 pasien mengalami cedera miokard, yang dibuktikan dengan peningkatan kadar troponin T ($>0,022$ ng/ml) (Latif et al., 2020).

Temuan ini menunjukkan bahwa penerima transplantasi jantung berisiko tinggi mengalami komplikasi parah dari COVID-19. Apakah penerima transplantasi organ lebih rentan terhadap COVID-19 dan apakah perawatan immunosupresif memiliki efek berbahaya (atau protektif) pada perkembangan penyakit perlu dinilai dalam studi skala besar. Poin penting lainnya terkait transplantasi jantung adalah perlunya skrining COVID-19. Mengingat bahwa individu dengan infeksi SARS-CoV-2 mungkin tidak menunjukkan gejala, skrining rutin terhadap jaringan donor diperlukan selama pandemi. Skrining penerima sebelum transplantasi juga akan diperlukan untuk menghindari memburuknya infeksi subklinis setelah memulai immunosupresi.

Seperti halnya pasien dengan CVD, pasien dengan kanker dianggap berisiko lebih tinggi mengalami gejala COVID-19 yang parah daripada populasi umum. Risiko

tinggi dari hasil yang buruk ini mungkin disebabkan oleh penekanan kekebalan oleh kemoterapi, adanya faktor risiko kardiovaskular (seperti hipertensi dan diabetes), kardiotoxikitas pengobatan kanker dan/atau kerusakan kardiovaskular oleh COVID-19, dikombinasikan dengan kondisi awal yang terganggu. Oleh karena itu, pertimbangan utama dalam memberikan perawatan kepada pasien-pasien ini selama pandemi adalah untuk menyeimbangkan risiko infeksi SARS-CoV-2 dengan kebutuhan untuk memberikan pengobatan kanker yang tepat waktu (Gosain et al., 2020). Dokter perlu menentukan waktu pengobatan yang optimal pada pasien dengan kanker dan penyakit penyerta kardiovaskular, terutama jika mereka terinfeksi atau terpapar SARS-CoV-2. Skrining COVID-19 rutin mungkin diperlukan sebelum pengobatan kanker untuk menghindari memburuknya infeksi subklinis.

ACE2 dan manifestasi kardiovaskular

Mekanisme yang mendasari perkembangan cedera kardiovaskular terkait COVID-19 tidak diketahui. Ekspresi ACE2 dianggap sebagai salah satu faktor utama yang terlibat dalam mekanisme biologis yang mendasari infeksi spesifik jaringan. Seperti halnya SARS-CoV, infeksi SARS-CoV-2 dipicu oleh pengikatan protein S virus ke ACE2 manusia, sedangkan TMPRSS2 menginduksi protein S priming. Interaksi antara protein S dan ACE2 telah menarik banyak penelitian mengingat bahwa ACE2 diketahui memiliki peran penting baik dalam sistem kardiovaskular dan sistem kekebalan. ACE2 adalah bagian dari RAAS dan terlibat dalam perkembangan diabetes, hipertensi, dan gagal jantung. Pada tingkat jaringan, ACE2 sangat diekspresikan di paru-paru, ginjal, jantung dan pembuluh darah. Menurut

data sekuensing RNA massal dalam proyek Genotype-Tissue Expression (GTEx) V8, ekspresi ACE2 di jantung dan arteri koroner bahkan lebih tinggi daripada di paru-paru. Pada tingkat sel tunggal, ACE2 sangat diekspresikan dalam perisit hati manusia dewasa. Data sekuensing RNA sel tunggal juga mengungkapkan bahwa kardiomyosit (terutama yang di ventrikel kanan) mengekspresikan ACE2 pada tingkat yang lebih rendah daripada perisit dan baik perisit maupun kardiomyosit tidak mengekspresikan TMPRSS2. Namun, kedua jenis sel memiliki ekspresi cathepsin B dan cathepsin L yang tinggi, yang memfasilitasi priming protein S dan dapat mendorong masuknya virus ke dalam sel melalui jalur endositik (Litvinukova et al., 2020).

Oleh karena itu, SARS-CoV-2 mungkin mampu secara langsung menginfeksi beberapa jenis sel kardiovaskular, termasuk kardiomyosit, sel endotel, dan perisit. Namun, yang penting, ekspresi ACE2 itu sendiri tidak cukup untuk masuknya virus ke dalam sel, dan efisiensi replikasi dan pelepasan virus mungkin juga berperan dalam infeksi sel inang. Sampai saat ini, bukti klinis infeksi virus langsung pada kardiomyosit belum ditemukan. Mengingat miokarditis yang terkait dengan infeksi SARS-CoV-2 jarang terjadi, interaksi antara SARS CoV-2 dan ACE2 dapat mempengaruhi sistem kardiovaskular secara tidak langsung. Studi asosiasi genome akan membantu memfasilitasi identifikasi jalur baru yang terlibat dalam patogenesis SARS-CoV-2 (Kaiser, 2020).

Potensi Penurunan Regulasi ACE2 oleh SARS-CoV-2

Masuknya SARS-CoV ke dalam sel telah terbukti menurunkan regulasi ekspresi ACE2. Dalam model tikus SARS, tingkat ACE2 di jantung berkurang secara signifikan setelah infeksi SARS-CoV. Selain itu, studi terpisah

melaporkan bahwa KO Ace2 pada tikus menghasilkan penurunan kontraktilitas jantung yang signifikan. Lebih lanjut, tikus Ace2^{-/-}-Apoe^{-/-} memiliki akumulasi plak aterosklerotik yang lebih besar dan ekspresi gen yang diregulasi yang mengkode molekul adhesi dan sitokin inflamasi seperti IL-6 dan CCL2 dibandingkan dengan tikus Apoe^{-/-}. Hasil ini mendukung peran kardioprotektif dari ACE2 (Thomas et al., 2010).

Demikian pula, ACE2 memiliki efek perlindungan di paru-paru. ACE2 diekspresikan terutama dalam sel epitel alveolus tipe II pada paru-paru dewasa normal. Sel-sel ini menghasilkan protein surfaktan yang mengurangi tegangan permukaan, mencegah alveolus kolaps. Dalam model tikus ARDS, KO Ace2 memperburuk cedera paru akut, sedangkan pengobatan dengan ACE2 rekombinan menyelamatkan kerusakan paru. Oleh karena itu, seperti SARS-CoV, infeksi SARS-CoV-2 dapat mengakibatkan penurunan regulasi ACE2, yang dapat menyebabkan disfungsi jantung dan perkembangan aterosklerosis, serta memperburuk kerusakan paru-paru (Imai et al., 2005).

ACE2 sebagai target terapi. Angiotensin II, molekul efektor utama dalam RAAS, diregulasi pada banyak penyakit dan merupakan target pengobatan umum untuk berbagai gangguan kardiovaskular. ACE2 menginaktivasi angiotensin II dengan mengubah angiotensin II menjadi angiotensin (1-7). Studi mikroskop elektron kriogenik telah menunjukkan bahwa protein S dari SARS-CoV-2 dapat secara langsung mengikat ACE2 manusia dengan afinitas

yang sama atau bahkan lebih tinggi daripada pengikatan protein S SARS-CoV ke ACE2 manusia. Dalam konteks ini, sebuah penelitian telah menunjukkan bahwa pemberian ACE2 (rhACE2) manusia rekombinan eksogen dapat mencegah infeksi SARS-CoV-2 dengan bertindak sebagai umpan. Para peneliti menunjukkan bahwa rhACE2 tingkat klinis dapat mengurangi infeksi SARS-CoV-2 dalam kultur sel dan pada organoid pembuluh darah manusia yang direkayasa dan organoid ginjal. Mengingat bahwa rhACE2 telah terbukti melindungi terhadap berbagai CVDs, terapi rhACE2 mungkin merupakan pendekatan yang menjanjikan untuk mengobati pasien dengan gangguan kardiovaskular terkait COVID-19 (Monteil et al., 2020).

Tropisme jaringan luas SARS-CoV-2

Meskipun SARS-CoV-2 secara khusus menginfeksi paru-paru dan saluran pernapasan seperti virus pernapasan lainnya, COVID-19 dapat menyebabkan beragam manifestasi ekstrapulmoner termasuk CVD, stroke, kejang, kerusakan hati, disfungsi ginjal, dan gejala gastrointestinal. Induksi hiperinflamasi sistemik oleh pneumonia virus kemungkinan memiliki peran penting dalam pengembangan manifestasi COVID-19 yang bervariasi ini, tetapi banyak penelitian juga melaporkan bukti histologis infeksi virus langsung pada organ non-pernapasan seperti jantung, otak, hati dan ginjal. Dalam rangkaian kasus otopsi yang melibatkan 12 pasien COVID-19, di mana RNA SARS-CoV-2 terdeteksi oleh PCR transkripsi balik kuantitatif di paru-paru dengan konsentrasi tinggi di semua pasien, 5 pasien juga memiliki titer RNA

virus tinggi di jantung, hati atau ginjal. Demikian pula, RNA SARS-CoV-2 terdeteksi di paru-paru, jantung, otak, hati atau ginjal dalam analisis otopsi terhadap 27 pasien yang meninggal dengan COVID-19, menunjukkan organotropisme luas SARS-CoV-2. Meskipun jenis sel spesifik yang terinfeksi SARS-CoV-2 di setiap organ tidak diketahui, data awal ini mendukung kemungkinan bahwa manifestasi ekstrapulmonal dan kegagalan multiorgan yang diamati pada pasien yang meninggal dengan COVID-19 bukan hanya konsekuensi dari peradangan sistemik atau sitokin. badai, tetapi mungkin juga disebabkan oleh infeksi langsung berbagai sistem organ oleh SARS-CoV-2. Secara mekanis, tropisme jaringan luas SARS-CoV-2 mungkin merupakan akibat dari ketidakstabilan protein S SARS-CoV-2 terkait dengan keberadaan situs pembelahan furin baru, seperti yang disebutkan di atas (Puelles et al., 2020).

Penargetan Virus Sel Endotel

Data histologis awal dari rangkaian kasus tiga pasien dengan COVID-19 telah menunjukkan bahwa sel endotel mungkin menjadi target langsung infeksi SARS-CoV-2. Pada pasien dengan riwayat transplantasi ginjal yang meninggal karena kegagalan multiorgan akibat COVID-19, partikel virus dideteksi dengan mikroskop elektron dalam sel endotel ginjal. Endoteliitis yang menonjol (peradangan di dalam endotelium) dengan perekrutan sel-sel inflamasi diidentifikasi pada penilaian histologis, serta konsentrasi badan apoptosis yang sangat tinggi di berbagai organ

termasuk paru-paru, usus kecil dan jantung. Pada pasien lain yang meninggal karena kegagalan multiorgan terkait COVID-19 dan infark miokard dengan elevasi segmen ST, ditemukan endotelitis limfositik di paru-paru, jantung, hati, dan ginjal (Varga et al., 2020).

Pada pasien ketiga yang mengalami iskemia mesenterika dan menjalani reseksi usus kecil, penilaian histologis usus kecil menunjukkan endotelitis yang menonjol dari pembuluh submukosa selain konsentrasi besar badan apoptosis. Temuan dari rangkaian kasus ini menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 dapat menginfeksi sel endotel secara langsung, yang dapat menyebabkan peradangan pada endotel. Mengingat sel endotel merupakan komponen penting dari setiap organ dan memiliki ekspresi ACE2 tingkat tinggi, peradangan pada endotel yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2 mungkin mendasari beragam manifestasi klinis COVID-19 (Varga et al., 2020).

Mengingat bahwa banyak penelitian telah menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 berbagi banyak fitur biologis dengan SARS-CoV, pengetahuan tentang mekanisme patofisiologis yang mendasari SARS dapat digunakan untuk memahami proses penyakit yang terlibat dalam COVID-19. Secara mekanis, interaksi antara protein S dan ACE2 kemungkinan memiliki peran sentral dalam patogenesis penyakit, terutama pada manifestasi kardiovaskular penyakit ini, dan interaksi ini merupakan target potensial untuk pencegahan dan pengobatan COVID-19.

Beberapa rintangan perlu diatasi dalam mempelajari mekanisme yang mendasari COVID-19. Pertama, eksperimen biologi menggunakan SARS-CoV-2 hanya dapat dilakukan di laboratorium dengan peringkat biosafety level 3. Kedua, penggunaan model hewan untuk meniru proses

penyakit dikaitkan dengan banyak tantangan. Mengingat bahwa tropisme seluler atau jaringan kemungkinan menjadi faktor penting yang berkontribusi pada beragam fenotipe COVID-19, model tikus atau tikus tidak ideal untuk mempelajari tropisme inang karena mereka tidak rentan terhadap SARS-CoV-2 sebagai manusia karena perbedaan urutan asam amino ACE2. Untuk menggunakan mencit atau mencit, ACE2 manusia perlu diperkenalkan secara artifisial. Tikus transgenik yang mengekspresikan ACE2 yang terinfeksi SARS-CoV-2 telah dilaporkan menunjukkan tanda-tanda pneumonia, tetapi gejala keseluruhan yang dialami oleh tikus ini jauh lebih ringan daripada pada manusia¹. Oleh karena itu, platform alternatif mungkin melibatkan model tikus atau tikus yang diedit genom di mana Ace2 digantikan oleh ACE2 manusia, spesies hewan lain yang secara alami rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 (seperti musang, hamster, dan primata non-manusia) atau model in vitro seperti sel induk berpotensi majemuk yang diinduksi dan organoids (Bao et al., 2020).

Pandemi COVID-19 mengubah hidup kita dengan cara yang belum pernah terjadi sebelumnya. Mengingat kurangnya vaksin yang aman dan efektif atau perawatan yang terbukti untuk COVID-19, strategi utama untuk memerangi pandemi adalah jarak sosial. Kapasitas sistem perawatan kesehatan secara global telah sangat diuji (dan di beberapa negara benar-benar kewalahan), dan efek pandemi ini pada interaksi sosial, pemberian layanan kesehatan, dan ekonomi global terus meningkat. Berkurangnya aktivitas fisik karena tindakan penguncian mungkin juga berkontribusi pada kontrol yang buruk terhadap faktor risiko kardiovaskular. Pengembangan vaksin diperkirakan

akan memakan waktu 12–18 bulan. Untuk memenuhi kebutuhan mendesak akan pengobatan yang efektif dan strategi pencegahan, upaya bersama harus dilakukan oleh para peneliti secara global untuk menyelidiki dan mengintegrasikan temuan biologis dan klinis terkait dengan COVID-19 (Lurie et al., 2020).

4. Kanker

Kanker adalah penyakit pertumbuhan sel abnormal di mana saja di tubuh, dengan potensi menyebar ke bagian lain. Perawatan kanker yang paling umum digunakan bekerja dengan membunuh atau menghentikan sel kanker yang membelah dengan cepat agar tidak tumbuh dan menyebar ke bagian lain dari tubuh. Namun, pengobatan kanker tertentu menekan sel lain yang tumbuh cepat, seperti sel darah putih (leukosit), termasuk limfosit T dan B di sumsum tulang, dan dapat melemahkan sistem kekebalan. Kanker sendiri dapat mempengaruhi sistem kekebalan dengan menyebar ke sumsum tulang. Oleh karena itu, orang dengan daya tahan tubuh yang lemah memiliki risiko lebih tinggi untuk sering mengalami infeksi dan lebih mungkin terkena COVID-19. Studi menunjukkan bahwa COVID-19 meningkatkan komplikasi dan risiko kematian secara keseluruhan pada pasien kanker (Rogado et al., 2020).

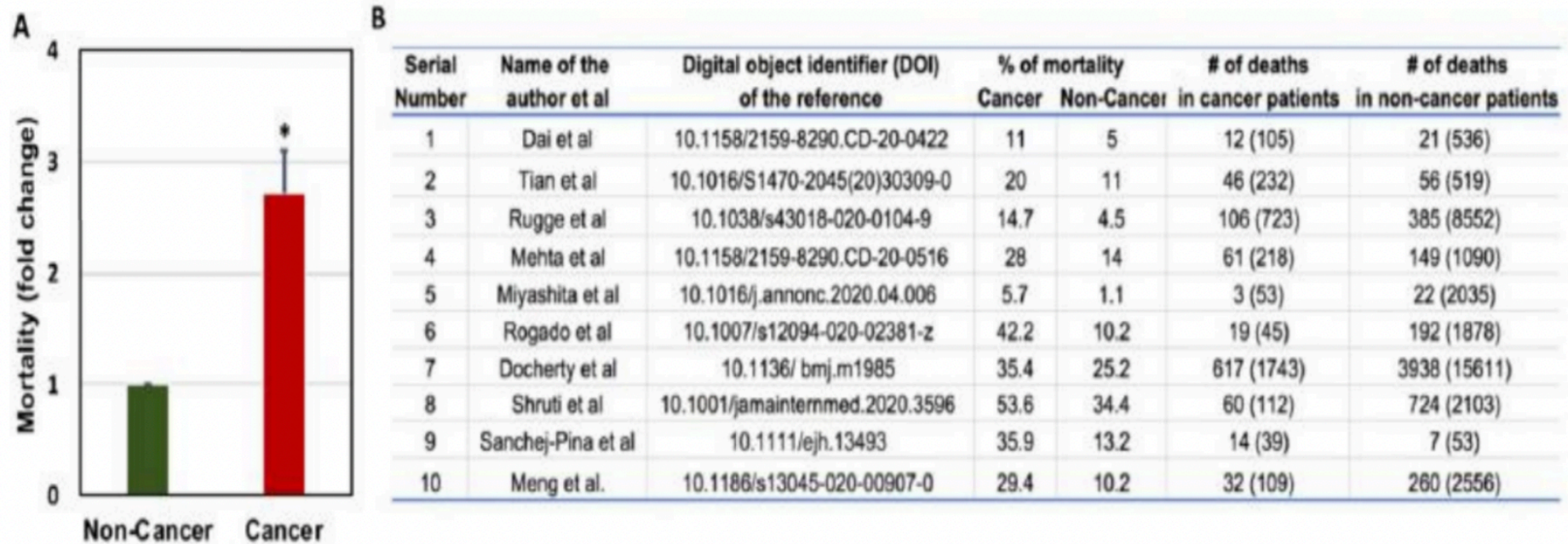
Dibandingkan dengan populasi umum, penderita kanker memiliki kerentanan 3 kali lipat terhadap kematian akibat COVID-19 karena sistem kekebalannya dapat dilemahkan oleh kanker dan pengobatannya. Penelitian ini dilakukan pada 105 pasien kanker dan 536 pasien non-kanker dengan usia yang sama dengan COVID-19. Pasien kanker memiliki angka kematian yang relatif tinggi, angka masuk ICU yang tinggi, peluang penggunaan ventilasi mekanik invasif yang

tinggi, dan berisiko tinggi mengalami gejala kritis dibandingkan pasien non-kanker akibat COVID-19. Pasien dengan kanker hematologi, termasuk leukemia, limfoma, dan mieloma, memiliki angka kematian tertinggi, diikuti oleh pasien kanker paru-paru dan kanker kerongkongan. Selain itu, pasien dengan kanker metastatik stadium IV dan COVID-19 menyebabkan risiko kematian yang tinggi secara keseluruhan, masuk ICU, perkembangan kondisi parah, dan penggunaan ventilasi mekanis. Ventilasi mekanik telah ditemukan memperburuk hasil bagi pasien karena stres yang tinggi dan tidak efisien memberikan oksigen ke paru-paru yang terganggu. Lebih lanjut, pasien yang menjalani berbagai jenis perawatan kanker menunjukkan perbedaan dalam menanggapi COVID-19. Pasien yang menerima imunoterapi atau pembedahan cenderung memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi dan kemungkinan yang lebih tinggi untuk mengembangkan gejala kritis dibandingkan dengan mereka yang menerima kemoterapi atau radioterapi (Dai et al., 2020).

Sebuah analisis nasional pasien kanker dengan Infeksi SARS-CoV-2 di Cina (18 dari 1590 kasus COVID-19) mengungkapkan bahwa pasien yang telah menjalani kemoterapi atau operasi memiliki risiko lebih tinggi mengalami kejadian klinis yang parah dibandingkan pasien yang tidak menerima perawatan ini untuk kanker. Namun, interpretasi temuan dalam penelitian ini bergantung pada ukuran kecil populasi kanker ($n = 18$), yang dapat menjadi faktor pembatas untuk kesimpulan yang solid. Selanjutnya, analisis retrospektif dari 355 pasien yang meninggal setelah infeksi SARS-CoV-2 di Italia mengungkapkan bahwa 36% menderita diabetes, 30% menderita penyakit jantung iskemik, dan 25% menderita kanker aktif, sedangkan hanya

0,8% tidak memiliki penyakit. Analisis serupa oleh Trapani et al. Pada 909 pasien yang meninggal karena COVID-19 di Italia mengungkapkan bahwa 17% adalah pasien kanker, yang mencakup penerima pengobatan kanker yang sudah sembuh dan aktif (Trapani dan Curigliano, 2020).

Analisis retrospektif terhadap 1878 pasien COVID-19 yang mengunjungi rumah sakit di Madrid mengungkapkan bahwa 2,4% adalah pasien kanker, di mana 37,7% di antaranya menderita kanker paru-paru. Setengah dari pasien kanker paru-paru dengan COVID-19 telah meninggal (52,3%) dibandingkan dengan 10,2% kematian per 1878 total pasien. Khususnya, pasien kanker paru-paru yang mati memiliki usia rata-rata 72 dibandingkan dengan usia rata-rata yang selamat dari 64,5 tahun. Zang dkk. melakukan analisis serupa di mana mereka mempelajari 28 pasien kanker yang memiliki riwayat terapi antitumor dari total 1.276 pasien COVID-19 yang dirawat di tiga rumah sakit di Wuhan, China. Mereka menemukan kanker paru-paru sebagai jenis kanker yang paling sering, diikuti oleh kanker kerongkongan dan kanker payudara. Dari semua pasien kanker, 53,6% mengalami kejadian parah (misalnya, dirawat di ICU, memerlukan ventilasi mekanis) dan 28,6% meninggal. Persentase ini sangat tinggi dibandingkan dengan populasi umum yang terinfeksi SARS-CoV-2, di mana angka rawat inap 0,16%, dengan angka tertinggi pada orang berusia 65 tahun atau lebih (0,3%). Di Cina, hanya 4,7% kasus yang memerlukan perawatan kritis dan 2,3% kasus berakibat fatal. Jumlah kematian pasien kanker dengan COVID-19 jika dibandingkan dengan pasien non-kanker digambarkan pada Gambar 6. Faktor risiko yang terkait dengan keparahan COVID-19 pada pasien kanker disajikan lebih lanjut pada Gambar 7 (Park et al., 2013).



Gambar 6.8 Perbandingan Kematian Terkait COVID-19 pada Pasien Non-kanker dan Kanker (Mehta *et al.*, 2020).

Penyakit COVID-19 yang parah dan kematian pada pasien kanker secara signifikan terkait dengan usia, tingkat keparahan penyakit, beberapa penyakit penyerta, dan kebiasaan seperti status merokok. Sebuah studi yang dilakukan oleh Mehta et al. pada 218 pasien kanker dengan infeksi SARS-CoV-2 mengungkapkan bahwa usia yang lebih tua secara signifikan terkait dengan peningkatan kematian karena COVID-19 (Mehta et al., 2020).

Pasien dengan penyakit parah, termasuk mereka yang membutuhkan dukungan ventilator atau perawatan ICU, memiliki angka kematian yang tinggi. Kelompok tersebut tidak menemukan signifikansi statistik antara penyakit metastasis lanjut dan kematian akibat COVID-19. Selain itu, pasien yang menjalani kemoterapi atau terapi radiasi tidak menunjukkan perbedaan signifikan dalam kematian terkait COVID dibandingkan pasien yang saat ini tidak dalam perawatan. Penyakit penyerta, termasuk penyakit jantung (hipertensi, penyakit arteri koroner [CAD], gagal jantung kongestif [CHF]), dan penyakit paru-paru kronis meningkatkan risiko kematian terkait COVID-19 pada pasien kanker. Selain itu, ketika membandingkan pasien kanker hidup dan mati karena COVID-19 mengungkapkan bahwa infeksi pasca-SARS-CoV-2, pasien yang akhirnya meninggal memiliki hemoglobin yang lebih rendah, jumlah WBC dan neutrofil yang lebih tinggi, dan penanda inflamasi yang meningkat, termasuk D-Dimer, laktat, dan laktat dehidrogenase. Lebih lanjut, dibandingkan dengan semua kasus COVID-19 atau pasien COVID-19 non-kanker usia dan jenis kelamin yang cocok, pasien kanker meninggal pada

tingkat yang jauh lebih tinggi di semua kelompok umur, sekali lagi menunjukkan bahwa COVID-19 mempengaruhi pasien kanker jauh lebih buruk daripada pasien kanker populasi yang sehat (Mehta et al., 2020).

Pada pasien kanker paru, keparahan COVID-19 dikaitkan dengan usia, riwayat merokok, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), hipertensi, dan CHF. Mereka yang telah mengurangi kebiasaan merokok mereka dan tidak didiagnosis dengan COPD atau CHF memiliki peluang lebih besar untuk sembuh. Selain itu, peningkatan kadar kreatinin dikaitkan dengan peningkatan keparahan (ICU, intubasi, atau kematian) pada pasien kanker. Namun, pasien yang baru saja menerima kemoterapi atau pengobatan dengan inhibitor tirosin kinase tidak menunjukkan perbedaan tingkat keparahan (rawat inap, ICU, intubasi, atau kematian) dibandingkan dengan pasien kanker paru-paru lainnya (Luo et al., 2020).

Pada pasien dengan keganasan toraks (termasuk kanker paru-paru non-sel kecil [NSCLC], kanker paru-paru sel kecil, mesothelioma, tumor epitel timus, dan neoplasma neuroendokrin paru lainnya), usia (> 65 tahun), status merokok, menerima pengobatan dengan kemoterapi saja, dan adanya komorbiditas dikaitkan dengan peningkatan risiko kematian akibat COVID-19. Faktor risiko yang terkait dengan kelangsungan hidup terburuk secara keseluruhan pada pasien dengan keganasan hematologis dan COVID-19 (n=536) lebih tua usia, status penyakit progresif, diagnosis leukemia myeloid akut, limfoma non-Hodgkin indolen,

limfoma non-Hodgkin agresif atau neoplasma sel plasma, dan COVID-19 yang parah atau kritis. Selain itu, pasien berada pada risiko kematian yang lebih tinggi terlepas dari apakah mereka memiliki penyakit baru-baru ini atau sedang menjalani terapi tertentu, atau keduanya. Angka kematian pada pasien dengan keganasan hematologis dan COVID-19 lebih tinggi dibandingkan dengan populasi umum dengan COVID-19 dan pasien dengan keganasan hematologis tanpa COVID-19 (Garassino et al., 2020).

Hasil serupa dilaporkan oleh Sanchez-Pina et al., di mana pasien COVID-19 dengan keganasan hematologi (n=39) memiliki angka kematian yang jauh lebih tinggi dibandingkan dengan pasien non-kanker. Faktor risiko yang berhubungan dengan kematian adalah usia (>70 tahun) dan konsentrasi protein reaktif C (>10 mg/dl). Pengobatan kemoterapi aktif dan viral load saat diagnosis bukanlah prediktor hasil terburuk pada pasien ini (Rugge, 2020).

Selanjutnya, pada pasien kanker payudara, usia (>70 tahun) dan hipertensi secara signifikan terkait dengan keparahan COVID-19, termasuk masuk ICU atau kematian. Dalam sebuah studi kohort terhadap 1035 pasien kanker (usia rata-rata 66 tahun) dengan COVID-19, keganasan yang paling umum ditemukan adalah kanker payudara dan prostat. Tiga belas persen pasien meninggal dalam waktu empat minggu setelah diagnosis COVID-19. Beberapa variabel prognostik dikaitkan dengan kematian terkait COVID-19 pada pasien kanker ini. Usia (kematian meningkat seiring bertambahnya usia), jenis kelamin laki-laki (lebih banyak laki-laki meninggal atau dirawat di ICU

daripada perempuan), status merokok (lebih banyak perokok atau mantan perokok yang meninggal), jumlah penyakit penyerta (jumlah penyakit penyerta yang lebih besar terkait dengan lebih banyak kematian), jenis keganasan (lebih banyak pasien tumor padat yang meninggal dibandingkan dengan keganasan hematologi), dan status kanker. Namun, ras, etnis, obesitas, jenis, atau keganasan atau pengobatan kanker tidak terkait dengan kematian (Kuderer et al., 2020).

Singkatnya, pasien kanker lebih rentan terhadap penyakit terkait COVID-19 dan berbagai faktor risiko dikaitkan dengan tingkat keparahan penyakit [60]. Selain itu, tampaknya pengobatan kanker tidak terkait dengan tingkat keparahan COVID-19, yang dapat membantu kesejahteraan pasien kanker selama pandemi ini.

Inflamasi dan Kekebalan pada Pasien Kanker COVID-19

SARS-CoV-2 telah ditularkan hampir di mana-mana di dunia dan jumlah total kasus COVID-19 terus meningkat. Jumlah kasus dan kematian di antara orang tua (>65 tahun) lebih tinggi, dan 8 dari 10 orang yang meninggal karena COVID-19 di AS berusia 65 tahun atau lebih (Xu et al., 2020). Sistem kekebalan yang lebih lemah dan adanya beberapa penyakit penyerta pada pasien usia lanjut meningkatkan risiko penyakit parah akibat COVID-19. Usia lanjut merupakan faktor risiko penting yang terkait dengan banyak jenis kanker dan 25% kasus kanker baru yang didiagnosis terjadi pada orang berusia 65 hingga 74 tahun. 24% dan

19,6% lainnya berada pada kelompok usia 55-64 dan 75-84, masing-masing. Ini berarti bahwa kanker adalah penyakit yang berkaitan dengan usia dalam banyak kasus, dan risiko terkena kanker meningkat seiring bertambahnya usia. COVID-19 secara negatif mempengaruhi pasien kanker yang rentan ke tingkat yang lebih besar dibandingkan dengan populasi lainnya karena usia mereka dan sistem kekebalan yang ditekan karena terapi sitotoksik atau oleh kanker itu sendiri (Spitz et al., 2002).

Rute utama infeksi SARS-CoV-2 adalah melalui tetesan pernapasan. Reseptor ACE2 yang ada pada epitel pernapasan manusia memfasilitasi masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel inang. Masuknya SARS-CoV-2 ke epitel pernapasan menyebabkan replikasi virus dan multiplisitas infeksi. Meskipun ekspresi keseluruhan reseptor ACE2 rendah di epitel pernapasan, itu diekspresikan oleh beberapa jenis sel epitel di saluran napas dan sel epitel alveolar tipe II, bek utama melawan patogen asing di paru-paru [96]. Khususnya, sel epitel hidung menunjukkan ekspresi ACE2 tertinggi reseptor di antara semua sel dalam sistem pernapasan. Infeksi SARS-CoV-2 menyebabkan respons inflamasi agresif yang sebenarnya merupakan reaksi sistem kekebalan. Peradangan kantung udara di jaringan paru-paru menyebabkan pneumonia, yang menyebabkan sesak napas, batuk, kelelahan, dan demam. Patologi paru dari dua pasien kanker paru-paru (usia 84 dan 73) yang baru-baru ini menjalani lobektomi paru-paru dan memiliki infeksi SARS-CoV-2 menunjukkan edema, kongesti vaskular, dan kluster fibrin fokal bercampur dengan sel inflamasi mononuklear

dan sel raksasa berinti banyak di kantung udara (Tian et al., 2020).

Dibandingkan dengan pasien tanpa kanker (n=519), pasien dengan kanker (n=232) lebih mungkin mengalami dispnea (kesulitan bernapas, n=63[27%] vs n=89 [17%], kanker vs non- kanker, p=0,0022) dan ekspektorasi (mengeluarkan dahak atau lendir, n=52[22%] vs n=83[16%], kanker vs non-kanker, p=0,044), tetapi lebih kecil kemungkinannya mengalami sakit tenggorokan dan coryza (radang selaput lendir di hidung) akibat COVID-19 (Tian et al., 2020).

Gejala umum lainnya, termasuk demam, batuk kering, dan kelelahan, tidak berbeda secara signifikan pada pasien kanker vs non-kanker. Selain itu, pemindaian computed tomography (CT) pasien kanker menunjukkan opasitas ground-glass (148 dari 195 [76%] vs 183 dari 301 [61%], kanker vs non-kanker, p=0,0007) dan bayangan tidak merata (126 dari 195 [65%] vs 152 dari 301 [50%], kanker vs non-kanker, p=0,0027) lebih sering dibandingkan dengan pasien non-kanker. Tingkat sitokin proinflamasi, termasuk TNF- α (n=89 vs n=336, 8,7 vs 6,9 pg/ml, p=0,004, pasien kanker vs non-kanker), IL-6 (n=138 vs n= 350, 12,8 vs 4,9 pg/ml, p<0,0001, kanker vs non-kanker), dan IL-2R (n=79 vs n=340, 615 vs 535 U/ml, p=0,012, kanker vs non-kanker) , dan biomarker terkait infeksi, seperti prokalsitonin (n=161 vs n=251, 0,3 vs 0,1 ng/ml, p=0,0041) dan protein C-reaktif (n=91 vs n=246, 46,4 vs 40,7 mg/L, p=0,047), lebih tinggi pada pasien kanker. Selain itu, pasien kanker mengalami

penurunan limfosit yang signifikan, termasuk sel CD4+T (n=37 vs n=82, 370 vs 625,5 hitungan/ μ l, $p < 0,0001$, kanker vs non-kanker) dan sel CD8+T (n= 43 vs n=82, 206 vs 305,0 hitungan/ μ l, $p < 0,0081$, kanker vs non-kanker). Ini masuk akal karena sel tumor menginduksi disfungsi sistem kekebalan yang ditandai dengan gangguan sitotoksitas yang dimediasi sel T dan pengurangan proliferasi sel T. Ini bisa menjadi faktor risiko yang terkait dengan pasien kanker yang membuat mereka lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 (Tian et al., 2020).

Sebuah studi oleh Diao et al. menunjukkan bahwa jumlah sel T berkurang secara signifikan dan kelelahan secara fungsional pada pasien COVID-19. Jumlah sel T CD8+ dan CD4+ berkorelasi negatif dengan kelangsungan hidup pasien COVID-19. Selain itu, persentase sel T CD8+ dan CD4+ yang lebih tinggi menunjukkan peningkatan regulasi protein kematian sel terprogram 1 (PD-1) dan imunoglobulin sel T dan domain musin yang mengandung-3 (Tim-3). Beberapa sel kanker memiliki sejumlah besar PD-L1, protein transmembran yang bertindak sebagai ligan untuk PD-1. Pengikatan PD-L1 ke PD-1 mengaktifkan sinyal hilir reseptor PD-1 di sel T yang menghambat proliferasi dan aktivitas sitotoksiknya. Oleh karena itu, ekspresi PD-L1 yang tinggi pada pasien kanker dapat membuat mereka lebih rentan terhadap patogen asing seperti SARS-COV-2. Lebih lanjut, pasien kanker lebih cenderung mengalami kerusakan organ multipel dibandingkan pasien non-kanker setelah infeksi SARS-CoV-2 (Tian et al., 2020).

Pasien kanker menunjukkan kadar alanin transaminase, laktat dehidrogenase, dan rasio albumin/globulin yang lebih tinggi secara signifikan. Pada pasien hemato-onkologi, peningkatan kadar protein C-reaktif dan hipoksia merupakan prediksi hasil yang buruk pada pasien COVID-19, sedangkan konsentrasi hemoglobin, jumlah trombosit, dan rasio neutrofil/limfosit tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan tingkat keparahan penyakit. Analisis kecemasan terkait COVID-19 pada pasien kanker payudara menunjukkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 dapat memengaruhi proses pengambilan keputusan pasien (Tian et al., 2020).

Vanni dkk. menganalisis konflik keputusan untuk pasien kanker payudara non-metastasis membuat pilihan tentang prosedur dan operasi. Kelompok ini membagi pasien yang diduga lesi payudara (n=82) atau kanker payudara (n=78) menjadi dua kelompok: satu yang mengunjungi rumah sakit sebelum era COVID-19 (pra-COVID, n=43 dan 41 untuk dugaan lesi payudara dan kanker payudara, masing-masing) dan yang lainnya setelah COVID-19 (pasca-COVID, n=39 dan 37 untuk dugaan lesi payudara dan kanker payudara, masing-masing). Penolakan prosedur dan tingkat penolakan bedah di antara pasien kanker pasca-COVID secara signifikan lebih tinggi daripada pra-COVID, menunjukkan bahwa ketakutan dan kecemasan infeksi SARS-CoV-2 dapat berdampak pada keputusan pasien kanker pada penolakan pengobatan (Vanni et al., 2020).

Perawatan Pasien Kanker Selama Pandemi COVID-19

Orang dengan kanker yang sedang dirawat memiliki risiko lebih tinggi mengalami gejala COVID-19 parah yang dapat menyebabkan kematian. Pasien kanker sering memerlukan kunjungan klinik untuk perawatan medis lanjutan, yang dapat meningkatkan risiko infeksi yang didapat di rumah sakit selama era COVID-19, membuat pasien dengan gangguan kekebalan ini lebih rentan terhadap infeksi.

Rekomendasi Dasar: Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC) di AS merekomendasikan beberapa pedoman untuk pasien kanker, yang mereka anggap sebagai populasi berisiko tinggi, dan pengasuh mereka untuk melindungi mereka dari COVID-19. Anjuran dasarnya sama dengan apa yang mereka sarankan kepada masyarakat umum, yang meliputi waspada terhadap demam (38°C atau lebih tinggi), mengetahui tanda dan gejala infeksi, sering membersihkan tangan, menghindari menyentuh wajah, menggunakan penutup wajah, menghindari orang sebanyak mungkin, dan menjaga jarak setidaknya 6 kaki (2 m). Pasien kanker disarankan untuk mendapatkan obat tambahan yang diperlukan jika mereka harus tinggal di rumah untuk waktu yang lama dan untuk menghubungi kantor dokter mereka beberapa hari sebelum janji mereka untuk memastikan ketersediaan dokter. Selanjutnya, pasien kanker disarankan untuk meminimalkan kunjungan ke rumah sakit untuk mencegah mereka dari infeksi yang tidak perlu dan diminta untuk mempertimbangkan menunda

perawatan jika kanker mereka merespons pengobatan dengan baik (Kumar, 2020).

Para pasien perlu menghubungi tim perawatan kanker mereka untuk saran dan rekomendasi terkait pengelolaan penyakit ini selama pandemi. Dokter disarankan untuk mendiskusikan manfaat dan risiko terapi kanker saat ini dengan pasiennya selama pandemi COVID-19. Seperti dibahas di atas, penelitian menunjukkan bahwa pasien kanker yang menjalani pengobatan kanker dan dites positif COVID-19 memiliki hasil yang lebih parah dibandingkan dengan pasien yang tidak diobati. Pasien yang menjalani jenis pengobatan kanker yang berbeda menunjukkan hasil yang berbeda terkait dengan tingkat keparahan COVID-19. Penting bagi pasien atau pengasuhnya untuk mengetahui faktor risiko yang terkait dengan tingkat keparahan COVID-19. Dokter harus tetap mengikuti perkembangan penelitian COVID-19 untuk membuat keputusan yang lebih baik terkait rekomendasi pengobatan dan perawatan kesehatan pasien. Komunikasi yang efektif di antara profesional kesehatan, pasien, dan pengasuh mereka adalah kunci untuk mendesain ulang perawatan kesehatan dan menimbang manfaat perawatan terhadap 'biaya kontak sosial' selama pandemi ini (Rubinstein et al., 2020).

Tantangan pengobatan: Karena sifat COVID-19 yang sangat menular, penyebarannya di masyarakat umum sangat cepat. Hal ini membuat rumah sakit kewalahan dan membebani petugas kesehatan (Matsuo et al., 2020).

Sangat mungkin bahwa pasien kanker yang baru didiagnosis dan yang sudah ada mungkin tidak mendapatkan perawatan tepat waktu. Selain itu, tekanan mental tentang mendapatkan infeksi selama wabah penyakit menular ini dapat secara drastis mempengaruhi keputusan pasien kanker untuk pergi ke rumah sakit untuk kunjungan tindak lanjut dan pengobatan. Risiko tidak mendapatkan pengobatan tepat waktu, tekanan dan tekanan psikologis terkait kanker, ketidakpastian, dan isolasi sosial tanpa mengetahui kapan pandemi akan berakhir dapat berdampak negatif pada kesehatan mental dan fisik pasien kanker. Pada saat yang sama, para dokter kanker dan staf medis memiliki tugas berat untuk menyeimbangkan risiko masuknya pasien kanker ke rumah sakit dengan kemungkinan populasi rentan ini terkena COVID-19. Kekurangan staf medis dan kekurangan sumber daya karena meningkatnya kebutuhan mereka akan perawatan COVID-19 semakin menambah tantangan yang dihadapi para profesional perawatan kanker sejauh ini selama pandemi. Oleh karena itu, banyak lembaga perawatan kesehatan telah mengubah pedoman pengobatan pada perawatan kanker (Richards et al., 2020).

Strategi standar yang direkomendasikan adalah pendekatan prioritas, di mana risiko masuk rumah sakit dan manfaat intervensi terapeutik dianalisis dan diseimbangkan. Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi analisis risiko/manfaat termasuk kesehatan pasien, status kanker, tingkat keparahan, faktor risiko yang terkait dengan penyakit COVID-19 yang parah, dan preferensi pasien. Selain itu, beberapa jenis pengobatan kanker sangat

imunosupresif. Oleh karena itu, keputusan mengenai penundaan atau inisiasi terapi perlu dievaluasi secara hati-hati. Sesuai pedoman American Society of Clinical Oncology (ASCO), ketika memutuskan untuk menjadwalkan ulang atau memodifikasi terapi kanker sistemik, seseorang harus mempertimbangkan penilaian risiko/manfaat individual yang mencakup tujuan keseluruhan pengobatan, risiko perkembangan kanker, toleransi pasien terhadap pengobatan, dan kondisi medis umum pasien (Verma et al., 2016).

Selain itu, perlu direkomendasikan untuk meningkatkan penggunaan telemedicine dalam perawatan kanker. Telemedicine menyiratkan penggunaan berbagai sarana komunikasi untuk mendukung perawatan klinis. Misalnya, pasien kanker dan ahli onkologi dapat berbagi dan mendiskusikan data terkait pasien melalui ponsel atau jaringan komputer menggunakan internet. Dengan menggunakan telemedicine, seorang ahli onkologi dapat membimbing atau memberikan nasihat medis kepada penderita kanker di rumah, meminimalkan kunjungan mereka ke rumah sakit selama pandemi ini. Ini dapat meningkatkan akses dan perawatan, mengurangi biaya, dan melindungi penyintas kanker dari infeksi yang tidak perlu. Selain itu, pertemuan dewan manajemen tumor multidisiplin, yang mencakup dokter di berbagai spesialis, harus menjadi badan utama dalam membuat keputusan terkait pengobatan di era COVID-19 (Lesslie, 2017).

5. Obesitas

Ketertarikan pada interaksi antara obesitas dan infeksi telah dipicu oleh pandemi H1N1 pada 2009. Data yang dipublikasikan menunjukkan bahwa individu yang obesitas lebih rentan terhadap infeksi virus pernapasan, ke tingkat keparahan penyakit yang lebih besar dan titik akhir yang merugikan setelah infeksi termasuk tingkat rawat inap yang lebih tinggi, masuk ke ICU, dan kematian. Dalam epidemi Covid-19 ini, tingkat obesitas dan obesitas parah yang lebih tinggi di antara pasien Covid-19, dibandingkan dengan kontrol non-Covid-19 historis, juga telah dilaporkan. Dalam rangkaian kasus termasuk 5700 pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 di kota New York, ditemukan prevalensi obesitas yang lebih tinggi (41,7%) dibandingkan dengan diabetes (33,8%), menunjukkan obesitas sebagai faktor risiko yang kurang dihargai untuk COVID-19. Risiko yang terkait dengan obesitas mungkin sangat relevan di AS karena prevalensi obesitas sekitar 40%, dibandingkan dengan prevalensi 6,2% di Cina, 20% di Italia, dan 24% di Spanyol (Diaz et al., 2009).

Laporan dari Amerika Serikat juga menunjukkan bahwa, di antara pasien Covid-19 yang lebih muda dari 60 tahun, mereka dengan BMI 30-35 kg/m² dan di atas 35 kg/m² masing-masing 1,8 dan 3,6 kali lebih mungkin dirawat di ICU, dibandingkan untuk mereka dengan BMI <30 kg/m². Pada baris yang sama, laporan NHS Intensive Care National Audit & Research Center (ICNARC) menyatakan bahwa, 38% pasien yang dirawat di ICU terkait

dengan COVID-19 mengalami obesitas di Inggris. Studi retrospektif yang dilakukan di Prancis menunjukkan bahwa 76% pasien yang dirawat di ICU karena COVID-19 setidaknya kelebihan berat badan. Penelitian dari China juga menunjukkan bahwa adanya obesitas meningkatkan risiko COVID-19 yang parah sekitar tiga kali lipat dengan konsekuensi tinggal di rumah sakit yang lebih lama (Gao et al., 2020).

Disfungsi Imun pada Obesitas

Obesitas adalah keadaan inflamasi yang terkait dengan aktivasi kronis sistem kekebalan, yang secara negatif mempengaruhi fungsi kekebalan dan mekanisme pertahanan pejamu, mengakibatkan tingginya tingkat komplikasi infeksi dan kegagalan vaksin. Selain itu, fisiologi paru yang berubah, peningkatan reseptor untuk invasi virus, peningkatan keragaman dan titer virus, dan pelepasan virus yang berkepanjangan, bersama-sama membuat infeksi SARSCoV-2 pada obesitas menjadi rumit (Talbot et al., 2012).

Keadaan Inflamasi Kronis pada Obesitas

Peradangan kronis adalah ciri umum obesitas terutama akibat stres jaringan metabolik yang disebabkan oleh penambahan berat badan dan disfungsi AT. Pada obesitas, adiposit hipertrofik lebih rentan untuk mengaktifkan retikulum endoplasma dan respons stres mitokondria, yang mendorong aktivasi keadaan proinflamasi kronis dalam AT. Stres dan peradangan yang terus-menerus dalam AT

selanjutnya menyebabkan apoptosis adiposit dan pelepasan mediator kemotaktik, yang menyebabkan infiltrasi leukosit inflamasi dan peningkatan sekresi sitokin pro-inflamasi, yang selanjutnya melanggengkan keadaan disfungsi yang diinduksi hipertrofi. Selain itu, AT juga mengeluarkan beberapa sitokin proinflamasi, kemokin dan adipokin yang dilepaskan ke dalam sirkulasi, berkontribusi pada inflamasi kronis tingkat rendah sistemik (Frasca et al., 2017).

Selain itu, virus juga dapat mengekspresikan tropisme untuk jaringan dan tipe sel yang berbeda termasuk AT dan adiposit. Mempertimbangkan fakta bahwa SARS-CoV-2 menggunakan mekanisme masuk seluler yang bergantung pada ACE2, yang juga diekspresikan oleh lemak termasuk reservoir ektopik, SARSCoV-2 mungkin juga memiliki tropisme untuk AT, yang selanjutnya berkontribusi pada intrapulmoner dan peradangan sistemik. Selanjutnya, sel-sel imun yang direkrut oleh inflamasi berdiferensiasi menjadi subset inflamasi dan mengeluarkan molekul pro-inflamasi tambahan, berkontribusi pada pemeliharaan keadaan inflamasi kronis lokal dan sistemik. Peradangan kronis terkait obesitas dapat menghambat aktivasi dan migrasi makrofag, mengganggu pembentukan antibodi penetralisir dan sel T memori, dan menurunkan aktivasi sel efektor sistem imun, yang menekan fungsi imun dan pertahanan host. Mengingat hal ini, peradangan kronis lokal dan sistemik pada obesitas berkontribusi pada disfungsi kekebalan tubuh, yang meningkatkan risiko COVID-19 (Michalakis, 2020).

Aktivasi Sistem Komplemen yang Berlebihan

Dengan pengamatan fungsi pernapasan yang lebih baik dan penurunan sekresi IL-6 pada model defisiensi komplemen, para ahli telah menganggap sistem komplemen sebagai mediator pejamu yang penting dari penyakit yang diinduksi SARSCoV. Menariknya, kelebihan lemak telah ditunjukkan terkait dengan hiperaktivasi sistem komplemen, yang berpotensi mampu menginduksi gejala sisa inflamasi yang akhirnya mengembangkan kondisi yang digambarkan sebagai "badai sitokin". Selain itu, eculizumab, antibodi dengan aktivitas modulasi sistem komplemen, sekarang sedang dipelajari dalam uji klinis untuk menilai pengaruhnya terhadap hasil buruk yang terkait dengan COVID-19 (Karkhaneh et al., 2017).

Memengaruhi Mekanisme dan Fisiologi Paru pada Obesitas

Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa obesitas dapat mengakibatkan perubahan mekanika dan fisiologi paru, termasuk perubahan distribusi topografi ventilasi, pengurangan volume paru, penurunan kepatuhan, ventilasi abnormal dan distribusi perfusi, dan inefisiensi otot pernapasan. Khususnya, individu obesitas mengalokasikan persentase konsumsi oksigen tubuh total yang tidak proporsional untuk pekerjaan pernapasan, menghasilkan penurunan kapasitas residu fungsional dan volume ekspirasi. Perubahan ini selanjutnya dapat menyebabkan atau memperburuk asma atau gejala seperti asma seperti dispnea dan mengi. Kelainan ventilasi-perfusi selanjutnya menurunkan cadangan ventilasi, membuat obesitas lebih

rentan terhadap kegagalan pernapasan. Selanjutnya, obesitas terbukti kuat dan independen terkait dengan prevalensi emboli paru yang lebih tinggi. Oleh karena itu, adanya peningkatan resistensi jalan napas, gangguan pertukaran gas, peradangan kronis pada saluran pernapasan, dan peningkatan risiko emboli paru akibat obesitas dapat mempengaruhi hasil cedera paru. Hal ini dapat meningkatkan risiko gagal napas akut atau bahkan kegagalan beberapa organ setelah COVID-19 (Flegal et al., 2005).

Ekspresi ACE2 yang Tinggi Pada Obesitas

ACE2 disekresikan oleh adiposit matang dan disajikan dalam ATs putih dan coklat. Pada individu obesitas, ukuran adiposit meningkat dan AT putih menjadi hipertrofi karena infiltrasi makrofag dengan peningkatan sekresi sitokin proinflamasi. Meskipun penelitian saat ini menunjukkan bahwa kadar ACE2 yang diekspresikan oleh adiposit dan sel progenitor adiposa serupa antara subjek non-obesitas dan obesitas, subjek obesitas memiliki lebih banyak adiposa sehingga meningkatkan jumlah sel pengekspres ACE2, sehingga meningkatkan jumlah total dari ACE2^{67,69}. Pinheiro et al lebih lanjut menunjukkan bahwa, peradangan terkait obesitas pada ATs menyebabkan peningkatan regulasi RAS, yang dapat berkontribusi pada pembentukan gangguan metabolisme dan peningkatan kerentanan terhadap infeksi. Sebaliknya, pembatasan makanan ringan hingga sedang dikaitkan dengan penurunan regulasi komponen RAS utama. Seperti yang telah dicatat, SARS-CoV-2 menggunakan ACE2 sebagai reseptor sel inang fungsionalnya untuk menyerang inang⁶². Dilihat dari sudut ini, dapat diasumsikan bahwa ekspresi berlebih dari ACE2 yang diinduksi oleh obesitas, sebagai reseptor fungsional

untuk invasi SARS-CoV-2, dapat memainkan peran kunci dalam peningkatan kerentanan terhadap Covid-19, dan peningkatan risiko untuk berkembang menjadi akut. gagal napas atau bahkan kegagalan multi organ (Pinheiro et al., 2017).

Terkait penanganan penderita obesitas di bawah infeksi COVID-19, ada beberapa hal yang perlu diperhatikan. Pertama, kemanjuran antivirus dan vaksin dapat dikurangi pada pasien obesitas, yang tidak hanya diakibatkan oleh peradangan kronis yang disebabkan oleh obesitas, tetapi juga perubahan siklus hidup virus dan peningkatan virus (Honce dan Schultz, 2019). Keragaman melengkapi respon imun yang sudah melemah. Apakah dosis antivirus atau vaksin harus disesuaikan pada pasien obesitas adalah pertanyaan yang patut dipikirkan. Khususnya, studi farmakokinetik oseltamivir menunjukkan bahwa subyek obesitas membersihkan obat lebih cepat daripada subyek non-obesitas, tetapi peningkatan tingkat pembersihan ini tidak jelas dengan dampak biologis yang berpotensi tidak signifikan. Hal ini menunjukkan bahwa penyesuaian dosis untuk pasien obesitas mungkin tidak diperlukan dari perspektif farmakokinetik, tetapi pertanyaannya tetap mengenai apakah dosis tersebut tepat untuk mengontrol replikasi virus (Pai dan Lodise, 2011).

Kedua, berdasarkan kecenderungan pelepasan dan penyebaran virus yang berkepanjangan pada subjek obesitas, apakah karantina harus diperpanjang pada subjek obesitas relatif terhadap subjek nonobesitas harus dipertimbangkan secara serius dan komprehensif (Luzy dan Radaelli, 2020).

Ketiga, diet seimbang atau pembatasan kalori ringan, daripada diet berlebihan untuk menurunkan berat badan, tampaknya lebih penting pada pasien obesitas dengan

Covid-19 untuk kekebalan yang dipertimbangkan. Latihan fisik ringan hingga sedang dianjurkan, tidak hanya bertujuan untuk menurunkan berat badan tetapi juga untuk meningkatkan modulasi kekebalan dengan cepat (Zheng et al., 2015).

Keempat, perawatan yang berbeda untuk Covid-19 mungkin memiliki dampak yang berbeda pada obesitas. Sehubungan dengan agen antivirus, penggunaan hidrosiklorokuin telah terbukti mengurangi berat badan, meningkatkan lipotoksitas yang diinduksi obesitas dan resistensi insulin, meskipun jalur gamma reseptor yang diaktifkan proliferasi peroksisom. Di samping itu, meskipun ada penurunan berat badan total dan BMI dengan pengobatan klorokuin, para peneliti mengamati peningkatan lemak tubuh total pada pasien yang terinfeksi virus hepatitis C (Peymani et al., 2016).

Sebagai agen lini pertama dalam pengelolaan Covid-19, lopinavir/ritonavir telah terbukti menginduksi lipodistrofi dan sindrom metabolik, yang mengarah pada penurunan berat badan, tetapi meningkatkan kadar lipid dan insulin dalam plasma. Selain itu, dilaporkan bahwa remdesivir memiliki efek perlindungan terhadap penyakit hati berlemak nonalkohol (NAFLD) yang diinduksi diet tinggi lemak (HFD), dengan mengatur dislipidemia dan peradangan hepatosit (Li dan Su, 2020). Mengingat dampak yang berbeda dari berbagai perawatan pada pasien obesitas, perhatian harus diberikan pada stratifikasi oleh BMI saat mengevaluasi hasil keamanan dan kemanjuran dalam uji klinis mendatang (Berthon et al., 2014).

6. Penyakit Paru Obstruktif Kronis (PPOK)

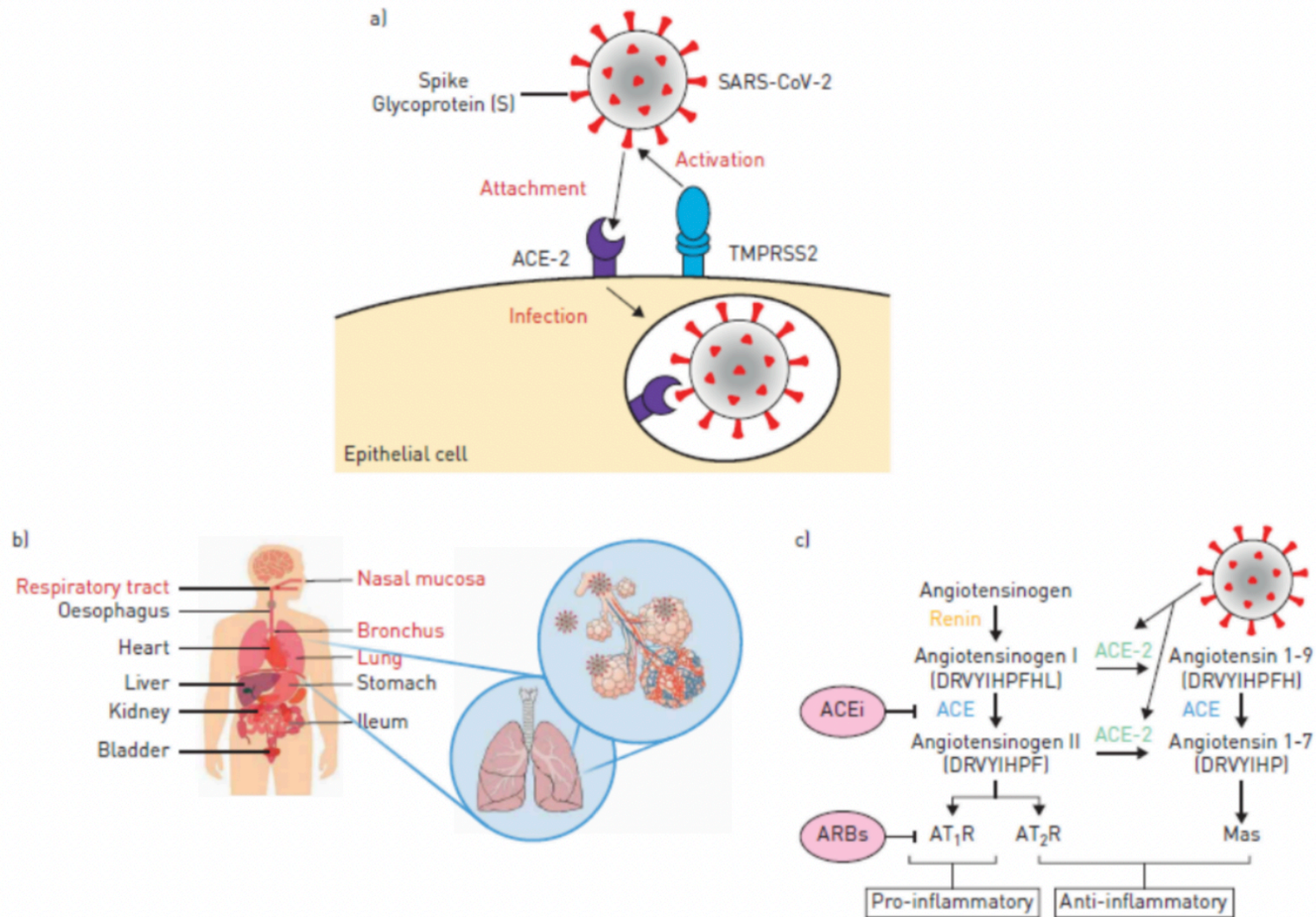
Pasien PPOK berisiko terhadap COVID-19, terutama pada PPOK yang berat dengan VEP1 prediksi kurang dari

50%, riwayat eksaserbasi dengan perawatan di rumah sakit, membutuhkan oksigen jangka panjang, gejala sesak, dan dengan komorbid lainnya (PDPI et al., 2020). Pasien PPOK pada masa pandemi COVID-19 ini disarankan untuk meminimalisasi konsultasi secara tatap muka. Bila ada konsultasi secara tatap muka, perlu dilakukan skrining terlebih dahulu melalui telepon untuk memastikan pasien tidak ada gejala COVID-19. Pasien segera berobat bila terdapat gejala atau perubahan dari gejala sehari-hari yang mengarah ke COVID-19 ke rumah sakit rujukan COVID-19 (PDPI et al., 2020). Tindakan pencegahan perlu dilakukan untuk menghindari terpajan SARS-CoV2, seperti menjaga jarak, menggunakan masker, sering mencuci tangan, tidak menyentuh muka, hidung, mulut, dan mata, dan menghindari kontak dengan orang yang mungkin telah terinfeksi COVID-19 (PDPI et al., 2020).

Pasien PPOK diminta untuk tetap menggunakan secara rutin obat inhaler atau oral yang sudah teratur digunakan. Demikian juga bagi pasien PPOK yang terinfeksi COVID-19 atau dicurigai terinfeksi COVID-19. Tidak ada bukti bahwa penggunaan kortikosteroid inhaler (ICS) atau oral untuk PPOK harus dihindari pada pasien PPOK selama masa pandemi COVID-19. Namun, penggunaan ICS untuk pasien PPOK dipertimbangkan pada pasien dengan riwayat rawat inap karena eksaserbasi PPOK, ≥ 2 eksaserbasi dalam satu tahun, eosinofil darah > 300 sel/ μ L, riwayat atau konkomitan asma sehingga bila tidak memenuhi hal tersebut, tidak dianjurkan pemberian ICS. Pada pasien PPOK yang mendapat terapi ICS dosis tinggi dipertimbangkan untuk menurunkan ke dosis standar. Pasien PPOK dengan eksaserbasi ditatalaksana sesuai dengan pedoman nasional yang sudah ada (PDPI et al., 2020).

Mengapa pasien COPD tampak menderita hasil yang lebih buruk setelah tertular COVID-19 (bahkan jika risiko tertular mereka sejak awal mungkin tidak tinggi) layak untuk beberapa spekulasi. Pertama, bukti terbaru bahwa pasien PPOK dan perokok dapat menampilkan mesin yang diperlukan untuk masuknya sel SARS-CoV-2 secara berbeda telah terungkap. Mirip dengan SARS-CoV (yang bertanggung jawab atas pandemi SARS 2002-2003), SARS-CoV-2 mengandung protein lonjakan amplop yang disiapkan oleh serin protease seluler TMPRSS2 untuk memfasilitasi fusi virus dengan angiotensin sel - mengkonversi enzim 2 (ACE-2) reseptor dan entri sel berikutnya. Kelompok baru-baru ini menunjukkan bahwa dalam tiga kohort terpisah dengan profil ekspresi gen yang tersedia dari sel epitel bronkial, ekspresi ACE-2 meningkat secara signifikan pada pasien PPOK dibandingkan dengan subjek kontrol. Merokok saat ini juga dikaitkan dengan ekspresi ACE-2 yang lebih tinggi dibandingkan dengan mantan dan tidak pernah perokok, sebuah pengamatan yang kemudian telah divalidasi oleh kelompok lain dalam kohort jaringan paru dan epitel saluran napas yang terpisah (Leung et al., 2020).

Sampel yang didukung oleh bukti tambahan yang menghubungkan ekspresi ACE-2 dengan paparan nikotin. Penting untuk dicatat, bahwa ekspresi ACE-2 saja belum terbukti memberikan peningkatan kerentanan atau peningkatan keparahan penyakit. Selain itu, ekspresi ACE-2 yang relatif rendah di epitel bronkial dibandingkan dengan epitel hidung memiliki implikasi yang tidak jelas untuk kerentanan penyakit pada pasien dengan patologi saluran udara yang sebagian besar kecil (Sungnak et al., 2020).



Gambar 6.9 Representasi Skematis (Leung JM *et al.*, 2020)

Penjelasan gambar:

Representasi skematis dari a) sindrom pernapasan akut parah coronavirus 2 (SARS-CoV-2) yang mengikat pengubah angiotensin enzim 2 (ACE-2) reseptor setelah aktivasi protein lonjakan (s) oleh transmembran serin protease 2 (TMPRSS2), yang mengarah ke endositosis dan infeksi. b) Organ manusia yang telah dilaporkan oleh ZOU et al. untuk menunjukkan ekspresi ACE2, dengan sistem pernapasan disorot dengan warna merah. c) Sistem renin-angiotensin (RAS) dan tindakan SARS-CoV-2 yang diusulkan. Pembentukan angiotensin II dari angiotensin I oleh angiotensin-converting enzyme (ACE) menginduksi vasokonstriksi pembuluh darah dan efek pro-inflamasi melalui pengikatan reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1R), sedangkan reseptor tipe 2 (AT2R) dapat mengatur secara negatif jalur ini. ACE inhibitor (ACEi) dan angiotensin II receptor blocker (ARBs) adalah antihipertensi yang sangat sukses dengan mempromosikan vasodilatasi pembuluh darah. ACE-2 menghambat aktivitas angiotensin II dengan mengubah angiotensin I menjadi angiotensin 1-9 dan angiotensin II menjadi angiotensin 1-7, yang berikatan dengan reseptor proto-onkogen (Mas) MAS1 dengan efek antiinflamasi. Setelah SARS-CoV-2 mengikat ACE-2, terjadi pergeseran keseimbangan ACE/ACE-2 menuju dominasi ACE, yang mengakibatkan peningkatan efek pro-inflamasi dan kerusakan jaringan (Zou et al., 2020).

7. Asthma

Diketahui selama hampir 18 tahun bahwa penderita asma lebih rentan terkena infeksi virus. Jika dibiarkan tidak terkontrol, infeksi virus ini dapat mengembangkan gejala yang parah. Orang dengan asma memiliki respon imun antivirus bawaan yang tertunda dan gangguan sekresi IFN-

yang membuat orang lebih rentan untuk mengalami komplikasi parah (Contoli et al, 2006). Asma, bersama dengan penyakit paru kronis lainnya, dikaitkan dengan SARS (1,4%) dan MERS (13%), yang menyebabkan gejala parah (Yin et al, 2018).

Berdasarkan riwayat, diasumsikan bahwa asma dapat menjadi salah satu faktor risiko potensial COVID-19; namun, tidak ditemukan bukti spesifik SARS-CoV-2 pada pasien asma. Analisis komparatif pasien COVID-19 kritis dan tidak kritis di Wuhan mengungkapkan tidak ada hubungan signifikan SARSCoV-2 dengan asma dan alergi yang dilaporkan sendiri lainnya, seperti alergi makanan, dermatitis atopik, dan rinitis alergi. Namun, risiko mengembangkan penyakit parah pada pasien COVID-19 dikaitkan dengan perokok asma, terutama individu geriatri (Zhao et al, 2020). Meskipun asma tidak secara langsung terkait dengan infeksi COVID-19, orang dengan komplikasi lain dan penyakit pernapasan lebih mungkin berisiko.

Penatalaksanaan Penderita Asma Selama Pandemi

Pedoman dan ahli menyarankan agar pasien asma terus menggunakan kortikosteroid inhaler mereka dan menambahkan perawatan selama pandemi. Disarankan untuk menghindari penggunaan nebulizer di rumah sakit karena risiko penularan penyakit ke penyedia layanan kesehatan dan pasien lain, dan tidak melakukan spirometri, jika tidak perlu. Penggunaan metered-dose inhaler (MDI), dan spacer dengan corong atau masker wajah yang pas disarankan daripada pengobatan nebulizer pada serangan asma (Shaker et al., 2020). Namun, aliran inspirasi yang memadai mungkin tidak tersedia pada gagal napas akut. Beberapa ahli merekomendasikan penggunaan nebulizer

dengan corong atau kanula hidung aliran tinggi untuk dipertimbangkan dalam kasus tersebut. Penempatan filter ke nebulizer telah terbukti efektif dalam menangkap tetesan aerosol yang dihembuskan. Filter mengarah untuk mengurangi transmisi aerosol ke lingkungan. Nebulizer mesh juga lebih disukai daripada nebulizer jet. Rekomendasi ini harus dipertimbangkan dalam pengobatan pasien dengan COVID-19 dan asma (Ari, 2020).

Bagi penderita asma ringan atau penderita asma terkendali, ada pendapat untuk menunda kunjungan rutin dan menginformasikan melalui telepon, email, atau SMS. Kunjungan rumah sakit dari pasien ini tidak diinginkan karena risiko penularan COVID-19. Kunjungan tatap muka pasien yang telah terkontrol dengan baik dan tanpa kunjungan darurat dalam 6-12 bulan terakhir dan yang telah menerima 1 steroid oral dalam 6 bulan terakhir dapat ditunda. Pasien-pasien ini dapat dikelola dari jarak jauh melalui layanan telehealth (Shaker et al., 2020). Pasien yang mengalami serangan dalam 3-6 bulan terakhir dan memiliki riwayat kunjungan darurat atau rawat inap harus diprioritaskan. Protokol skrining COVID-19 harus diterapkan pada pasien yang dirawat dengan asma yang memburuk atau serangan akut, dan risiko infeksi SARS-CoV-2 serta perlunya pengujian harus dipertanyakan. SARS-CoV-2 adalah virus yang sangat menular, dan petugas kesehatan harus mematuhi langkah-langkah perlindungan dan isolasi (Shaker et al., 2020).

8. HIV

Dalam kohort retrospektif ODHA dan orang tanpa HIV yang dirawat di rumah sakit karena COVID-19 di New York, hasilnya serupa. Faktor yang cocok termasuk beberapa pembaur dari efek HIV, seperti tanggal masuk, usia, jenis

kelamin, dan riwayat tembakau, tetapi juga termasuk variabel yang mungkin dianggap sebagai mediator, seperti indeks massa tubuh dan riwayat penyakit ginjal kronis, hipertensi, asma, penyakit paru obstruktif kronik, dan gagal jantung. Dalam kohort lain di New York, hasil orang dengan dan tanpa HIV yang dirawat di rumah sakit karena COVID-19 adalah serupa bahkan tanpa disesuaikan dengan prevalensi yang lebih tinggi dari penyakit paru obstruktif kronik, kanker sebelumnya, sirosis, dan merokok saat ini di antara ODHA (Sigel et al., 2020).

Penanda penyakit HIV yang mungkin diharapkan menjadi mediator terkuat dari efek langsung infeksi HIV pada hasil COVID-19, seperti viral load HIV dan jumlah CD4, belum secara kuat dikaitkan dengan morbiditas COVID-19 di antara ODHA. Namun, data ini harus ditafsirkan dengan hati-hati karena, sampai saat ini, hanya infeksi SARSCoV-2 yang menyebabkan penyakit simptomatik yang telah dipelajari; HIV dapat mempengaruhi apakah infeksi SARS-CoV-2 terdeteksi, baik karena ODHA mungkin memiliki lebih banyak atau lebih sedikit akses ke skrining atau karena HIV dapat meningkatkan proporsi infeksi yang bergejala. Lebih lanjut, pasien terinfeksi HIV tanpa data klinis yang diperbarui (mungkin karena mereka berada di luar perawatan) umumnya dikeluarkan karena memiliki data yang hilang; prevalensi penekanan virus HIV pada kasus COVID-19 yang teridentifikasi tinggi, yang mungkin menunjukkan bahwa ODHA yang tidak terkait dengan perawatan HIV cenderung tidak didiagnosis dengan COVID-19 atau diidentifikasi sebagai terinfeksi HIV dalam data (Sigel et al., 2020).

9. Penyakit Ginjal

SARS-CoV-2 mempengaruhi ginjal dengan cedera seluler langsung atau sepsis, yang menyebabkan badai sitokin. Baru-baru ini, di Guangzhou, para ilmuwan China berhasil mengisolasi SARS-CoV-2 dari sampel urin pasien yang terinfeksi, yang menunjukkan bahwa ginjal juga merupakan target potensial untuk SARS-CoV-2. Cedera ginjal akut (AKI) diamati pada 3-9% kasus COVID-19 sementara dilaporkan pada pasien SARS (5%) dan MERS (15%) dengan tingkat kematian 60% -90% (Sun et al., 2020). Ada kemungkinan kematian selain risiko AKI pada COVID-19. Selain itu, peningkatan kadar nitrogen urea darah, penelitian menunjukkan bahwa 26,7% pasien mengalami hematuria, 34% albuminuria, 63% proteinuria. Pasien dengan penyakit ginjal lebih mungkin menderita infeksi COVID-19 karena peningkatan ekspresi ACE-2 (Cheng et al., 2020).

Patofisiologi AKI pada Pasien COVID-19

SARS-CoV-2 menggunakan enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2) sebagai reseptor untuk masuk ke sel. ACE2 adalah paru-paru yang melimpah. Protein lonjakan virus (S) secara langsung berikatan dengan ACE2, sedangkan proses endositosis dan fusi membran diizinkan oleh transmembran serin protease 2 seluler (TMPRSS2). Begitu berada di dalam sel, sintesis poliprotein virus untuk kompleks replika-transkriptase terjadi kemudian. Setelah RNA dan sintesis protein struktural, partikel virus baru dirakit dan dilepaskan (Saners et al., 2019).

Baru-baru ini, analisis histopatologis postmortem dari 26 pasien COVID-19 mengungkapkan bukti langsung invasi jaringan ginjal oleh SARS-CoV-2. Mikroskop elektron

mengungkapkan kelompok partikel coronavirus di epitel tubulus ginjal dan podosit, sedangkan ada pewarnaan imun positif dengan antibodi nukleoprotein anti-SARSCoV di tubulus. Sejalan dengan data sebelumnya, laporan pracetak imunohistokimia ginjal dari enam kasus COVID-19 yang meninggal menemukan bahwa antigen NP SARS-CoV-2 terakumulasi dalam tubulus ginjal, sementara partikel mirip virus juga terlihat dengan mikroskop elektron. Selain itu, infiltrat makrofag CD68+ dan deposit komplemen C5b-9 terlihat di tubulointerstitium. Menariknya, ekspresi ACE2 meningkat pada sel tubulus proksimal, terutama di area cedera tubulus akut dalam ginjal yang terinfeksi COVID-19 (Su et al., 2020). Memang, ACE2 diekspresikan di ginjal. Menurut database genom Pub Med, ekspresi RNA ACE2 di ginjal hampir 100 kali lipat lebih tinggi daripada di paru-paru, sedangkan ekspresi TMPRSS2 sebanding dengan paru-paru. Mempertimbangkan bahwa ekspresi bersama ACE2 dan TMPRSS2 sangat penting untuk entri SARSCoV-2, analisis sekuensing RNA sel tunggal baru-baru ini menyelidiki ekspresi ACE2 dan Gen TMPRSS2 (Transmembrane Serine Protease) dalam sampel ginjal normal. Analisis mengungkapkan ekspresi ko yang tinggi dari gen ACE2 dan TMPRSS2 dalam podosit dan sel tubulus proksimal, yang mungkin menjelaskan distribusi partikel virus dalam jaringan otopsi (Pan et al., 2020).

Temuan ini menunjukkan bahwa sel tubulus proksimal dan podosit adalah sel inang untuk SARS-CoV-2. Mengingat bahwa cedera podosit bermanifestasi sebagai proteinuria, masuk akal untuk menghubungkan tingginya insiden proteinuria pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dengan efek sitopatik SARS-CoV-2 pada podosit. Dengan demikian, data yang tersedia menunjukkan bahwa

SARS-CoV-2 dapat secara langsung menginfeksi sel tubulus ginjal dan podosit dan memulai infiltrasi makrofag dan deposisi komplemen untuk memperkuat kerusakan tubulus.

Kedua, proses inflamasi setelah cedera paru dapat merusak ginjal. Pelepasan sejumlah besar sitokin dan mediator inflamasi, yang dikenal sebagai cytokine release syndrome (CRS), dapat merusak sel tubulus ginjal, yang pada gilirannya akan memperkuat respon inflamasi dan dengan cepat menyebabkan kegagalan multi organ. CRS adalah komplikasi sepsis akibat infeksi virus, bakteri, dan jamur dan telah ditandai dengan COVID-19 secara konsisten sejak laporan awal penyakit. Dalam pengaturan CRS, AKI dapat berkembang karena cedera endotel sistemik, peningkatan permeabilitas vaskular, deplesi volume intravaskular dan peradangan intrarenal. Di sisi lain, cedera ginjal lebih lanjut dapat memperburuk lingkungan inflamasi dan berkontribusi pada risiko kematian yang tinggi terlihat pada pasien yang menderita AKI. Untuk mengatasi kemungkinan peran CRS dalam pengembangan kegagalan multi-organ pada pasien COVID-19 yang parah, beberapa agen terapeutik yang menargetkan mediator inflamasi utama sedang diselidiki, seperti yang dibahas di bawah ini (Ronco dan Reis, 2020).

Ketiga, sebagian kecil kasus dapat menderita glomerulopati mengikuti infeksi virus. Terjadinya glomerulopati, termasuk glomerulosklerosis segmental fokal (FSGS) dan glomerulopati membranosa, setelah infeksi virus (seperti EBV, HIV, hepatitis B dan C, influenza) adalah fenomena yang terkenal. Ada dua laporan glomerulopati kolaps, varian FSGS, yang didiagnosis dengan biopsi ginjal pada pasien positif COVID-19. Sebagai catatan, salah satu pasien mengalami oliguria setelah gejala seperti influenza sembuh, sedangkan pasien lainnya menderita manifestasi

paru yang parah. Diketahui bahwa 13% individu Afrika-Amerika memiliki alel risiko APOL1 homozigot, yang membuat mereka rentan terhadap penyakit ginjal. Laporan ini meningkatkan kecurigaan penyakit ginjal terkait APOL1 pada pasien Afrika-Amerika yang dipicu oleh COVID-19, dengan cara yang sama seperti HIV memicu nefropati terkait HIV pada pasien ini (Nicholas dan Larsen, 2017). Rhabdomyolysis yang diinduksi obat atau hiperventilasi, terlihat dari kadar creatine kinase yang tinggi, juga dapat berkontribusi pada kerusakan ginjal yang diinduksi COVID-19. Dalam analisis jaringan ginjal postmortem pasien COVID-19, gips pigmen diamati pada 3 dari 26 pasien (Su et al., 2020).

Hingga saat ini, tidak ada agen farmakologis yang disetujui untuk COVID-19. Strategi pengobatan termasuk antivirus untuk memblokir masuknya virus atau menghambat replikasi virus di dalam sel, agen anti-inflamasi untuk melemahkan respons inflamasi yang terlalu aktif, antikoagulan untuk mencegah komplikasi tromboemboli dan dukungan organ jika terjadi kegagalan organ.

10. Penyakit Hati

Sangat menarik untuk mengetahui pola cedera hati pada COVID-19. Keterlibatan hati dalam COVID-19 dapat dikaitkan dengan efek sitopatik langsung dari virus, reaksi kekebalan yang tidak terkontrol, sepsis, atau cedera hati yang diinduksi obat. Mengingat ekspresi reseptor ACE2 yang lebih tinggi di kolangiosit, hati adalah target potensial untuk SARS-CoV-2. Selain itu, COVID-19 dapat menyebabkan memburuknya penyakit hati kronis yang mendasarinya, yang mengarah ke dekompensasi hati dan gagal hati akut-kronis, dengan kematian yang lebih tinggi.

Secara keseluruhan, 2–11% pasien dengan COVID-19 dilaporkan memiliki penyakit hati kronis yang mendasarinya dan 14–53% dengan COVID-19 mengalami disfungsi hati, terutama mereka dengan penyakit hati yang parah. COVID-19. Disfungsi hati secara signifikan lebih tinggi pada pasien sakit kritis dan dikaitkan dengan hasil yang buruk (Zhang et al., 2020).

Dalam seri terbaru dari Wuhan, oleh Wang dan rekan, 4 pasien (2,9%) dengan COVID-19 memiliki penyakit hati kronis yang mendasarinya. Studi lain dari China menunjukkan bahwa (2,1%) pasien positif HBsAg, di antaranya hanya satu yang menderita COVID-19 parah. Menariknya, sebuah penelitian dari luar Wuhan oleh Xu dan rekannya mengidentifikasi pasien dengan COVID-19 di antaranya 11% memiliki penyakit hati kronis yang mendasarinya. Dalam penelitian lain, membandingkan 113 orang yang tidak selamat dan 161 orang yang selamat menunjukkan bahwa 4% memiliki hepatitis B kronis yang mendasari (Chen et al., 2019).

Kasus cedera hati akut dilaporkan pada 13 (5%) dari 274 pasien di antaranya 10 (76,9%) meninggal. Dengan bukti saat ini, jelas bahwa peningkatan enzim hati diamati terutama pada kasus COVID-19 yang parah dan kritis. Peningkatan AST tercatat pada 8/13 (62%) pasien di ICU dibandingkan dengan 7/28 (25%) di pengaturan non-ICU. Puncak alanine aminotransferase (ALT) dan level AST tercatat adalah 7.590 U/L dan 1.445 U/L, masing-masing, pada COVID-19 yang parah. Menariknya, proporsi peningkatan enzim yang lebih tinggi tercatat pada pasien yang menerima terapi lopinavir/ritonavir (56,1% vs. 25%). Tidak jelas apakah peningkatan enzim hati itu karena penyakit itu sendiri atau cedera hati yang diinduksi obat pada populasi ini. Ada

kemungkinan efek kerusakan hati akibat badai sitokin inflamasi pada COVID-19 yang parah (Fan et al., 2020).

Menariknya, meskipun ada ACE2 di kolangiosit, lebih banyak pasien yang mengalami peningkatan transaminase. Sebuah data yang tidak dipublikasikan dari Wuhan, Cina, oleh Xu et al. menunjukkan peningkatan kadar gamma glutamyltransferase (GGT) pada kasus COVID-19 yang parah. Apakah COVID-19 memperburuk kolestasis pada pasien dengan kolangitis bilier primer dan kolangitis sklerosis primer memerlukan analisis lebih lanjut. Ada kemungkinan bahwa disfungsi hati dapat disebabkan oleh badai sitokin daripada efek sitopatik langsung dari virus. Diperlukan lebih banyak data untuk memastikan pola dan derajat kerusakan hati pada pasien COVID-19.

COVID-19 dan Hepatoseluler Karsinoma (HCC)

Pasien dengan kanker yang mendasarinya sering mengalami immunosupresi, sebagai akibat dari riwayat alami penyakit dan kemoterapi. Dalam sebuah penelitian nasional terhadap 1.590 pasien kanker dengan COVID-19 di 575 rumah sakit di China, diamati bahwa pasien dengan kanker berisiko lebih tinggi tertular infeksi SARS-CoV-2 dan mengembangkan penyakit parah. Mereka juga memiliki hasil yang lebih buruk daripada mereka yang tidak menderita kanker. Kebanyakan pasien dengan karsinoma hepatoseluler (HCC) memiliki penyakit hati kronis yang mendasarinya dan oleh karena itu, mereka termasuk dalam kategori berisiko tinggi ini dan cenderung memiliki hasil yang lebih buruk (Liang et al., 2020).

AASLD saat ini merekomendasikan untuk menunda pengawasan HCC selama 2 bulan; namun, perawatan terkait HCC harus dilakukan tanpa banyak penundaan. EASL merekomendasikan untuk menghindari pengawasan HCC pada pasien positif COVID-19, menunda terapi lokoregional dan untuk sementara menahan terapi inhibitor pos pemeriksaan imun (Boettler et al., 2020).

COVID-19 saat ini menjadi pandemi, dengan tingkat kematian keseluruhan 2-6% pada pasien yang terinfeksi, yang meningkat seiring dengan usia dan penyakit penyerta. COVID-19 menyebabkan pneumonia, tetapi disfungsi hati dapat terjadi pada kasus yang parah dan dikaitkan dengan hasil yang fatal. Kasus cedera hati akut yang parah telah dilaporkan dengan kematian yang lebih tinggi. Studi yang lebih besar dengan tindak lanjut jangka panjang diperlukan untuk mengkarakterisasi tingkat dan penyebab kerusakan hati pada COVID-19. Efek COVID-19 pada penyakit hati kronis yang mendasarinya memerlukan evaluasi terperinci, dengan penelitian lebih lanjut diperlukan di bidang ini.

Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis dari pasien dengan infeksi COVID-19 dapat asimtomatik (tanpa gejala) ataupun simtomatik (bergejala). Pasien yang bergejala pun dapat bervariasi mulai dari gejala ringan, pneumonia, pneumonia berat, atau ARDS. Gejala ringan meliputi infeksi akut saluran napas atas yang tidak disertai dengan komplikasi, gejala yang muncul dapat berupa: demam, batuk tidak produktif, *fatigue*, anoreksia, malaise, nyeri tenggorokan, sakit kepala, atau adanya kongesti di bagian hidung. Pada beberapa kasus juga pasien

mengeluhkan muntah, dan diare. Pada pasien COVID-19 dengan pneumonia berat ditandai dengan adanya demam ditambah dengan adanya salah satu gejala berikut ini: a) frekuensi napas yang lebih dari 30x/ menit, b) sesak napas, c) saturasi oksigen berada di 93% tanpa bantuan oksigen. (Susilo A, et.al;2020)

Perjalanan penyakit COVID-19 sendiri dimulai dengan masa inkubasi yang lamanya dapat mencapai 3-14 hari dengan rata-rata 5 hari. Pada masa inkubasi umumnya leukosit dan limfosit masih dalam batas normal atau sedikit menurun, dan pasien umumnya belum bergejala. Pada fase berikutnya virus mulai menyebar melalui aliran darah, pada fase ini diduga virus menyebar terutama pada jaringan yang mengekspresikan ACE-2 seperti saluran napas, jantung, dan saluran pencernaan. Pada fase ini umumnya terjadi gejala ringan. Setelah fase awal, terjadi serangan kedua yang dapat terjadi dua sampai empat hari setelah munculnya gejala awal. Pada fase ini gejala ringan mungkin masih ada, namun dapat disertai adanya sesak napas, lesi paru yang semakin memburuk, dan limfosit menurun. Agen inflamasi mulai meningkat dan dapat menyebabkan hiperkoagulasi. Jika tidak tertangani dengan baik maka inflamasi menjadi tidak terkontrol sehingga menyebabkan badai sitokin yang dapat menyebabkan ARDS, sepsis, dan komplikasi lainnya (Susilo A, et.al 2020).

Pemeriksaan Penunjang

Konfirmasi standar infeksi SARS-CoV-2 akut didasarkan pada deteksi sekuens virus unik melalui tes amplifikasi asam nukleat (NAAT), seperti real time reverse-transcription polymerase chain reaction (rRT-PCR). Sasaran asainya mencakup bagian-bagian gen E, RdRP, N, dan S.

Setelah seseorang terinfeksi dengan virus ini, waktu rata-rata munculnya gejala (masa inkubasi) adalah 5-6 hari, dengan rentang antara 1 dan 14 hari setelah terjadinya pajanan (WHO, 2020).

Virus ini dapat terdeteksi di saluran pernapasan atas (SPA) 1-3 hari sebelum munculnya gejala. Konsentrasi SARS-CoV-2 pada SPA mencapai tingkat tertinggi di sekitar waktu munculnya gejala, dan setelah itu perlahan akan menurun. Beberapa penelitian melaporkan beban virus yang lebih tinggi pada pasien-pasien yang sakit parah dibandingkan pasien-pasien dengan penyakit ringan, sedangkan penelitian-penelitian lain tidak melaporkan perbedaan serupa. Keberadaan virus RNA di saluran pernapasan bawah (SPB) dan pada feses, untuk sebagian orang, meningkat pada minggu kedua setelah penyakit terjadi. Pada beberapa pasien, RNA virus bisa hanya terdeteksi selama beberapa hari, sedangkan pada pasien lain RNA ini dapat terdeteksi hingga beberapa minggu, kemungkinan juga beberapa bulan. Keberadaan RNA virus yang berkepanjangan tidak selalu menandakan bahwa orang tersebut dapat menyebarkan infeksi lebih lama juga (WHO, 2020).

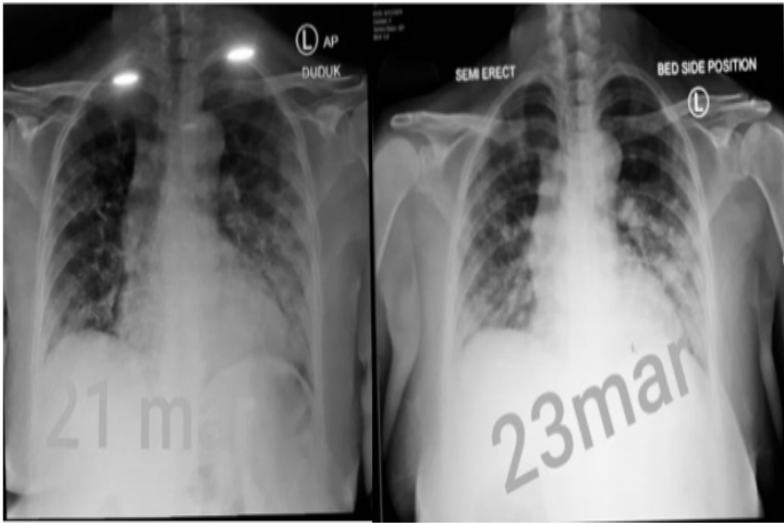
Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium seperti hematologi, hitung jenis, analisa gas darah, laktat, prokalsitonin, pemeriksaan koagulasi, dll dapat dilakukan sesuai dengan indikasi yang ada. Pada beberapa kasus COVID-19 juga dapat ditemukan trombositopenia, sehingga kadang diduga sebagai demam dengue. Singapura melaporkan adanya hasil pemeriksaan serologi dengue yang positif palsu dan akhirnya ditemukan sebagai positif COVID-19. Pemeriksaan koagulasi juga dapat dilakukan untuk melihat apakah adanya

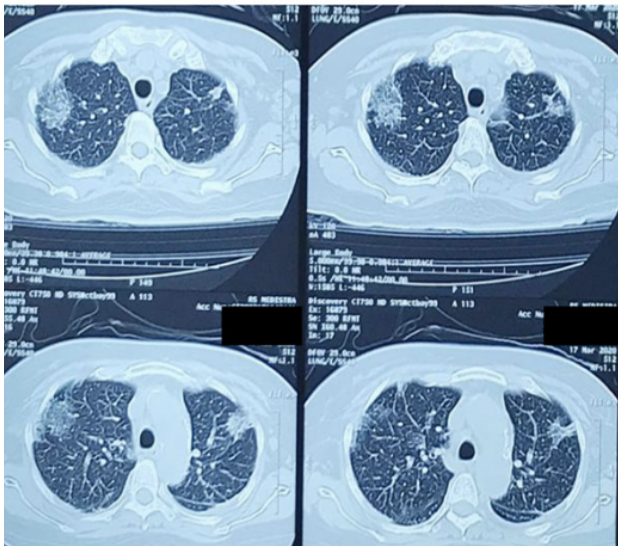
hiperkoagulasi pada pasien COVID-19 (Susilo A, et.al; 2020). Diagnosis yang cepat dan tepat sangat dibutuhkan pada kasus-kasus penyakit infeksi agar penganggulungannya dapat diberikan dengan cepat dan tepat serta dapat mencegah terjadinya penularan. Sehingga sangat diperlukan laboratorium kesehatan yang dapat menghasilkan diagnosis bermutu dengan hasil yang cepat.

Pencitraan

Modalitas pencitraan yang saat ini menjadi pilihan utama adalah foto toraks dan *Computed Tomography Scan* (CT Scan) toraks. Pada gambaran foto toraks umumnya ditemukan seperti *opasifikasi ground-glass*, adanya infiltrat, penebalan pada peribronkial, konsolidasi, pada beberapa kasus juga dapat ditemukan efusi pleura dan atelektasis. Foto toraks sendiri kurang sensitif jika dibandingkan dengan CT scan toraks, karena pada 40% kasus tidak ditemukan adanya kelainan pada foto toraks. Sejumlah penelitian melakukan analisa terhadap hasil CT Scan pasien dengan infeksi SARS-CoV-2, pada pemeriksaan CT scan pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 menunjukkan gambaran *opasifikasi ground-glass* (88%), baik dengan atau tanpa konsolidasi seperti pneumonia. Kecenderungan tipikal infeksi COVID-19 sendiri menunjukkan gambaran pada kedua lapang paru, multilobular, dan lebih sering pada bagian inferior paru dengan distribusi ke bagian perifer (Susilo A, et.al; 2020).



Gambar 6. 10. Gambaran foto toraks pasien COVID-19 (Susilo A, et.al; 2020)



Gambar 6. 11. Gambaran CT Scan pasien COVID-19 (Susilo A, et.al; 2020)

Pemeriksaan Virologi

WHO merekomendasikan untuk dilakukan pemeriksaan molekuler pada seluruh kategori suspek COVID-19. Pemeriksaan yang dianjurkan untuk deteksi virus adalah metode amplifikasi asam nukleat virus dengan rRT-PCR (*real time reversetranscription polymerase chain reaction*) dan dengan *sequencing*. Sampel akan dikatakan positif apabila (terkonfirmasi COVID-19) apabila dari hasil pemeriksaan rRT-PCR positif minimal pada dua target genom yang spesifik SARS-CoV-2 atau rRT-PCR positif betacoronavirus, dengan *sequencing* genom yang sesuai untuk SARS-CoV-2 (Susilo A, *et.al*; 2020).

Pengambilan dan pemeriksaan spesimen dari pasien yang memenuhi definisi kasus suspek COVID-19 merupakan prioritas untuk manajemen klinis/pengendalian wabah, harus dilakukan secara cepat. Spesimen tersebut dilakukan pemeriksaan dengan metode deteksi molekuler/NAAT (*Nucleic Acid Amplification Test*) seperti RT-PCR (termasuk Tes Cepat Molekuler/TCM yang digunakan untuk pemeriksaan TB dan mesin PCR Program HIV AIDS dan PIMS yang digunakan untuk memeriksa *Viral Load* HIV) (Kemenkes, 2021). Hasil tes pemeriksaan negatif pada spesimen tunggal, terutama jika spesimen berasal dari saluran pernapasan atas, tidak menyingkirkan kemungkinan tidak adanya infeksi (Kemenkes, 2021). Beberapa faktor yang dapat menyebabkan hasil negatif pada pasien yang terinfeksi meliputi:

1. kualitas spesimen yang tidak baik, mengandung sedikit material virus

2. spesimen yang diambil pada masa akhir infeksi atau masih sangat awal
3. spesimen tidak dikelola dan tidak dikirim dengan transportasi yang tepat
4. kendala teknis yang dapat menghambat pemeriksaan RT-PCR (seperti mutasi pada virus)

Jika hasil negatif didapatkan dari pasien dengan kecurigaan tinggi suspek terinfeksi virus COVID-19 maka perlu dilakukan pengambilan dan pengujian spesimen berikutnya, termasuk spesimen saluran pernapasan bagian bawah (*lower respiratory tract*). Koinfeksi dapat terjadi sehingga pasien yang memenuhi kriteria suspek harus dilakukan pemeriksaan COVID-19 meskipun patogen lain ditemukan (Kemenkes, 2021).

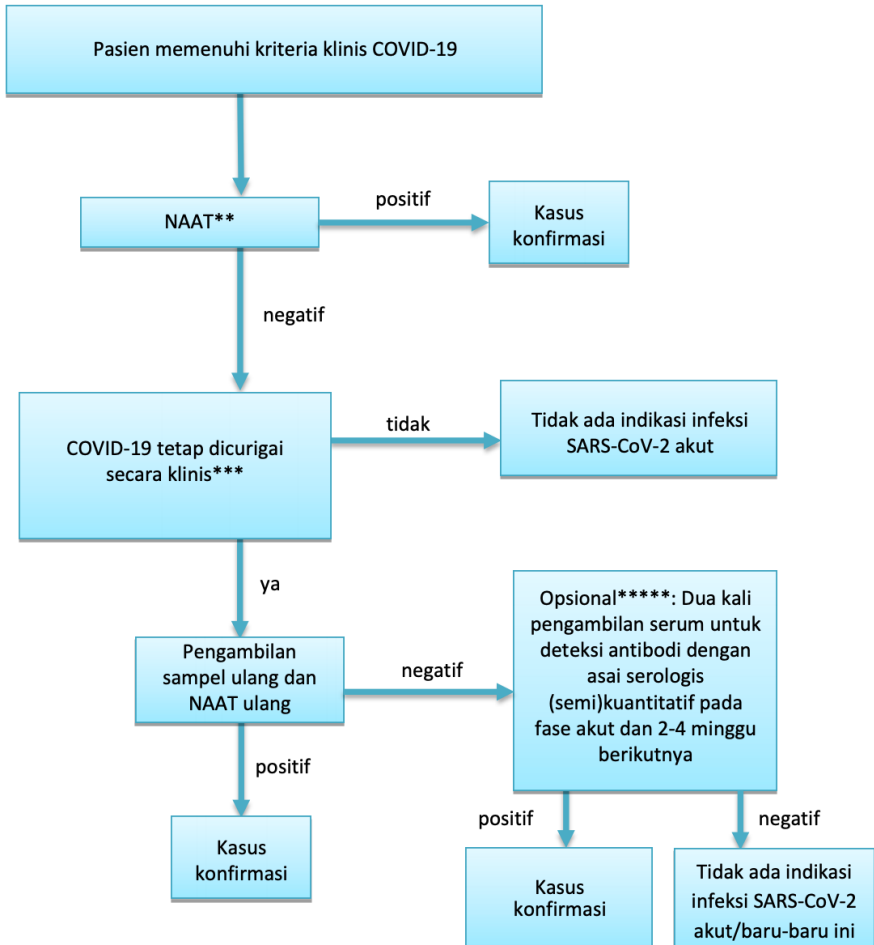
Spesimen yang diambil

Menurut WHO (2020), spesimen mana yang optimal bergantung pada presentasi klinis dan lama waktu sejak munculnya gejala. Minimal, spesimen saluran pernapasan harus diambil.

- Spesimen saluran pernapasan
Spesimen saluran pernapasan atas cukup untuk tes infeksi tahap awal, terutama pada kasus asimtomatik atau ringan. Tes gabungan usap nasofaringeal dan orofaringeal dari satu orang telah terbukti meningkatkan sensitivitas deteksi virus saluran pernapasan dan meningkatkan keandalan hasilnya. Dua usap terpisah dapat digabungkan ke dalam satu tabung ambilan atau usap nasofaringeal dan orofaringeal dapat digabungkan. Sejumlah penelitian menemukan bahwa usap nasofaringeal memberikan hasil yang lebih terandalkan dibandingkan usap orofaringeal.

- Spesimen saluran pernapasan bawah dianjurkan jika pengambilan dilakukan pada tahap-tahap lanjut penyakit COVID-19 atau pada pasien dengan hasil sampel SPA yang secara klinis diduga kuat mengalami COVID-19. Spesimen SPB dapat terdiri dari sputum, jika dihasilkan secara spontan (sputum hasil induksi tidak direkomendasikan karena menimbulkan peningkatan risiko transmisi aerosol, dan/atau aspirat endotrakeal atau lavage bronkoalveolar pada pasien dengan penyakit saluran pernapasan parah. Tingginya risiko aerosolisasi harus diwaspadai; karena itu, kepatuhan ketat pada prosedur PPI wajib dilakukan saat pengambilan sampel. Indikasi prosedur invasif harus dievaluasi oleh seorang dokter. Sebelum dijalankan, metode pengambilan sampel cairan saluran pernapasan atau oral lain harus terlebih dahulu divalidasi di laboratorium untuk kelompok pasien yang dituju.

Prinsip dasar tes laboratorium Keputusan untuk melakukan tes harus didasarkan pada faktor klinis dan epidemiologis. Lihat panduan interim Tatalaksana klinis COVID-19, investigasi klaster, dan surveilans kesehatan masyarakat. Pengambilan cepat spesimen yang sesuai dari pasien yang diduga kuat mengalami infeksi COVID-19 dan diagnosis laboratorium yang akurat atas pasien tersebut adalah dua prioritas yang mendukung tatalaksana klinis pasien dan langkah pengendalian infeksi. Karena rumitnya pengambilan sampel yang memadai, analisis laboratorium, dan interpretasi hasil, pengambilan dan diagnosis laboratorium harus dilakukan oleh operator yang terlatih dan kompeten (WHO, 2020). Algoritma diagnostik untuk kasus yang memerlukan perawatan klinis dan diduga mengalami COVID-19 dapat dilihat di Gambar berikut ini:



Gambar 6.12. Bagan alur diagnostik untuk deteksi infeksi SARS-CoV-2 pada orang yang diduga klinis mengalami COVID-19 (WHO, 2020)

Bab 7

SURVEILANS DALAM KONTEKS PENGENDALIAN PANDEMI COVID-19 DI INDONESIA

Hingga tanggal 5 Juni 2021, di Indonesia ada sebanyak 1.850.206 kasus dengan 51.449 kematian dengan CFR: 2,8% (Kemenkes RI, 2021). Dalam penanganan COVID-19 di Indonesia sesuai dengan pedoman yang telah diterbitkan oleh Kementerian kesehatan RI maka kriteria yang perlu dievaluasi untuk menilai keberhasilan dikelompokkan menjadi tiga domain melalui tiga pertanyaan utama yaitu:

- Kriteria Epidemiologi - Apakah epidemi telah terkendali? (Ya atau tidak)
- Kriteria Sistem kesehatan - Apakah sistem kesehatan mampu mendeteksi kasus COVID-19 yang mungkin kembali meningkat? (Ya atau tidak)
- Kriteria Surveilans Kesehatan Masyarakat - Apakah sistem surveilans Kesehatan masyarakat mampu mendeteksi dan mengelola kasus dan kontak, dan mengidentifikasi kenaikan jumlah kasus? (Ya atau tidak)

Dari 3 kriteria tersebut, terdapat 24 indikator yang dapat dievaluasi untuk melakukan penyesuaian.

1. Kriteria Epidemiologi

Ukuran Utama: Efektif *Reproduction Number (Rt)* < 1 selama 2 minggu terakhir, dengan Indikator Epidemiologi sebagai berikut:

Indikator Epidemiologi	Penjelasan
Penurunan setidaknya 50% jumlah kasus confirm dari puncak tertinggi selama 3 minggu berturut-turut dan terus menurun pada minggu-minggu selanjutnya.	Indikator penurunan penularan setara dengan penurunan setengah dari jumlah kasus (50%) selama 3 minggu dari puncak tertinggi, strategi memperbanyak swab test harus tetap dilakukan, dengan prioritas test swab lebih banyak dilakukan pada kasus suspek.
Jumlah spesimen positif pada kasus dan suspect dalam 2 minggu terakhir < 5%	% <i>sample</i> positif dapat diinterpretasikan melalui surveilans
	yang komprehensif dan <i>swab test</i> untuk kasus suspect, setidaknya pemeriksaan pada 1/1000 penduduk per minggu.
Jumlah spesimen Covid-19 positif pada Sentinel ILI dan SARI dalam 2 minggu terakhir < 5%	Melalui surveilans sentinel ILI, rendahnya % specimen yang positif menunjukkan rendahnya transmisi di populasi.
$\geq 80\%$ kasus konfirmasi berasal dari daftar kontak dan dapat diketahui asal klasternya	Indikator ini menunjukkan rantai penularan telah dapat diidentifikasi dan tindakan tracing tetap dilanjutkan, faktanya informasi mungkin

	akan sulit dikumpulkan sepanjang pandemi.
Penurunan jumlah kematian pada kasus dan probable dalam 3 minggu terakhir	Penurunan jumlah kematian menunjukkan bahwa jumlah kasus COVID-19 menurun dan tata laksana medis membaik.
Penurunan jumlah pasien dirawat dan kasus kritis yang butuh <i>ICU</i> pada kasus dan <i>probable</i> dalam 2 minggu terakhir	Dengan jeda waktu sekitar 1 minggu dan kriteria untuk rawat inap tidak berubah penurunan jumlah pasien dirawat mengindikasikan adanya penurunan jumlah kasus di populasi atau virulensi virus mulai melemah.
Penurunan Kematian karena Pneumonia pada setiap strata usia	Ketika kasus pneumonia tidak dapat dilakukan swab test, penurunan kematian karena pneumonia secara tidak langsung akan mengindikasikan pengurangan kematian karena COVID-19.

*Evaluasi melalui trend tetap dibutuhkan dan tidak terjadi perubahan pada uji lab atau strategi pengukuran

**Masa 2 minggu berhubungan dengan masa inkubasi terpanjang dan periode 3 minggu merupakan masa tersingkat untuk menilai perubahan trend.

2. **Sistem kesehatan** dapat menangani kenaikan kembali jumlah kasus COVID-19 yang dapat timbul setelah disesuaikan langkah-langkah tertentu. Ukuran utama: Jumlah kasus baru yang memerlukan perawatan di rumah sakit lebih kecil dibandingkan perkiraan maksimal kapasitas tempat tidur rumah sakit dan ICU di dalam sistem kesehatan (sistem kesehatan dapat menangani kasus baru yang memerlukan perawatan RS tanpa mengalami kelebihan beban kapasitas di mana layanan kesehatan esensial tetap diberikan). Jika informasi ini tidak tersedia, penilaian kualitatif berdasarkan sebagian atau semua kriteria berikut dapat digunakan.

Kriteria Sistem Kesehatan	Penjelasan
Semua pasien COVID-19 dapat diberi tatalaksana sesuai standar nasional	Kriteria ini mengindikasikan bahwa sistem kesehatan sudah kembali ke keadaan di mana semua kondisi (staf, tempat tidur, obat-obatan, peralatan, dsb.) sudah ada sehingga dapat memberikan standar layanan seperti sebelum krisis.
Semua pasien dengan penyakit berat selain COVID-19 dapat diberi tatalaksana sesuai standar nasional	
Tidak ada peningkatan kematian di rumah sakit akibat penyakit- penyakit selain COVID-19	
Sistem kesehatan dapat	Kriteria ini

<p>menyerap atau dapat meningkatkan pelayanan untuk menangani setidaknya 20% peningkatan kasus COVID-19</p>	<p>mengindikasikan bahwa sistem akan tetap dapat disokong bahkan jika harus menyerap lonjakan kasus akibat dilonggarkannya langkah-langkah kesehatan masyarakat dan sosial. Hal ini mencakup staf, peralatan, tempat tidur, dll. yang cukup.</p>
<p>Terdapat satu orang penanggungjawab Pencegahan dan Pengendalian Infeksi (PPI) (1 penanggung jawab penuh waktu yang terlatih per 250 tempat tidur) di semua fasilitas pelayanan kesehatan dan di tingkat kabupaten/kota</p>	<p>Kriteria ini mengindikasikan kapasitas yang baik untuk koordinasi, pengawasan, dan pelatihan kegiatan-kegiatan PPI, termasuk di fasilitas kesehatan primer.</p>
<p>Semua fasilitas pelayanan kesehatan memiliki layanan skrining COVID-19</p>	<p>Kriteria ini memastikan bahwa semua pasien yang mengunjungi suatu fasilitas pelayanan kesehatan diperiksa COVID-19 guna mencegah infeksi-infeksi di layanan kesehatan.</p>
<p>Semua fasilitas pelayanan kesehatan akut memiliki mekanisme untuk mengisolasi orang yang suspek COVID-19.</p>	<p>Sistem kesehatan memiliki kapasitas yang cukup untuk mengisolasi semua pasien COVID-19.</p>

3. **Kriteria Surveilans Kesehatan Masyarakat** terdiri dari sistem surveilans, investigasi kasus dan penelusuran kontak, dengan indikator sebagai berikut:

Kriteria Surveilans Kesehatan Masyarakat	Penjelasan
Sistem Surveilans	
Setiap kasus baru dapat diidentifikasi, dilaporkan dan dianalisis kurang dari 24 jam Penemuan kasus baru dilaporkan dalam sistem pelaporan yang berlaku	Sistem surveilans komprehensif untuk COVID-19 tersedia secara geografis, mencakup semua orang dan komunitas yang berisiko. Surveilans komprehensif mencakup surveilans di tingkat masyarakat, perawatan primer, di rumah sakit, dan melalui surveilans ILI, SARI, ISPA dan Pneumonia.
Pelaporan segera kasus probable dan confirm mandatory (wajib) dilaporkan dalam sistem pelaporan nasional	Pelaporan segera dari seluruh fasilitas kesehatan mengindikasikan adanya kebijakan kesehatan masyarakat yang <i>appropriate</i> (sesuai)
Peningkatan aktivitas surveilans pada populasi khusus yang rentan (Panti jompo/asuhan, penjara, pondok pesantren dll)	Ini mengindikasikan puskesmas dan dinas kesehatan telah mengidentifikasi populasi khusus yang rentan dan melakukan surveilans pada populasi ini.

Surveilans kematian untuk COVID-19 dilakukan di Rumah Sakit dan masyarakat	Surveilans kematian menunjukkan kemampuan melacak jumlah kematian COVID-19 dengan cepat dan handal. Jika memungkinkan dikeluarkan SMPK (Sertifikat Medis Penyebab Kematian) COVID-19.
Jumlah total test lab untuk COVID-19 dilaporkan tiap hari	Denominator test lab digunakan untuk menilai kegiatan surveilans dan proporsi test positif dapat memperlihatkan intensitas penularan diantara individu yang memiliki gejala.
Investigasi (Penyelidikan) kasus	
Tim response cepat COVID-19 berfungsi dengan baik diberbagai tingkat administrasi	Ukurannya adalah kemampuan melakukan penyelidikan kasus dan kluster COVID-19.
90% suspect diisolasi dan confirm case dirilis <48 jam sejak gejala pertama (onset)	Ini menunjukkan bahwa investigasi dan isolasi kasus baru dilakukan cukup cepat untuk meminimalkan timbulnya kasus sekunder.
Penelusuran Kontak (<i>Contact Tracing</i>)	
> 80% kasus baru memiliki kontak erat dan seluruh kontak erat dikarantina dalam waktu < 72 jam setelah kasus baru di konfirmasi.	Ini menunjukkan kapasitas pelacakan kasus dan kontak adequate

> 80% kontak dari kasus baru dipantau selama 14 hari	Kontak harus dimonitor setiap hari selama 14 hari dan idealnya umpan balik tidak boleh terlewat selama lebih dari dua hari.
Sistem informasi dan manajemen data tersedia untuk mengelola pelacakan kontak dan data terkait lainnya	Sementara pelacakan data kontak dapat diolah manual pada skala kecil, pelacakan kontak skala besar harus didukung oleh perangkat elektronik seperti software <i>contact tracing</i> seperti piranti lunak pelacakan kontak Go. Data.

Defenisi Operasional yang dilakukan selama masa pandemi COVID-19 di Indonesia sesuai dengan Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19) Revisi Ke-5 terdiri dari Kasus Suspek, Kasus Probable, Kasus Konfirmasi, Kontak Erat, Pelaku Perjalanan, Discarded, Selesai Isolasi, dan Kematian. Untuk Kasus Suspek, Kasus Probable, Kasus Konfirmasi, Kontak Erat, istilah yang digunakan pada pedoman sebelumnya adalah Orang Dalam Pemantauan (ODP), Pasien Dalam Pengawasan (PDP), Orang Tanpa Gejala (OTG).

A. Kasus Suspek

Seseorang yang memiliki salah satu dari kriteria berikut:

1. Orang dengan Infeksi Saluran Pernapasan Akut (ISPA)* DAN pada 14hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat perjalanan atautinggal di negara/wilayah Indonesia yang melaporkan transmisi lokal.

2. Orang dengan salah satu gejala/tanda ISPA* DAN pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat kontak dengan kasus konfirmasi/probable COVID-19.
 3. Orang dengan ISPA berat/pneumonia berat yang membutuhkan perawatan di rumah sakit DAN tidak ada penyebab lain berdasarkan gambaran klinis yang meyakinkan.

Manajemen Kesmas pada Kasus Suspek

- a. Apabila menemukan kasus Suspek maka dilakukan manajemen kesmas meliputi: Dilakukan isolasi sesuai dengan kriteria sebagaimana terlampir. Isolasi dilakukan sejak seseorang dinyatakan sebagai kasus suspek. Isolasi dapat dihentikan apabila telah memenuhi kriteria discarded.
- b. Pengambilan spesimen untuk penegakan diagnosis
Pengambilan spesimen dilakukan oleh petugas laboratorium setempat yang berkompeten dan berpengalaman baik di fasyankes atau lokasi pemantauan. Pengiriman spesimen disertai formulir penyelidikan epidemiologi sebagaimana terlampir.
- c. Pemantauan sejak mulai munculnya gejala
Pemantauan terhadap suspek dilakukan berkala selama menunggu hasil pemeriksaan laboratorium. Pemantauan dapat melalui telepon atau melalui kunjungan secara berkala (harian) dan dicatat pada formulir pemantauan harian sebagaimana terlampir. Pemantauan dilakukan dalam bentuk pemeriksaan suhu tubuh dan skrining gejala harian. Pada suspek yang melakukan isolasi mandiri di rumah, pemantauan dilakukan oleh petugas FKTP dan berkoordinasi dengan dinas kesehatan setempat. Pemantauan dapat dihentikan apabila hasil pemeriksaan

RT-PCR selama 2 hari berturut-turut dengan selang waktu >24 jam menunjukkan hasil negatif. Kasus suspek yang sudah selesai isolasi dan pemantauan, dapat diberikan surat pernyataan selesai masa pemantauan sebagaimana formulir terlampir.

- d. Komunikasi risiko Petugas kesehatan memberikan komunikasi risiko pada kasus termasuk kontak eratnya berupa informasi mengenai COVID-19, pencegahan penularan, tatalaksana lanjut jika terjadi perburukan, dan lain-lain. Suspek yang melakukan isolasi mandiri harus melakukan kegiatan sesuai dengan protokol isolasi mandiri.
- e. Penyelidikan epidemiologi Penyelidikan epidemiologi dilakukan sejak seseorang dinyatakan sebagai suspek, termasuk dalam mengidentifikasi kontak erat.

B. Kasus Probable

Kasus suspek dengan ISPA Berat/ARDS meninggal dengan gambaranklinis yang meyakinkan COVID-19 DAN belum ada hasil pemeriksaan laboratorium RT-PCR, atau sesorang dengan gambaran klinis yang meyakinkan COVID-19 atau kritis tetapi tidak dapat dilakukan pemeriksaan RT-PCR dengan alasan apapun.

Manajemen Kesmas pada Kasus Probable

Apabila menemukan kasus probable maka dilakukan manajemen kesmas meliputi:

- Dilakukan isolasi sesuai dengan kriteria sebagaimana terlampir. Isolasi pada kasus probable dilakukan selama belum dinyatakan selesai isolasi sesuai dengan pembahasan di manajemen klinis.
- Pemantauan terhadap kasus probable dilakukan berkala selama belum dinyatakan selesai isolasi sesuai dengan definisi operasional selesai isolasi. Pemantauan dilakukan

oleh petugas FKRTL. Jika sudah selesai isolasi/pemantauan maka dapat diberikan surat pernyataan sebagaimana formulir terlampir.

- Apabila kasus probable meninggal, tatalaksana pemulasaraan jenazah sesuai protokol pemulasaraan jenazah kasus konfirmasi COVID-19.
- Penyelidikan epidemiologi Penyelidikan epidemiologi tetap dilakukan terutama untuk mengidentifikasi kontak erat.
- Komunikasi risiko Petugas kesehatan memberikan komunikasi risiko kepada kontak erat kasus berupa informasi mengenai COVID-19, pencegahan penularan, pemantauan perkembangan gejala, dan lain-lain.

C. Kasus Konfirmasi

Seseorang yang dinyatakan positif terinfeksi virus COVID-19 yang dibuktikan dengan pemeriksaan laboratorium RT-PCR. Kasus konfirmasi dibagi menjadi:

1. Kasus konfirmasi dengan gejala (simptomatik)
2. Kasus konfirmasi tanpa gejala (asimptomatik)

Sebagian orang yang terinfeksi virus COVID-19 tidak mengalami gejala sama sekali, meskipun dapat meluruhkan virus yang kemudian dapat disebarkan kepada orang lain. Sebuah kajian sistematis menemukan bahwa proporsi kasus asimtomatik berkisar dari 6% hingga 41% dan memberikan perkiraan gabungan sebesar 16% (12%- 20%). Meskipun sebagian besar terdapat batasan-batasan penting pada penelitian-penelitian yang tercakup dalam kajian ini berupa pelaporan gejala yang tidak memadai atau tidak adanya pembatasan yang cukup mengenai gejala yang diteliti. Virus yang hidup berhasil diisolasi dari spesimen-spesimen orang

prasintomatik dan asimtomatik, sehingga mengindikasikan bahwa orang yang tidak mengalami gejala dapat menyebarkan virus kepada orang lain (panduan interim).

Manajemen Kesmas pada Kasus Konfirmasi

Apabila menemukan kasus konfirmasi maka dilakukan manajemen kesmas meliputi:

1. Dilakukan isolasi sesuai dengan kriteria sebagaimana terlampir. Isolasi pada kasus konfirmasi dilakukan selama belum dinyatakan selesai isolasi sesuai dengan pembahasan di manajemen klinis
2. Pengambilan spesimen pada kasus dengan gejala berat/kritis untuk follow up pemeriksaan RT-PCR dilakukan di rumah sakit. Pada kasus tanpa gejala, gejala ringan, dan gejala sedang tidak perlu dilakukan follow up pemeriksaan RT-PCR.
3. Pengambilan spesimen dilakukan oleh petugas laboratorium setempat yang berkompeten dan berpengalaman baik di fasyankes atau lokasi pemantauan. Pengiriman spesimen disertai formulir penyelidikan epidemiologi sebagaimana terlampir.
4. Pemantauan terhadap kasus konfirmasi dilakukan berkala selama belum dinyatakan selesai isolasi sesuai dengan definisi operasional selesai isolasi. Pada kasus konfirmasi yang melakukan isolasi mandiri di rumah, pemantauan dilakukan oleh petugas FKTP/FKRTL berkoordinasi dengan dinas kesehatan setempat. Pemantauan dapat melalui telepon atau melalui kunjungan secara berkala (harian) dan dicatat pada formulir pemantauan harian sebagaimana terlampir. Pemantauan dilakukan dalam bentuk pemeriksaan suhu tubuh dan skrining gejala harian. Jika sudah selesai isolasi/pemantauan maka dapat diberikan surat

pernyataan sebagaimana formulir terlampir. Pasien tersebut secara konsisten juga harus menerapkan protokol kesehatan.

5. Komunikasi risiko, Petugas kesehatan memberikan komunikasi risiko pada kasus termasuk kontak eratnya berupa informasi mengenai COVID-19, pencegahan penularan, tatalaksana lanjut jika terjadi perburukan, dan lain-lain. Kasus konfirmasi yang melakukan isolasi mandiri harus melakukan kegiatan sesuai dengan protokol isolasi mandiri.
6. Penyelidikan epidemiologi, penyelidikan epidemiologi pada kasus konfirmasi juga termasuk dalam mengidentifikasi kontak erat.

D. Kontak Erat

Orang yang memiliki riwayat kontak dengan kasus probable atau konfirmasi COVID-19. Riwayat kontak yang dimaksud antara lain:

1. Kontak tatap muka/berdekatan dengan kasus probable atau kasus konfirmasi dalam radius 1-meter dan dalam jangka waktu 15 menit atau lebih.
2. Sentuhan fisik langsung dengan kasus probable atau konfirmasi (seperti bersalaman, berpegangan tangan, dan lain-lain).
3. Orang yang memberikan perawatan langsung terhadap kasus probable atau konfirmasi tanpa menggunakan APD yang sesuai standar.
4. Situasi lainnya yang mengindikasikan adanya kontak berdasarkan, penilaian risiko lokal yang ditetapkan oleh tim penyelidikan epidemiologi setempat
5. Orang yang berpergian Bersama (radius 1 meter) dengan segala jenis alat angkut/kendaraan dalam 2 hari sebelum

kasus timbul gejala dan hingga 14 hari setelah kasus timbul gejala.

Pada kasus probable atau konfirmasi yang bergejala (simptomatik), untuk menemukan kontak erat periode kontak dihitung dari 2 hari sebelum kasustimbul gejala dan hingga 14 hari setelah kasus timbul gejala. Pada kasus konfirmasi yang tidak bergejala (asimptomatik), untuk menemukan kontak erat periode kontak dihitung dari 2 hari sebelum dan 14 hari setelah tanggal pengambilan spesimen kasus konfirmasi.

Kontak Erat Resiko Rendah

Kegiatan surveilans dan pemantuan kontak erat ini dilakukan selama 14 hari sejak kontak terakhir dengan pasien dalam pengawasan. Kontak erat ini wajib melakukan observasi. Observasi yang dimaksud dalam pedoman ini adalah karantina. Kontak erat resiko rendah tidak memerlukan pengambilan spesimen.

- Apabila pasien dalam pengawasan dinyatakan negative COVID-19 maka kegiatan surveilans dan pemantuan terhadap kontak erat dihentikan.
- Apabila pasien dalam pengawasan dinyatakan probable/positif COVID-19 (konfirmasi) maka pemantauan dilanjutkan menjadi kontak erat resiko tinggi.

Kontak Erat Resiko Tinggi

- a. Kegiatan surveilans terhadap kontak erat ini dilakukan 14 hari sejak kontak terakhir probable/konfirmasi
- b. Kontak erat ini wajib dilakukan observasi dan dilakukan pengambilan specimen (hari ke-1 dan hari ke-14)

- c. Pengambilan specimen dilakukan oleh petugas laboratorium setempat yang berkompeten berpengalaman dilokasi observasi
- d. Pengiriman specimen disertai Salinan formular pemantauan harian kontak erat
- e. Bila hasil pemeriksaan laboratorium positif makan pasien di rujuk ke rumah sakit rujukan
- f. Apabila kontak erat menunjukkan gejala ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) atau batuk/pilek/nyeri tenggorokan dalam 14 hari terakhir makan dilakukan isolasi rumah dan pengambilan specimen pada hari ke 1 dan ke 2 oleh petugas Kesehatan setempat yang berkompeten dan berpengalaman baik di fasilitas pelayanan Kesehatan atau lokasi pemantauan.
- g. Apabila hasil laboratorium positif, makan dilakukan rujukan ke rumah sakit rujukan untuk isolasi di rumah sakit
- h. Petugas Kesehatan melakukan pemantauan melalui telepon, namun idealnya dengan melakukan kunjungan secara berkala (harian)
- i. Pemantauan dilakukan dalam bentuk pemeriksaan suhu tubuh dan skrining gejala harian
- j. Pemantuan dilakukan petugas Kesehatan layanan primer dengan berkoordinasi dengan dinas Kesehatan setempat
- k. Jika pemantauan terhadap kontak erat sudah selesai maka dapat diberikan surat pernyataan yang diberikan dinas Kesehatan.

Pelacakan kontak erat terdiri beberapa komponen utama yaitu:

- a. Identifikasi kontak (*contact identification*)

- b. Pendataan kontak erat (*contact listing*)
- c. Tindak lanjut kontak erat (*contact follow up*)
- d. Setelah melakukan orientasi, maka tim monitoring kontak sebaiknya dibekali dengan beberapa perangkat, seperti formulir pendataan, thermometer, hand sanitizer, informasi KIE tentang COVID-19, panduan pencegahan, sarung tangan, masker medis, dan alat komunikasi

Manajemen Kesmas pada Kontak Erat

Apabila menemukan kontak erat maka dilakukan manajemen kesmas meliputi:

- a. Dilakukan karantina sesuai dengan kriteria sebagaimana terlampir. Karantina dilakukan sejak seseorang dinyatakan sebagai kontak erat selama 14 hari sejak kontak terakhir dengan dengan kasus probable atau konfirmasi COVID-19. Karantina dapat dihentikan apabila selama masa karantina tidak menunjukkan gejala (*discarded*).
- b. Pemantauan dilakukan selama masa karantina. Pemantauan terhadap kontak erat dilakukan berkala untuk memantau perkembangan gejala. Apabila selama masa pemantauan muncul gejala yang memenuhi kriteria suspek maka dilakukan tatalaksana sesuai kriteria. Pemantauan dapat melalui telepon atau melalui kunjungan secara berkala (*harian*) dan dicatat pada formulir pemantauan harian sebagaimana terlampir. Pemantauan dilakukan dalam bentuk pemeriksaan suhu tubuh dan skrining gejala harian. Pemantauan dilakukan oleh petugas FKTP dan berkoordinasi dengan dinas kesehatan setempat.
- c. Kontak erat yang sudah selesai karantina/pemantauan, dapat diberikan surat pernyataan sebagaimana formulir terlampir.

-
- d. Bagi petugas kesehatan yang memenuhi kriteria kontak erat yang tidak menggunakan APD sesuai standar, direkomendasikan untuk segera dilakukan pemeriksaan RT-PCR sejak kasus dinyatakan sebagai kasus probable atau konfirmasi. 1) Apabila hasil positif, petugas kesehatan tersebut melakukan isolasi mandiri selama 10 hari. Apabila selama masa isolasi, muncul gejala dilakukan tata laksana sesuai kriteria kasus konfirmasi simptomatik. 2) Apabila hasil negatif, petugas kesehatan tersebut tetap melakukan karantina mandiri selama 14 hari. Apabila selama masa karantina, muncul gejala dilakukan tata laksana sesuai kriteria kasus suspek.
 - e. Komunikasi risiko, Petugas kesehatan memberikan komunikasi risiko pada kontak erat berupa informasi mengenai COVID-19, pencegahan penularan, tatalaksana lanjut jika muncul gejala, dan lain-lain.
 - f. Penyelidikan epidemiologi, Penyelidikan epidemiologi dilakukan ketika kontak erat mengalami perkembangan gejala sesuai kriteria kasus suspek/konfirmasi.

E. Pelaku perjalanan

Seseorang yang melakukan perjalanan dari dalam negeri (domestik) maupun luar negeri pada 14 hari terakhir. Manajemen Kesmas pada Pelaku Perjalanan adalah dalam rangka pengawasan pelaku perjalanan dalam negeri (domestik) maupun luar negeri, diharuskan untuk mengikuti ketentuan sesuai protokol kesehatan ataupun ketentuan peraturan perundang-undangan yang berlaku. Bagi pelaku perjalanan yang akan berangkat ke luar negeri harus mengikuti protokol yang sudah ditetapkan negara tujuan. Protokol kesehatan dilakukan sesuai dengan penerapan

kehidupan masyarakat produktif dan aman terhadap COVID-19.

Seluruh penumpang dan awak alat angkut dalam melakukan perjalanan harus dalam keadaan sehat dan menerapkan prinsip-prinsip pencegahan dan pengendalian COVID-19 seperti menggunakan masker, sering mencuci tangan pakai sabun atau menggunakan hand sanitizer, menjaga jarak satu sama lain (*physical distancing*), menggunakan pelindung mata/wajah, serta menerapkan Perilaku Hidup Bersih dan Sehat (PHBS). Selain menerapkan prinsip-prinsip tersebut, penumpang dan awak alat angkut harus memiliki persyaratan sesuai dengan peraturan kekarantinaan yang berlaku.

Petugas Kantor Kesehatan Pelabuhan (KKP) di bandar udara atau pelabuhan keberangkatan/kedatangan melakukan kegiatan pemeriksaan suhu tubuh terhadap penumpang dan awak alat angkut, pemeriksaan lain yang dibutuhkan serta melakukan verifikasi kartu kewaspadaan kesehatan atau Health Alert Card (HAC) secara elektronik maupun non elektronik. Untuk, peningkatan kewaspadaan, dinas kesehatan daerah provinsi/kabupaten/kota dapat mengakses informasi kedatangan pelaku perjalanan yang melalui bandara atau pelabuhan ke wilayahnya melalui aplikasi *electronic Health Alert Card (eHAC)*. Penemuan kasus di pintu masuk dapat menggunakan formulir notifikasi penemuan kasus pada pelaku perjalanan sebagaimana terlampir. Penekanan pengawasan pelaku perjalanan dari luar negeri dilakukan untuk melihat potensi risiko terjadinya kasus importasi sehingga perlu adanya koordinasi antara KKP dengan dinas kesehatan.

F. Discarded

Discarded apabila memenuhi salah satu kriteria berikut:

- Seseorang dengan status kasus suspek dengan hasil pemeriksaan RTPCR 2 kali negatif selama 2 hari berturut-turut dengan selang waktu >24 jam.
- Seseorang dengan status kontak erat yang telah menyelesaikan masa karantina selama 14 hari.

G. Selesai Isolasi

Selesai isolasi apabila memenuhi salah satu kriteria berikut:

- a. Kasus konfirmasi tanpa gejala (asimptomatik) yang tidak dilakukan pemeriksaan follow up RT-PCR dengan ditambah 10 hari isolasi mandiri sejak pengambilan spesimen diagnosis konfirmasi.
- b. Kasus probable/kasus konfirmasi dengan gejala (simptomatik) yang tidak dilakukan pemeriksaan follow up RT-PCR dihitung 10 hari sejak tanggal onset dengan ditambah minimal 3 hari setelah tidak lagi menunjukkan gejala demam dan gangguan pernapasan.
- c. Kasus probable/kasus konfirmasi dengan gejala (simptomatik) yang mendapatkan hasil pemeriksaan *follow up* RT-PCR 1 kali negatif, dengan ditambah minimal 3 hari setelah tidak lagi menunjukkan gejala demam, dan gangguan pernapasan.

Sebagai contoh: pertama jika seorang pasien memiliki gejala selama 2 hari, maka pasien dapat keluar dari ruang isolasi setelah 10 hari + 3 hari = 13 hari dari tanggal pertama

kali muncul gejala atau onset gejala. Kedua, Jika seorang pasien dengan gejala selama 14 hari, maka pasien dapat keluar dari ruang isolasi setelah 14 hari + 3 hari = 17 hari setelah tanggal pertama kali onset gejala. Dan ketiga, Jika seorang pasien dengan gejala selama 30 hari, maka pasien dapat keluar ruang isolasi setelah 30 hari + 3 hari = 33 hari setelah tanggal pertama kali onset gejala

Setelah selesai isolasi pasien bisa dikatakan sembuh, pasien konfirmasi tanpa gejala, gejala ringan, gejala sedang, dan gejala berat/kritis dinyatakan sembuh apabila telah memenuhi kriteria selesai isolasi dan dikeluarkan surat pernyataan selesai pemantauan, berdasarkan penilaian dokter di fasyankes tempat dilakukan pemantauan atau oleh DPJP.

Pasien konfirmasi dengan gejala berat/kritis dimungkinkan memiliki hasil pemeriksaan follow up RT-PCR persisten positif, karena pemeriksaan RT-PCR masih dapat mendeteksi bagian tubuh virus COVID-19 walaupun virus sudah tidak aktif lagi (tidak menularkan lagi). Terhadap pasien tersebut, maka penentuan sembuh berdasarkan hasil assessmen yang dilakukan oleh DPJP.

Untuk kriteria pemulangan: Pasien dapat dipulangkan dari perawatan di rumah sakit, bila memenuhi kriteria selesai isolasi dan memenuhi kriteria klinis sebagai berikut:

1. Hasil kajian klinis menyeluruh termasuk diantaranya gambaran radiologis menunjukkan perbaikan, pemeriksaan darah menunjukkan perbaikan, yang dilakukan oleh DPJP menyatakan pasien diperbolehkan untuk pulang.
2. Tidak ada tindakan/perawatan yang dibutuhkan oleh pasien, baik terkait sakit COVID-19 ataupun masalah kesehatan lain yang dialami pasien. DPJP perlu mempertimbangkan waktu kunjungan kembali pasien

dalam rangka masa pemulihan. Khusus pasien konfirmasi dengan gejala berat/kritis yang sudah dipulangkan tetap melakukan isolasi mandiri minimal 7 hari dalam rangka pemulihan dan kewaspadaan terhadap munculnya gejala COVID-19, dan secara konsisten menerapkan protokol kesehatan.

H. Kematian

Kematian Covid-19 untuk kepentingan surveilans adalah kasus konfirmasi/probable Covid-19 yang meninggal. Prosedur dalam mengurus jenazah pasien muslim Covid-19 beserta petugas yang melaksanakan adalah sebagai berikut:

- a. Pelaporan kejadian dilaksanakan oleh: Masyarakat
- b. Konfirmasi kepastian kasus COVID-19 oleh: Petugas
- c. Memandikan jenazah oleh: Petugas Puskesmas/gugus tugas Puskesmas
- d. Mengkafani dilakukan oleh: petugas Puskesmas/gugus tugas
- e. Mensholatkan dilaksanakan oleh: petugas, masyarakat dan atau keluarga
- f. Menguburkan dilaksanakan oleh: petugas, masyarakat dan atau keluarga

Berikut adalah pertimbangan-pertimbangan utama ketika melakukan manajemen pengurusan jenazah pasien COVID-19:

- a. Orang dapat meninggal akibat COVID-19 di fasilitas pelayanan kesehatan, di rumah, atau di tempat lain;
- b. Ada asumsi umum bahwa orang yang meninggal akibat penyakit menular harus dikremasi untuk menghindari penyebaran penyakit tersebut; namun, tidak ada bukti

- yang mendukung asumsi ini. Kremasi adalah pilihan berdasarkan budaya dan sumber daya yang tersedia;
- c. Keselamatan dan kesejahteraan petugas yang menangani jenazah sangat penting. Sebelum melakukan pemulasaraan, petugas harus memastikan bahwa bahan dan sarana mencuci tangan, APD, dan persediaan pembersihan dan disinfeksi tersedia;
 - d. Martabat, tradisi budaya dan agama, serta keluarga orang yang meninggal harus selalu dihormati dan dilindungi;
 - e. Semua tindakan harus menghargai martabat orang yang meninggal, termasuk menghindari pemakaman atau kremasi korban COVID-19 secara terburu-buru;
 - f. Otoritas harus menangani setiap jenazah secara kasus per kasus dengan menyeimbangkan hak keluarga, keperluan menginvestigasi penyebab kematian, dan risiko pajanan terhadap infeksi;
 - g. Informasi tentang pemulasaraan jenazah di tempat kemanusiaan dapat dilihat di dokumen Inter-Agency Standing Committee (IASC) yang berjudul COVID19 interim guidance for the management of the dead in humanitarian settings.

I. Mortality surveillance, virologic surveillance, dan serologic surveillance

Mortality Surveillance

Terdapat berbagai pengertian surveilans, menurut WHO (2004), surveilans merupakan proses pengumpulan, pengolahan, analisis dan interpretasi data secara sistemik dan terus menerus serta penyebaran informasi kepada unit yang membutuhkan untuk dapat mengambil tindakan. Berdasarkan definisi diatas dapat diketahui bahwa

surveilans adalah suatu kegiatan pengamatan penyakit yang dilakukan secara terus menerus dan sistematis terhadap kejadian dan distribusi penyakit serta faktor-faktor yang mempengaruhinya pada masyarakat sehingga dapat dilakukan penanggulangan untuk dapat mengambil tindakan efektif.

Menurut CDC (Center of Disease Control), merupakan pengumpulan, analisis dan interpretasi data kesehatan secara sistematis dan terus menerus, yang diperlukan untuk perencanaan, implementasi dan evaluasi upaya kesehatan masyarakat, dipadukan dengan diseminasi data secara tepat waktu kepada pihak-pihak yang perlu mengetahuinya. Sementara menurut Timmreck (2005), pengertian surveilans kesehatan merupakan proses pengumpulan data kesehatan yang mencakup tidak saja pengumpulan informasi secara sistematis, tetapi juga melibatkan analisis, interpretasi, penyebaran, dan penggunaan informasi kesehatan. Hasil surveilans dan pengumpulan serta analisis data digunakan untuk mendapatkan pemahaman yang lebih baik tentang status kesehatan populasi guna merencanakan, menerapkan, mendeskripsikan, dan mengevaluasi program kesehatan masyarakat untuk mengendalikan dan mencegah kejadian yang merugikan kesehatan. Dengan demikian, agar data dapat berguna, data harus akurat, tepat waktu, dan tersedia dalam bentuk yang dapat digunakan.

Sedangkan menurut DCP2 (2008), surveilans kesehatan masyarakat adalah pengumpulan, analisis, dan analisis data secara terus-menerus dan sistematis yang kemudian didiseminasikan (disebarluaskan) kepada pihak-pihak yang bertanggungjawab dalam pencegahan penyakit dan masalah kesehatan lainnya.

Tujuan Surveilans menurut Depkes RI (2004) adalah untuk pencegahan dan pengendalian penyakit dalam masyarakat, sebagai upaya deteksi dini terhadap kemungkinan terjadinya kejadian luar biasa (KLB), memperoleh informasi yang diperlukan bagi perencanaan dalam hal pencegahan, penanggulangan maupun pemberantasannya pada berbagai tingkat administrasi.

Untuk melakukan penyelidikan secara epidemiologis, dilakukan kegiatan surveilans kematian. Surveilans epidemiologi kematian didefinisikan sebagai suatu komponen sistem informasi kesehatan yang memungkinkan dilakukan identifikasi, pencatatan, penghitungan dan penentuan penyebab dan pencegahan kematian pada periode waktu dan lokasi tertentu dengan tujuan yang berorientasi pada pengukuran yang penting untuk pencegahan. Setiap surveilans bertujuan untuk mengidentifikasi, yaitu menyelidiki semua kematian. Dengan pengidentifikasian dan penyelidikan setiap kematian maka tingkat resiko dan penyebab masalah yang ada bisa dipahami dengan cukup baik untuk mengevaluasi dan mengembangkan intervensi.

Salah satu tujuan utama surveilans kematian adalah untuk mengambil tindakan berdasarkan hasil analisa data. Hasil ini akan membantu menentukan permasalahan, menentukan ruang lingkup masalah, mengidentifikasi faktor medis dan non medis yang berhubungan dengan penyebab, dan menentukan intervensi yang penting untuk pengendalian masalah dan untuk mencegah kejadian berulang di masa mendatang. Tujuan lainnya adalah untuk membantu dan memandu para pengambil kebijakan di berbagai tingkat untuk mengawasi, merencanakan, mengevaluasi program-program kesehatan ibu yang ada dan mengalokasikan sumber daya serta sebagai alat advokasi.

Organisasi Kesehatan Dunia atau World Health Organization (WHO) melaporkan, mortality rate Covid-19 di Indonesia 0,34 per 100.000 penduduk. Bila dipersentasakan, maka angka kematian Covid-19 di Indonesia sebesar 3,4 persen. Data ini merupakan hasil analisis WHO pada periode 23 hingga 29 November 2020. Standar WHO, persentase kematian Covid-19 global sebesar 2,39 persen. Ini menunjukkan, persentase kematian COVID-19 di Indonesia lebih tinggi dari rata-rata global. Selama pekan tanggal 23 hingga 29 November, jumlah kematian akibat Covid-19 yang dikonfirmasi adalah 0,34 per 100.000 penduduk. WHO juga melaporkan, selama tiga minggu terakhir kasus kematian COVID-19 di Pulau Jawa tidak menunjukkan penurunan. Justru sebaliknya, kasus kematian COVID-19 di DKI Jakarta, Jawa Barat dan Jawa Tengah terus meningkat sejak tanggal 9 hingga 22 November 2020.

Masih dalam laporan tersebut, WHO mengatakan, Indonesia mencatat kasus kematian COVID-19 berdasarkan status konfirmasi positif. Padahal definisi yang ditetapkan WHO, kasus kematian yang dilaporkan adalah kasus konservasi maupun probable COVID-19. Sesuai WHO definisi, bagaimana pun, kematian akibat penyakit yang kompatibel secara klinis dalam COVID-19 yang mungkin atau dikonfirmasi kasus tersebut adalah kematian terkait Covid-19, kecuali jika ada penyebab kematian alternatif yang jelas yang tidak dapat dikaitkan COVID-19 (misalnya trauma).

Virologic Surveillance

Berdasarkan studi epidemiologi dan virologi menunjukkan bahwa COVID-19 terutama ditularkan dari orang yang bergejala ke orang lain yang berada jarak dekat melalui droplet. Droplet merupakan partikel berisi air dengan diameter $>5-10 \mu\text{m}$. Penularan droplet terjadi ketika seseorang berada dalam jarak dekat (dalam 1 meter) dengan seseorang yang memiliki gejala pernapasan (misalnya, batuk atau bersin) sehingga droplet berisiko mengenai mukosa (mulut dan hidung) serta konjungtiva (mata). Penularan juga dapat terjadi melalui benda dan permukaan yang terkontaminasi droplet di sekitar orang yang terinfeksi. Oleh karena itu, penularan virus COVID-19 dapat terjadi melalui kontak langsung dengan orang yang terinfeksi dan kontak tidak langsung dengan permukaan atau benda yang digunakan pada orang yang terinfeksi.

Pada surveilans virologi, deteksi virus SARS-CoV-2 dengan pengambilan dan pemeriksaan spesimen yang cepat dan akurat merupakan prioritas untuk mengendalikan wabah COVID-19. WHO merekomendasikan pemeriksaan molekuler bagi pasien yang terduga terinfeksi COVID-19. Metode yang dianjurkan adalah metode deteksi molekuler/NAAT (Nucleic Acid Amplification Test) seperti pemeriksaan RT-PCR, termasuk Tes Cepat Molekuler/TCM yang digunakan untuk pemeriksaan TB dan mesin PCR Program HIV AIDS dan PIMS yang digunakan untuk memeriksa Viral Load HIV. Deteksi asam nukleat adalah metode utama diagnosis laboratorium. Reverse transcription quantitative PCR (RT-PCR) adalah teknologi diagnosis

biologi molekuler berdasarkan urutan asam nukleat. Asam nukleat virus SARS-CoV-2 dapat dideteksi dengan RT-PCR dari usap nasofaring dan orofaringeal, feses, sputum atau sampel darah. Namun, pengumpulan jenis spesimen ini oleh tenaga kesehatan memerlukan kontak erat dengan pasien, yang menimbulkan risiko penyebaran virus ke tenaga kesehatan.

Pada kegiatan surveilans virologi dengan kondisi dengan keterbatasan kapasitas dan fasilitas pemeriksaan RT-PCR, Rapid Test dapat digunakan untuk skrining pada populasi spesifik dan situasi khusus. Kegiatan skrining yang dimaksud seperti pada pelaku perjalanan serta untuk pelacakan kontak di kelompok ramai dan beresiko seperti di lembaga pemasyarakatan, panti jompo, panti rehabilitasi, asrama, pondok pesantren, dan pada kelompok-kelompok berisiko lainnya. Pemeriksaan Rapid Test tidak digunakan untuk penegakan diagnosa COVID-19.

Kegiatan deteksi virus dan penemuan kasus di wilayah dapat dilakukan di fasilitas pelayanan kesehatan maupun di masyarakat. Kegiatan ini dilakukan untuk menemukan adanya seseorang yang terindikasi COVID-19 yang harus segera direspon. Bentuk respon berupa verifikasi, notifikasi, rujukan kasus dan respon penanggulangan. Bentuk kegiatan verifikasi adalah penyelidikan epidemiologi. Sedangkan, kegiatan respon penanggulangan antara lain; pemeriksaan virologi, identifikasi dan pemantauan kontak, rujukan, komunikasi risiko dan pemutusan rantai penularan. Penemuan kasus dilakukan melalui kegiatan surveilans ILI

(Influenza Like Illness) di Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama (FKTP) melalui Puskesmas dan jaringan/jejaringnya serta Surveilans Severe Acute Respiratory Syndrome (SARI) di Rumah Sakit atau Fasilitas Kesehatan Rujukan Tingkat Lanjut (FKRTL) baik swasta maupun pemerintah. Hal ini dapat dilihat melalui kunjungan pasien ke fasilitas pelayanan kesehatan yang memenuhi kriteria kasus dan hasil penelusuran kontak erat di masyarakat dan fasilitas kesehatan. Kontak dapat terjadi pada keluarga atau rumah tangga, petugas kesehatan di lingkungan rumah sakit, ruang kelas, tempat kerja dan sebagainya. Jika ditemukan orang yang memenuhi kriteria kasus maka dilakukan pemeriksaan laboratorium menurut surveilans virologi dengan RT PCR dan tatalaksana yang sesuai dengan kriteria.

Prinsip dasar upaya penanggulangan COVID-19 bertumpu pada penemuan kasus suspek/probable (find), yang dilanjutkan dengan upaya untuk isolasi (isolate) dan pemeriksaan laboratorium RT PCR untuk mendeteksi virus. Ketika hasil test RT-PCR positif dan pasien dinyatakan sebagai kasus konfirmasi, maka tindakan selanjutnya adalah tatalaksana manajemen klinis sesuai dengan prosedur. Pelacakan kontak (trace) harus segera dilaksanakan segera setelah kasus suspek/probable ditemukan. Kontak erat akan dikarantina selama 14 hari. Jika setelah dilakukan karantina selama 14 hari tidak muncul gejala, maka pemantauan dapat dihentikan. Akan tetapi jika selama pemantauan, kontak erat muncul gejala maka harus segera diisolasi dan dilakukan

pemeriksaan untuk mendeteksi virus COVID-19 dengan RT PCR.

Pada kegiatan surveilans virologi, selain pemeriksaan dan deteksi dini virus, dilakukan juga pencatatan dan pelaporan data hasil kegiatan pemeriksaan laboratorium. Seluruh laboratorium di lingkungan rumah sakit dan laboratorium lain yang ditunjuk untuk melakukan pemeriksaan uji RT-PCR SARS-CoV-2 diwajibkan melaporkan hasil pemeriksaan dalam waktu 1 x 24 jam ke Kementerian Kesehatan melalui aplikasi All Record TC-19. Untuk laboratorium rumah sakit yang ditunjuk untuk melakukan pemeriksaan COVID-19 dengan menggunakan alat TCM Tuberkulosis melaporkan hasil pemeriksaan dan penggunaan reagensinya melalui Sistem Informasi Tuberkulosis (SITB), dan RT-PCR Viral Load HIV melaporkan hasil pemeriksaan dan penggunaan reagensinya sesuai alur pelaporan RT-PCR, serta melengkapi Register Pemeriksaan Laboratorium sebagaimana formulir terlampir. Dalam hal pencatatan dan pelaporan untuk kepentingan kegiatan surveilans terutama surveilans virologi, laboratorium pemeriksa yang menggunakan TCM dan Viral Load, tetap diwajibkan memperbarui hasil pemeriksaannya di aplikasi All Record TC-19. Hal ini merupakan upaya yang dilakukan guna deteksi virus COVID-19 serta upaya pencegahan dan pengendalian COVID-19.

Serologic Surveillance

Serologic surveillance adalah suatu kegiatan pengamatan penyakit yang dilakukan secara terus menerus dan sistematis terhadap kejadian dan distribusi penyakit serta faktor-faktor yang mempengaruhinya pada masyarakat sehingga dapat dilakukan penanggulangan untuk dapat mengambil tindakan efektif melalui serologic.

Serologic adalah salah satu cabang imunologi yang memepelajari reaksi antigen -antibodi secara *in vitro*. Serologic dilakukan berdasarkan asumsi bahwa agen infeksius memicu host untuk menghasilkan anti bodi spesifik yang akan bereaksi dengan agen infeksius tersebut. Reaksi ini dapat digunakan untuk mengetahui respon tubuh terhadap agen infeksius secara kualitatif maupun kuantitatif. Sebenarnya mirip-mirip dengan rapid test sebab manfaat test serologi sama-sama bisa melihat antibodi sebagai respon terhadap infeksi bakteri atau virus dan test serologi ini digunakan sebagai skrining awal bukan untuk mendiagnosis, pada kasus penyakit COVID-19 diagnosis tetap dilakukan lewat RT-PCR/SWAB test.

Tes ini disebut dapat memberikan perincian yang lebih besar tentang prevalensi penyakit dalam suatu populasi, caranya adalah dengan mengidentifikasi individu yang telah mengembangkan antibodi terhadap virus.

Keuntungan melakukan pemeriksaan serologic untuk mendeteksi awal suatu penyakit, karena reaksi serologis spesifik untuk suatu agen infeksius dan waktu yang diperlukan lebih singkat dari pada pemeriksaan kultur atau identifikasi bakteri serta pengambilan sampel relatif mudah yaitu darah.

Sehubungan dengan COVID-19 ini serologi merupakan pemeriksaan yang digunakan untuk mendeteksi antibodi baik Imunoglobulin M (IgM) dan Imunoglobulin G (IgG) terhadap SARS-CoV-2 dalam darah. Cara mendeteksinya dilakukan dengan mengambil darah pasien dan dimasukkan ke tabung darah untuk di roses di labolatorium.

Hasil dari tes serologic ini bisa reaktif dan non reaktif. Kalau hasilnya reaktif kemungkinan tubuh kamu mengandung antibodi SARS-CoV-2. Antibodi reaktif tidak selalu diartikan virus sedang aktif dalam tubuh. Antibodi juga bisa terdeteksi karena adanya infeksi yang terjadi di masa lampau. Jika dinyatakan reaktif, kamu perlu melakukan isolasi mandiri sebelum melanjutkan tes PCR untuk memastikan positif atau negatif Corona karena tes antibodi bukan diagnosis pasti. Lain halnya jika kamu dinyatakan non reaktif, kemungkinan besar tubuh kamu belum memiliki antibodi saat ini. Namun hasil antibody SARS-CoV-2 non reaktif bukan berarti bahwa tubuh tidak terinfeksi virus Corona COVID-19. Jika hasil PCR/SWAB sudah dinyatakan positif, bila tanpa gejala tidak perlu dirawat tapi harus melakukan isolasi mandiri, physical distancing (jaga jarak), terapkan kebiasaan hidup bersih dan sehat, cuci tangan, serta gunakan masker.

Sebenarnya yang dideteksi pada test serologi sama dengan rapid test yaitu antibodi SARS-CoV-2. Namun untuk mengetahui apakah seseorang sudah terinfeksi virus Corona COVID-19 atau belum, tes serologi antibodi SARS-CoV-2 berbasis laboratorium ini pengerjaannya dilakukan oleh

instrumen robotik sehingga akurasi dari pengerjaan, diklaim lebih baik dan deteksi antibodinya diklaim lebih objektif daripada rapid test karena memiliki sensitivitas 100% dan tingkat spesifiknya hingga 99,8%.

Sedangkan bedanya dengan Real Time Reverse Transcription (RT) PCR SARS-CoV-2 adalah pemeriksaan untuk deteksi materi genetik SARS-CoV-2. RT-PCR dapat dikatakan sebagai gold standard untuk deteksi SARS-CoV-2. RT PCR SARS-CoV-2 hanya dapat dilakukan di beberapa laboratorium di Indonesia karena memerlukan laboratorium dengan spesifikasi ruangan, alat dan reagen khusus, tenaga ahli, serta proses yang lebih lama. Jadi dapat dikatakan meskipun test serologic tidak dapat secara spesifik digunakan untuk mendeteksi penularan COVID-19, test serologic ini bisa dimanfaatkan untuk meningkatkan surveillance dan penelitian epidemiologi penularan kasus di masyarakat.

Pada dasarnya, tujuan utama surveilans adalah memberikan informasi untuk memandu intervensi. Tujuan dan tindakan kesehatan masyarakat yang diperlukan untuk membuat intervensi yang berhasil menentukan desain dan implementasi sistem surveilans. Misalnya, jika tujuannya untuk mencegah penyebaran wabah penyakit infeksi akut, seperti SARS, pengelola perlu segera turun tangan untuk menghentikan penyebaran penyakit. Oleh karena itu, diperlukan sistem surveilans yang memberikan informasi peringatan dini secara cepat dari klinik dan laboratorium. Sebaliknya, penyakit kronis dan perilaku yang berhubungan dengan kesehatan berubah secara perlahan.

Dalam masa pandemi COVID 19 tujuan umum kegiatan surveilans antara lain:

- a. Memantau tren penularan COVID-19 pada tingkat nasional dan global.
- b. Melakukan deteksi cepat pada wilayah tanpa transmisi virus dan monitoring kasus pada wilayah dengan transmisi virus termasuk pada populasi rentan.
- c. Memberikan informasi epidemiologi untuk melakukan penilaian risiko tingkat nasional, regional, dan global.
- d. Memberikan informasi epidemiologi sebagai acuan kesiapsiagaan dan respon penanggulangan.
- e. Melakukan evaluasi terhadap dampak pandemi pada sistem pelayanan kesehatan dan sosial.

J. Prinsip dan Kegunaan Surveilans terkait COVID-19

Foege, Hogan, dan Newton (1976) menyatakan bahwa "alasan pengumpulan, analisis, dan penyebaran informasi tentang suatu penyakit adalah untuk mengendalikan penyakit itu. Pengumpulan dan analisis tidak boleh diizinkan untuk mengkonsumsi sumber daya jika tindakan tidak mengikuti. "

Prinsip dasar dari surveilans kesehatan masyarakat adalah bahwa surveilans harus dirancang dan dilaksanakan untuk memberikan informasi yang valid (benar) kepada pengambil keputusan secara tepat waktu dengan biaya serendah mungkin. Karena manajer tidak mungkin perlu melakukan intervensi untuk mengatasi perbedaan kecil antar area, mengorbankan ketepatan masuk akal untuk meningkatkan ketepatan waktu dan menghemat sumber daya yang dapat digunakan untuk intervensi kesehatan masyarakat. Kegunaan data pengawasan dapat dilihat

sebagai data langsung, tahunan, dan arsip, berdasarkan tindakan kesehatan masyarakat yang dapat diambil.

Salah satu pilar utama penanggulangan pandemi COVID-19 adalah surveilans yang baik. Surveilans bukan hanya pengumpulan data, melainkan proses sistematis yang terus berjalan, mulai dari pengumpulan, pengolahan, analisis, dan interpretasi data, lalu disampaikan untuk bahan pengambilan keputusan. Surveilans ini termasuk rangkaian panjang yang lengkap, mulai dari pengumpulan data di lapangan sampai penentuan ke kebijakan publik. Tujuan akhir surveilans COVID-19 adalah pemutusan rantai penularan serta mengatasi kesakitan dan kematian. Artinya, surveilans yang baik dan ketat merupakan kunci penting penurunan angka kesakitan dan kematian, yang sampai saat ini masih tinggi dan mengkhawatirkan.

Sesuai pedoman Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), setidaknya ada delapan kegiatan surveilans COVID-19. Sekali lagi, sebagai satu kesatuan dari pengumpulan dan analisis data sampai penentuan kebijakan, dan tentu disesuaikan dengan konteks Indonesia.

1. Deteksi kasus secara cepat dan dini dengan tes yang tepat, lalu pasien diisolasi dan diobati. Ini akan menentukan kebijakan publik tentang tes di masyarakat, bagaimana isolasi dilakukan, serta apakah fasilitas kesehatan mampu menangani pasien dengan baik. Sudah banyak dibahas peran besar tes sebagai lokomotif penanggulangan COVID-19 karena hanya dengan tes memadai pada penduduk, kita dapat melihat bagaimana besarnya masalah secara angka yang nyata. Juga penting dalam hal ini, bagaimana algoritma pelayanan bagi kasus dan kontakannya. Baik di komunitas maupun di fasilitas pelayanan kesehatan, yang harus ditunjang sarana dan prasarana memadai.

2. Sesudah menemukan kasus maka surveilans berikutnya menelusuri dan mengidentifikasi kontak, melakukan analisis pada kontak, dan mengarantinyanya. Pada prinsipnya, semua yang pernah kontak dengan kasus harus ditemukan dan ditangani. Tanpa upaya pada kontak, penyebaran penyakit tak bisa dikendalikan.
3. Memonitor angka kematian lengkap dengan variabelnya, seperti kelompok umur, ada tidaknya penyakit lain, lokasi meninggal, dan kajian klinis mendalam sebab kematian. Analisis berbasis bukti dan kebijakan yang tepat, akan menurunkan angka kematian.
4. Mendeteksi kluster, sekelompok orang mengalami gejala sama dan atau terdiagnosis sebagai Covid-19. Perhatian diberikan pada kelompok rentan. Dalam hal ini, perlu pula dianalisis kejadian penyakit sesudah terjadi kerumunan dengan berbagai alasannya, seperti pesta, pentas musik, kegiatan politik, dan lain-lain. Memonitor dan menentukan kebijakan tentang dampak Covid-19 pada sistem pelayanan kesehatan, termasuk yang banyak kita dengar tentang kewalahannya petugas kesehatan. Harus diingat, sistem kesehatan tak mungkin hanya bertumpu pada RS, tetapi harus bermula dari masyarakat/komunitas, pelayanan kesehatan primer, yakni puskesmas dan klinik, lalu sekunder, dan akhirnya tersier di RS rujukan.
5. Memonitor dan menentukan kebijakan tentang dampak Covid-19 pada sistem pelayanan kesehatan, termasuk yang banyak kita dengar tentang kewalahannya petugas kesehatan. Harus diingat, sistem kesehatan tak mungkin hanya bertumpu pada RS, tetapi harus bermula dari masyarakat/komunitas, pelayanan kesehatan primer, yakni puskesmas dan klinik, lalu sekunder, dan akhirnya

tersier di RS rujukan. Ini bisa sebagai masukan penting dalam mereformasi sistem kesehatan kita, yang kini banyak dibicarakan sehubungan dampak pandemi.

6. Tentang kosirkulasi virus SARS-CoV-2, virus influenza, dan virus penyebab gangguan pernapasan lainnya, serta patogen lain. Surveilans virologi diperlukan agar diperoleh gambaran utuh tentang situasi yang ada dan bagaimana mengatasinya. Kita tahu, penyakit, wabah, dan bahkan pandemi terjadi kalau ada ketidakseimbangan antara tiga faktor, manusianya (host), penyebabnya (agent) dalam hal ini virus penyebab Covid-19, dan lingkungan (environment) yang memengaruhinya. Artinya, tanpa surveilans virologi yang baik, sulit atau nyaris tak mungkin pandemi bisa dikendalikan.
7. Memantau kecenderungan pola epidemiologi penyakit, hasilnya bisa dipercaya jika yang dites sudah memadai untuk jumlah populasi yang ada. Pemantauan ini dapat menunjukkan, apakah kurva sudah melandai atau bahkan menurun, seperti yang sudah berhasil terjadi di beberapa negara tetangga kita di ASEAN. Selain itu, perlu dilakukan surveilans tentang perubahan, mutasi, dan evolusi virusnya sendiri, dikaitkan dengan upaya penanggulangan, termasuk kemungkinan kandidat vaksin yang ada. Sudah banyak dibahas, bagaimanapun aspek ekonomi dan sosial tak bisa terus berhenti karena pandemi.
8. Menilai bagaimana program penanggulangan dilakukan terukur baik dengan memperhatikan aspek pemulihan ekonomi dan kehidupan sosial. Kalau dari kaca mata kesehatan masyarakat, ada tiga domain utama agar roda ekonomi dan kehidupan sosial menggeliat. Pertama, aspek epidemiologi, yaitu ada indikasi kuat situasi

epidemi sudah terkendali. Kedua, jaminan kesiapan pelayanan kesehatan, termasuk alat, obat, dan tenaga kesehatannya dalam menangani lonjakan jumlah kasus karena pelonggaran pergerakan. Ketiga, kembali lagi sesuai judul tulisan ini, yaitu kuatnya sistem surveilans.

Individu di komunitas dapat memainkan peran penting dalam pengawasan COVID-19 dengan melakukan tes ketika mereka memiliki tanda dan gejala COVID-19; dan berpartisipasi dalam pelacakan kontak dan investigasi cluster

1. Surveilans di perawatan primer adalah untuk mendeteksi kelompok dan kasus di komunitas melalui pengujian di klinik perawatan primer atau di fasilitas pengujian komunitas. Pelaporan data harian ke otoritas lokal / nasional harus cepat (minimal # variabel data dan penggunaan aplikasi seluler, pesan teks atau panggilan telepon)
2. Surveilans berbasis rumah sakit untuk melaporkan kemungkinan atau konfirmasi kasus COVID-19 dan kematian dalam waktu 24 jam
3. Surveilans sentinel menggunakan Sistem Pengawasan dan Respons Influenza Global (GISRS) yang ada dapat digunakan untuk memantau tren penularan virus COVID-19 oleh komunitas, memahami peredaran bersama virus pernapasan, dan mendukung pembaruan tes diagnostik.
4. Peningkatan pengawasan fasilitas tempat tinggal dan kelompok rentan termasuk penemuan kasus secara aktif.

K. Membangun dan Memelihara Sistem Surveilans

Apa yang layak dilakukan adalah layak dilakukan Manajer yang memutuskan untuk menggunakan pengawasan kesehatan masyarakat sebagai alat manajemen harus menyadari bahwa mereka perlu memberikan dukungan politik dan sumber daya manusia dan keuangan. Seperti pada setiap sistem kesehatan, petugas kesehatan yang kompeten dan termotivasi perlu ditemukan atau dilatih dan diberikan jenjang karir dan pengawasan. Setelah seorang manajer memutuskan untuk membuat sistem pengawasan, ada enam langkah untuk membangun sistem tersebut. Karena sistem harus terus beradaptasi dengan perubahan populasi dan lingkungan fisik dan sosial, langkah-langkah ini terus menerus dihubungkan

L. Analisis dan Penyebaran Data Surveilans

Time, Place, Person

Informasi surveilans dianalisis menurut waktu, tempat, dan orang. Personel teknis yang berpengetahuan harus meninjau data secara teratur untuk memastikan validitasnya dan untuk mengidentifikasi informasi yang berguna bagi manajer puncak. Tabel dan grafik sederhana paling berguna untuk meringkas dan menyajikan data. Penyebaran data yang tepat waktu kepada mereka yang membuat kebijakan dan melaksanakan program intervensi sangat penting untuk kegunaan data pengawasan.

Bidang informatika kesehatan masyarakat yang berkembang pesat, yang berhubungan dengan pengumpulan, klasifikasi, penyimpanan, pengambilan, analisis, dan penyajian data kesehatan dalam jumlah besar, menawarkan potensi surveilans kesehatan masyarakat yang benar-benar terintegrasi berdasarkan standarisasi data, infrastruktur komunikasi, dan kebijakan tentang akses dan

berbagi data. Surveilans akan mendapatkan keuntungan dengan memasukkan pendekatan sistematis terhadap standar untuk konten data. Misalnya, Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (CDC) AS telah menggunakan sistem berbasis standar untuk mendukung pelaporan elektronik otomatis dari hasil laboratorium diagnostik penyakit yang dapat diberitahukan, sehingga meningkatkan jumlah kasus yang dilaporkan dan menerima hasil lebih cepat (Effler dan lainnya 1999).

Penggunaan standar data memfasilitasi perbandingan informasi surveilans dari waktu ke waktu (misalnya, pengukuran pengaruh intervensi program), di seluruh pendekatan surveilans yang berbeda (misalnya, pelaporan berbasis fasilitas dibandingkan dengan survei sampel), dan lintas negara dan wilayah. Agar kredibel, standar harus dikembangkan melalui proses partisipatif yang terbuka, oleh organisasi pengembangan standar terakreditasi yang diakui secara internasional yang juga mampu mempertahankan dan mengembangkan standar dalam jangka panjang. Kebutuhan data kesehatan masyarakat meluas ke berbagai bidang di luar pengobatan klinis (misalnya, racun lingkungan, cedera yang tidak disengaja, dan keamanan pangan). Salah satu program komputer berstandar internasional yang digunakan di banyak sistem informasi negara adalah Epi Info, program surveilans epidemiologi dan biostatistik yang banyak digunakan di seluruh dunia untuk analisis data surveilans (<http://www.cdc.gov/epiinfo>). CDC membuat, memelihara, dan mendistribusikan Info Epi tanpa biaya kepada pengguna.

Dalam masa pandemi Covid-19, Informasi pengawasan dianalisis menurut waktu, tempat, dan orang. Data pengawasan penting untuk COVID-19 harus dilaporkan,

dikompilasi, dan dianalisis setiap hari, dengan nol pelaporan jika tidak ada kasus. Data harus dikumpulkan baik secara nasional atau pada tingkat administrasi pemerintahan yang sesuai (misalnya, kabupaten, provinsi, prefektur, negara bagian). Analisis yang lebih mendalam tentang usia, jenis kelamin, pola pengujian, dan tingkat keparahan juga harus dilakukan secara berkala.

Laporan analisis rutin harus didistribusikan ke setiap situs pelaporan dalam sistem pengawasan dan idealnya dibuat tersedia untuk umum melalui situs web pemerintah. Banyak badan kesehatan masyarakat nasional dan lokal telah mengembangkan dasbor online untuk melaporkan data pengawasan. Untuk menginterpretasikan data surveilans secara bermakna dalam konteks penyakit baru ini, WHO merekomendasikan agar data surveilans dianalisis dan disajikan dengan deskripsi yang jelas tentang: definisi kasus yang digunakan untuk kasus yang mungkin dan terkonfirmasi (misalnya apakah orang dengan hasil positif pada tes cepat dihitung sebagai kasus yang dikonfirmasi); strategi deteksi (misalnya, penemuan kasus aktif, deteksi komunitas); dan strategi pengujian (pengujian bertarget atau sistematis, pengujian terbatas pada pasien rawat inap, dll.); termasuk perubahan definisi / kriteria dari waktu ke waktu. Perubahan definisi dan / atau kriteria berdampak pada kepastian kasus dan, akibatnya, beberapa parameter epidemiologi, seperti kurva epidemi dan perhitungan rasio kematian kasus. Data yang relevan harus dilaporkan ke Organisasi Kesehatan Dunia sebagaimana diuraikan pada bagian di bawah ini: melaporkan data pengawasan COVID-19 ke WHO. Negara juga didorong untuk memantau kualitas surveilans COVID-19 dengan memantau indikator kinerja seperti ketepatan waktu, kelengkapan dan keterwakilan data surveilans. WHO meminta agar Negara Anggota

melaporkan jumlah harian kasus dan kematian serta jumlah agregat mingguan dari kasus dan kematian pada tingkat agregasi yang berbeda.

M. Surveilans sebagai Komponen Sistem Kesehatan Masyarakat Nasional

Setiap penyelenggaraan surveilans epidemiologi penyakit dan masalah kesehatan lainnya sebagaimana tersebut diatas terdiri dari beberapa komponen yang menyusun bangunan sistem surveilans yang terdiri atas komponen sebagai berikut:

1. Tujuan yang jelas dan dapat diukur
2. Unit surveilans epidemiologi yang terdiri dari kelompok kerja surveilans epidemiologi dengan dukungan tenaga profesional. Untuk tenaga profesional dalam penanganan COVID-19 seperti dokter spesialis, dokter umum, perawat, perawat ipcn dan tenaga kesehatan lain.
3. Konsep surveilans epidemiologi sehingga terdapat kejelasan sumber dan cara-cara memperoleh data, cara-cara mengolah data, cara-cara melakukan analisis, sasaran penyebaran atau pemanfaatan data dan informasi epidemiologi, serta mekanisme kerja surveilans epidemiologi
4. Dukungan advokasi, peraturan perundang-undangan, sarana dan anggaran
5. Pelaksanaan mekanisme kerja surveilans epidemiologi.
6. Jejaring surveilans epidemiologi yang dapat membangun kerjasama dalam pertukaran data dan informasi epidemiologi, analisis, dan peningkatan kemampuan surveilans epidemiologi.
7. Indikator kinerja

8. Sumber Data, Pelaporan, dan Penyebaran Data dan Informasi Data Sumber data surveilans epidemiologi meliputi:
- Data kesakitan yang dapat diperoleh dari unit pelayanan kesehatan dan masyarakat.
 - Data kematian yang dapat diperoleh dari unit pelayanan kesehatan serta laporan kantor pemerintah dan masyarakat.
 - Data demografi yang dapat diperoleh dari unit statistik kependudukan dan masyarakat
 - Data geografi yang dapat diperoleh dari unit unit meteorologi dan geofisika
 - Data laboratorium yang dapat diperoleh dari unit pelayanan kesehatan dan masyarakat.
 - Data kondisi lingkungan.
 - Laporan wabah
 - Laporan penyelidikan wabah/KLB
 - Laporan hasil penyelidikan kasus perorangan
 - Studi epidemiology dan hasil penelitian lainnya
 - Data hewan dan vektor sumber penular penyakit yang dapat diperoleh dari unit pelayanan kesehatan dan masyarakat.
 - Laporan kondisi pangan.
 - Data dan informasi penting lainnya.

Pelaporan Unit sumber data menyediakan data yang diperlukan dalam penyelenggaraan surveilans epidemiologi termasuk rumah sakit, puskesmas, laboratorium, unit penelitian, unit program - sektor dan unit statistik lainnya. Penyebaran Data dan Informasi Data, informasi dan rekomendasi sebagai hasil kegiatan surveilans epidemiologi disampaikan kepada pihak-pihak yang dapat melakukan tindakan penanggulangan penyakit atau upaya peningkatan

program kesehatan, pusatpusat penelitian dan pusat-pusat kajian serta pertukaran data dalam jejaring surveilans epidemiologi. Pencatatan dan pelaporan kasus terkait COVID-19 harus menjadi alat komunikasi efektif antara petugas kesehatan baik di daerah maupun di pusat, agar terjadi kesinambungan informasi dan upaya pengendalian kasus dapat tercapai. Oleh karena itu sistem pencatatan dan pelaporan COVID-19 harus dilaksanakan secara cepat, tepat, lengkap dan valid, dengan tetap memperhatikan indikator kinerja surveilans yaitu kelengkapan dan ketepatan laporan. Pencatatan dan pelaporan COVID-19 terbagi menjadi laporan notifikasi kasus, laporan pengiriman dan pemeriksaan spesimen, laporan penyelidikan epidemiologi, pelacakan dan pemantauan kontak, dan laporan harian agregat. Secara umum, pencatatan dan pelaporan kasus COVID 19 dilaksanakan terkomputerisasi dengan cara online berbasis aplikasi. Beberapa wilayah yang tidak bisa melaporkan secara online, pengiriman pelaporan dilakukan secara offline menggunakan formulir-formulir terlampir melalui mekanisme yang disepakati. Laporan offline dari fasyankes akan diinput ke aplikasi online oleh dinas kesehatan kabupaten/kota. Aplikasi online yang sudah disiapkan sebagai sistem pencatatan dan pelaporan COVID-19 adalah: All Record TC-19 (<https://allrecordtc19.kemkes.go.id>), dan Sistem Online Pelaporan Harian COVID-19 (<https://s.id/laporhariancovid>). Unit-unit yang melakukan pencatatan kasus COVID-19 diantaranya:

- a. Puskesmas
- b. Rumah sakit
- c. Klinik dan fasilitas pelayanan kesehatan lainnya
- d. Kantor Kesehatan Pelabuhan (KKP)

e. Dinas Kesehatan Kabupaten/Kota

Pada tanggal 27 May 2021, WHO mengeluarkan Pedoman Kesiapsiagaan kritis, kesiapan dan tindakan tanggapan untuk COVID-19 yang membahas Skenario penularan yang ditentukan oleh WHO dalam tabel berikut ini:

Kategori	Definisi Negara/wilayah/wilayah dengan
Tidak ada kasus (aktif)	Tidak ada kasus baru yang terdeteksi selama setidaknya 28 hari (maksimum dua kali lipat masa inkubasi), dengan adanya sistem pengawasan* yang kuat. Ini menyiratkan risiko infeksi mendekati nol untuk populasi umum.
Kasus impor / sporadis	Kasus yang terdeteksi dalam 14 hari terakhir semuanya diimpor, sporadis (mis. diperoleh laboratorium atau zoonosis) atau semuanya terkait dengan impor/sporadik kasus, dan tidak ada sinyal yang jelas dari akuisisi lokal lebih lanjut penularan. Ini menyiratkan risiko minimal infeksi untuk umum populasi.
Klaster	Kasus yang terdeteksi dalam 14 hari terakhir sebagian besar terbatas pada klaster yang terdefinisi dengan baik yang tidak secara langsung terkait dengan kasus yang diimpor, tetapi yang semuanya terkait oleh waktu, lokasi geografis, dan eksposur umum. Ini diasumsikan bahwa ada sejumlah kasus yang tidak teridentifikasi di daerah tersebut. Ini menyiratkan risiko infeksi yang rendah kepada orang lain di komunitas yang lebih luas jika terpapar untuk cluster ini dihindari.

Transmisi komunitas level 1 (CT1) -	Low incidence Insiden rendah dari kasus yang didapat secara lokal dan tersebar luas terdeteksi dalam 14 hari terakhir, dengan banyak kasus tidak terkait dengan kelompok tertentu; transmisi dapat difokuskan pada sub-kelompok populasi tertentu. Risiko infeksi rendah untuk populasi umum.
Transmisi komunitas level 2 (CT2) -	Moderate incidence Insiden moderat dari kasus yang didapat secara lokal dan tersebar luas yang terdeteksi dalam 14 hari terakhir; transmisi kurang terfokus pada subkelompok populasi tertentu. Risiko infeksi sedang untuk populasi umum.
Transmisi komunitas level 3 (CT3) -	High incidence Insiden tinggi dari kasus yang didapat secara lokal dan tersebar luas dalam 14 hari terakhir; penularannya meluas dan tidak terfokus pada sub kelompok populasi. Risiko tinggi infeksi untuk populasi umum.
Transmisi komunitas level 4 (CT4) -	Very high incidence Insiden yang sangat tinggi dari kasus yang didapat secara lokal dan tersebar luas dalam 14 hari terakhir. Risiko infeksi yang sangat tinggi untuk populasi umum.

N. Ancaman Mutasi

Coronavirus termasuk kedalam Famili Coronaviridae, ordo Niodovirales. Coronavirus memiliki ukuran dengan diameter 65-125 nm dan mengandung rantai tunggal RNA sebagai materi intinya (nucleus), panjangnya sekitar 26 sampai 32 kbs (Shereen, M.A et al. 2020).

WHO, bekerja sama dengan otoritas nasional, lembaga dan peneliti, terus memantau masyarakat peristiwa kesehatan yang terkait dengan varian SARS-CoV-2 dan memberikan pembaruan saat informasi baru menjadi tersedia. Informasi lebih lanjut tentang latar belakang varian yang menjadi perhatian / *variants of concern* (VOC). WHO bekerja dengan mitra untuk mengevaluasi bukti yang tersedia seputar penularan, tingkat keparahan, antibodi kemampuan netralisasi dan dampak potensial pada vaksin mutasi tertentu, varian yang diminati dan varian perhatian. Di sini kami memberikan pembaruan tentang studi yang sedang berlangsung, serta distribusi geografis tiga varian kekhawatiran seperti yang dilaporkan oleh negara, wilayah, dan wilayah (negara selanjutnya) pada 25 Januari 2021:

1. **Varian VOC 202012/01, silsilah B.1.1.7**

Sejak pembaruan terakhir kami pada 19 Januari, varian VOC 202012/01 telah telah terdeteksi di sepuluh negara tambahan. Pada 25 Januari, total 70 negara di enam wilayah WHO telah melaporkan baik kasus impor atau penularan komunitas dari varian ini. Transmisi lokal telah dilaporkan di beberapa negara Eropa lainnya.

2. **Varian 501Y.V2, silsilah B.1.351**

Sejak pembaruan terakhir pada 19 Januari, 501Y.V2 telah dilaporkan dari delapan negara tambahan - sekarang berjumlah 31 negara di lima dari enam wilayah WHO. Di selatan Afrika, tempat varian ini awalnya diidentifikasi,

kasus mingguan baru meningkat dari awal November 2020, memuncak pada awal Januari 2021. Dalam dua minggu terakhir, tren penurunan telah diamati.

3. **Varian P.1, garis keturunan B.1.1.28**

Sejak pembaruan terakhir, varian P.1 telah dilaporkan dalam enam negara. Sampai saat ini, varian ini dilaporkan di delapan negara. Di Brasil, di mana varian awalnya diidentifikasi selain deteksi dalam kelompok pelancong dari Brasil ke Jepang, jumlah mingguan baru kasus dalam dua minggu terakhir dilaporkan pada tingkat yang lebih tinggi dibandingkan dengan September hingga November 2020, dan kematian mingguan baru telah meningkat sejak awal November 2020. Kasus mingguan tertinggi sejak awal pandemi dilaporkan pada minggu yang dimulai 11 Januari 2021. Berdasarkan penyelidikan awal dilakukan di Manaus, Negara Bagian Amazonas, telah terjadi peningkatan proporsi kasus yang diurutkan sebagai varian P.1, dari 52,2% (35/67) pada Desember 2020 menjadi 85,4% (41/48) pada Januari 2021, menyoroti lokal yang sedang berlangsung transmisi varian ini dan, mengingat mutasi yang didokumentasikan, meningkatkan kekhawatiran serupa untuk potensi peningkatan penularan atau kecenderungan untuk infeksi ulang. Studi lebih lanjut diperlukan untuk menilai apakah ada perubahan dalam transmibilitas, keparahan atau aktivitas penetral antibodi sebagai akibat dari varian baru ini.

Implikasi dari varian yang terdeteksi di Inggris & Afrika Selatan

Function of SARS-CoV-2	Varian terdeteksi di Inggris Raya	Varian terdeteksi di Afrika Selatan
Transmisibilitas	Peningkatan transmisibilitas	Peningkatan transmisibilitas
Tingkat keparahan penyakit	data awal menunjukkan tidak ada perubahan dalam keparahan penyakit, namun lebih banyak penelitian dibutuhkan	data awal menunjukkan tidak ada perubahan dalam keparahan penyakit, namun lebih banyak penelitian dibutuhkan
Vaksin	data awal menunjukkan variannya adalah tidak mungkin berdampak pada kemanjuran vaksin	data awal menyarankan vaksin terus bekerja, namun lebih banyak studi dibutuhkan

Diagnostik	dapat mempengaruhi kinerja beberapa tes PCR	diperlukan lebih banyak studi
Terapi	diperlukan lebih banyak studi	diperlukan lebih banyak studi

*The Latest on The Covid-19 Global Situation & The Emergence of New Mutations & Variants Who, Epi-Win, Infodemic Management 24 January 2021.

Untuk mencegah penyebaran virus, perawatan pasien yang terkelola tetap diperlukan dengan identifikasi dini, isolasi cepat, penetapan tindakan pencegahan dan pengendalian infeksi tepat waktu, bersama dengan perawatan simptomatik untuk pasien dengan penyakit ringan. Perawatan suportif diperlukan untuk mereka yang menderita COVID-19 berat. Perhatian khusus harus diberikan dan lebih banyak upaya dilakukan untuk mengurangi penularan ke populasi yang rentan, termasuk penyedia layanan kesehatan, pasien immunocompromised, anak-anak dan orang tua.

Sistem pelayanan kesehatan juga harus beroperasi dengan lebih dari satu kapasitas maksimum. Kerjasama antara sistem perawatan kesehatan dan WHO diperlukan untuk mengurangi infeksi. Media internasional, media sosial dan budaya masyarakat harus digunakan untuk menjaga kebersihan pribadi, meminimalkan risiko paparan, menghindari pertemuan dan mencegah semua fenomena

yang mengarah pada banyak kontak antara orang. Komunitas kesehatan masyarakat global harus mempertimbangkan efek pembatalan pertemuan massal terhadap kesejahteraan masyarakat di masa depan melalui resesi ekonomi serta melalui penyebaran, atau sebaliknya, COVID-19. RT-PCR kuantitatif adalah yang paling spesifik dan sensitif yang telah disetujui dan langsung digunakan oleh banyak laboratorium referensi di seluruh dunia.



DAFTAR PUSTAKA

- Abouelkheir, M. & El- Metwally, T. H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors can inhibit angiotensin converting enzyme. *Eur. J. Pharmacol.* 862, 172638 (2019).
- Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., et al. (2020). Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 383, 120-128. doi: 10.1056/nejmoa2015432
- Adams DP. Wartime bureaucracy and penicillin allocation: the Committee on Chemotherapeutic and Other Agents, 1942-44. *J Hist Med Allied Sci.* 1989; 44: 196-217.
- Afify, H. M. A., Waits, G. S., Ghoneum, A. D., Cao, X., Li, Y., and Soliman, E. Z.(2018). Peguero electrocardiographic left ventricular hypertrophy criteria and risk of mortality. *Front. Cardiovasc. Med.* 5:75. doi: 10.3389/fcvm.2018.00075
- Pitoulis, F. G., and Terracciano, C. M. (2020). Heart plasticity in response to pressure- and volume-overload: a review of findings in compensated and decompensated phenotypes. *Front. Physiol.* 11:92. doi: 10.3389/fphys.2020.00092
- Ainscough, J. F., Drinkhill, M. J., Sedo, A., Turner, N. A., Brooke, D. A., Balmforth, A. J., et al. (2009). Angiotensin II type-1 receptor activation in the adult heart causes blood pressure-independent hypertrophy and cardiac dysfunction.

- Albarazani, K. et al. Intestinal serine protease inhibition increases FGF21 and improves metabolism in obese mice. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 316, G653–G667 (2019).
- Algeelani, S., Alam, N., Hossain, M. A., Mikus, G. & Greenblatt, D. J. In vitro inhibition of human UGT isoforms by ritonavir and cobicistat. *Xenobiotica* 48, 764–769 (2018).
- Andersen, P. I. et al. Discovery and development of safe- in-man broad- spectrum antiviral agents. *Int. J. Infect. Dis.* 93, 268–276 (2020).
- Arakawa, M. et al. Inhibition of monocyte adhesion to endothelial cells and attenuation of atherosclerotic lesion by a glucagon- like peptide-1 receptor agonist, exendin-4. *Diabetes* 59, 1030–1037 (2010).
- Arentz, M. et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA* 323, 1612–1614 (2020).
- Arepally, G. M. & Ortel, T. L. Changing practice of anticoagulation: will target- specific anticoagulants replace warfarin? *Annu. Rev. Med.* 66, 241–253 (2015).
- Ari A. Practical strategies for a safe and effective delivery of aerosolized medications to patients with COVID-19. *Respir Med* 2020:105987. doi: 10.1016/j.rmed.2020. 105987
- Aro, A. L., and Chugh, S. S. (2016). Clinical diagnosis of electrical versus anatomic left ventricular hypertrophy: prognostic and therapeutic implications. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 9:e003629.
- Aroor, A., Zuberek, M., Duta, C., Meuth, A., Sowers, J. R., Whaley-Connell, A., et al. (2016). Angiotensin II

- stimulation of DPP4 activity regulates megalin in the proximal tubules. *Int. J. Mol. Sci.* 17:780. doi: 10.3390/ijms17050780
- Arunachalam, P. S. et al. Systems biological assessment of immunity to mild versus severe COVID-19 infection in humans. *Science* 369, 1210–1220 (2020).
- Assaloni, R. et al. Coronavirus disease (Covid-19): how does the exercise practice in active people with type 1 diabetes change? A preliminary survey. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 166, 108297 (2020).
- Athauda, D. et al. Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo- controlled trial. *Lancet* 390, 1664–1675 (2017).
- Baggio, L. L. et al. Plasma levels of DPP4 activity and sDPP4 are dissociated from inflammation in mice and humans. *Nat. Commun.* 11, 3766 (2020).
- Bao, L. et al. Lack of reinfection in rhesus macaques infected with SARS- CoV-2. Preprint at bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990226> (2020).
- Barron, E. et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 8, 813–822 (2020).
- Beigel, J. H. et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 383, 992–994 (2020).
- Beigel, J. H. et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 – preliminary report. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764> (2020).
- Bernigni, A., Cassis, P., and Remuzzi, G. (2010). Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology

and aging. *EMBO Mol. Med.* 2, 247-257. doi: 10.1002/emmm.201000080

Beraldo, J. I., Benetti, A., Borges-Júnior, F. A., Arruda-Junior, D. F., Martins, F. L., Jensen, L., et al. (2019). Cardioprotection conferred by sitagliptin is associated with reduced cardiac angiotensin II/Angiotensin-(1-7) balance in experimental chronic kidney disease. *Int. J. Mol. Sci.* 20:1940. doi: 10.3390/ijms20081940

Bermejo-Martin, J. F., Almansa, R., Torres, A., Gonzalez-Rivera, M., and Kelvin, D. J. (2020). COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction. *Cardiovasc. Res.* 116, e132-e133.

Berthon BS, MacDonald-Wicks LK, Wood LG. A systematic review of the effect of oral glucocorticoids on energy intake, appetite, and body weight in humans. *Nutrition research* (New York, NY). 2014;34(3):179-190.

Bessiere, F. et al. Assessment of QT intervals in a case series of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin in an intensive care unit. *JAMA Cardiol.* 5, 1067-1069 (2020).

Bhatnagar, T. et al. Lopinavir/ritonavir combination therapy amongst symptomatic coronavirus disease 2019 patients in India: protocol for restricted public health emergency use. *Indian J. Med. Res.* 151, 184-189 (2020).

Bhatraju, P. K. et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region - case series. *N. Engl. J. Med.* 382, 2012-2022 (2020).

Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, et al. Care of patients with liver disease

- during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. *JHEP Rep* 2020;2(3):100113.
- Bonami, R. H. et al. Bruton's tyrosine kinase promotes persistence of mature anti- insulin B cells. *J. Immunol.* 192, 1459–1470 (2014).
- Bonaventura, A. & Montecucco, F. Steroid- induced hyperglycemia: an underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 139, 203–220 (2018).
- Bronte, V. et al. Baricitinib restrains the immune dysregulation in severe COVID-19 patients. *J. Clin. Invest.* <https://doi.org/10.1172/JCI141772> (2020).
- Brown, T. T. et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch. Intern. Med.* 165, 1179–1184 (2005).
- Buehler JW. Surveillance. In: Rothman KJ, Greenland S. (ed) *Modern Epidemiology*. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998; 435-458.
- Burhan E, et al. *Pedoman tatalaksana COVID-19*. Edisi 3. Jakarta; 2020.
- Cameron, A. R. et al. Anti- inflammatory effects of metformin irrespective of diabetes status. *Circ. Res.* 119, 652–665 (2016).
- Cao, B. et al. A trial of lopinavir- ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 382, 1787–1799 (2020).
- Cao, B. et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 382, 1787–1799 (2020).

- Capaldo, B. et al. Blood glucose control during lockdown for COVID-19: CGM metrics in Italian adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 43, e88–e89 (2020).
- Cardiovasc. Res.* 81, 592–600. doi: 10.1093/cvr/cvn230 Imai, Y., Kuba, K., Rao, S., Huan, Y., Guo, F., Guan, B., et al. (2005). Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 436, 112–116. doi: 10.1038/nature03712
- Carey, I. M. et al. Risk of infection in type 1 and type 2 diabetes compared with the general population: a matched cohort study. *Diabetes Care* 41, 513–521 (2018).
- Cariou, B. et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 63, 1500–1515 (2020).
- Carson, P., Giles, T., Higginbotham, M., Hollenberg, N., Kannel, W., and Siragy, H. M. (2001). Angiotensin receptor blockers: evidence for preserving target organs. *Clin. Cardiol.* 24, 183–190. doi: 10.1002/clc.4960240303
- Castaneda, S. et al. Rapid beneficial effect of the IL-6 receptor blockade on insulin resistance and insulin sensitivity in non-diabetic patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 37, 465–473 (2019).
- CDC. *Guideline of Surveillance*, 2020.
- Ceriello, A. et al. Glucagon-like peptide 1 reduces endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 36, 2346–2350 (2013).
- Ceriello, A., Stoian, A. P. & Rizzo, M. COVID-19 and diabetes management: what should be considered? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 163, 108151 (2020).

- Chakravarti, H. N. & Nag, A. Efficacy and safety of hydroxychloroquine as add-on therapy in uncontrolled type 2 diabetes patients who were using two oral antidiabetic drugs. *J. Endocrinol. Invest.* <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01330-5> (2020).
- Channappanavar, R. & Perlman, S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* 39, 529–539 (2017).
- Cheema, A. K. et al. Integrated datasets of proteomic and metabolomic biomarkers to predict its impacts on comorbidities of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 13, 2409–2431 (2020).
- Chemla, D., Antony, I., Lecarpentier, Y., and Nitenberg, A. (2003). Contribution of systemic vascular resistance and total arterial compliance to effective arterial elastance in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 285, H614–H620.
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091.
- Chen, Z. et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758> (2020).
- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;97(5):829–38, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.
- Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., et al. (2020). Kidney disease is associated with in-

- hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 97, 829–838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005
- Chin, J. H., Lee, E. H., Kim, W. J., Choi, D. K., Hahm, K. D., Sim, J. Y., et al. (2013). Positive end-expiratory pressure aggravates left ventricular diastolic relaxation further in patients with pre-existing relaxation abnormality. *Br. J. Anaesth.* 111, 368–373. doi: 10.1093/bja/aet061
- Chirinos, J. A., Rietzschel, E. R., Shiva-Kumar, P., De Buyzere, M. L., Zamani, P., Claessens, T., et al. (2014). Effective arterial elastance is insensitive to pulsatile arterial load. *Hypertension* 64, 1022–1031. doi: 10.1161/hypertensionaha.114.03696
- Chirinos, J. A., Segers, P., Hughes, T., and Townsend, R. (2019). Large-artery stiffness in health and disease: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 74, 1237–1263. doi: 10.1016/j.jacc.2019.07.012
- Ikonomidis, I., Aboyans, V., Blacher, J., Brodmann, M., Brutsaert, D. L., Chirinos, J. A., et al. (2019). The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European society of cardiology working group on aorta & peripheral vascular diseases, European association of cardiovascular imaging, and heart failure association. *Eur. J. Heart Fail.* 21, 402–424. doi: 10.1002/ejhf.1436
- Chung, W. S., Lin, C. L. & Kao, C. H. Diabetes increases the risk of deep- vein thrombosis and pulmonary embolism. A population- based cohort study. *Thromb. Haemost.* 114, 812–818 (2015).
- Codo, A. C. et al. Elevated glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocyte response through a HIF-

- 1 α /glycolysis- dependent axis. *Cell Metab.* 32, 437–446.e5 (2020).
- Connors, J. M. & Levy, J. H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 135, 2033–2040 (2020).
- Contoli M, Message SD, Laza SV, Edwards MR, Wark PA, Bartlett NW, et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med* 2006;12(9):1023–6, <http://dx.doi.org/10.1038/nm1462>
- Coperchini, F., Chiovato, L., Croce, L., Magri, F. & Rotondi, M. The cytokine storm in COVID-19: an overview of the involvement of the chemokine/ chemokine- receptor system. *Cytokine Growth Factor. Rev.* 53, 25–32 (2020).
- Costa, L. B., Perez, L. G., Palmeira, V. A., Macedo e Cordeiro, T., Ribeiro, V. T., Lanza, K., et al. (2020). Insights on SARS-CoV-2 molecular interactions with the renin-angiotensin system. *Front. Cell Dev. Biol.* 8:559841. doi: 10.3389/fcell. 2020.559841
- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002; 420: 860-7.
- COVID-19 RISK and Treatments (CORIST) Collaboration. Use of hydroxychloroquine in hospitalised COVID-19 patients is associated with reduced mortality: Findings from the observational multicentre Italian CORIST study. *Eur. J. Intern. Med.* <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.08.019> (2020).
- Crackower, M. A., Sarao, R., Oudit, G. Y., Yagil, C., Kozieradzki, I., Scanga, S. E., et al. (2002). Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 417, 822–828.

- Critchley, J. A. et al. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study. *Diabetes Care* 41, 2127–2135 (2018).
- Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov.* 2020; 10: 783-91.
- Dalan, R. et al. The association of hypertension and diabetes pharmacotherapy with COVID-19 severity and immune signatures: an observational study. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa098> (2020).
- Dany L. COVID-19: Protecting Health-care Workers. *Lancet* 2020;395.[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30627-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30627-9).
- Deanfield, J. E., Halcox, J. P., and Rabelink, T. J. (2007). Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 115, 1285–1295. doi: 10.1161/circulationaha.106.652859
- Dequin, P. F. et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 324, 1298–1306 (2020).
- Díaz E, Rodríguez A, Martín-Loeches I, et al. Impact of Obesity in Patients Infected With 2009 Influenza A(H1N1). *Chest*. 2011;139(2):382-386. Gao F, Zheng KI, Wang XB, et al. Obesity Is a Risk Factor for Greater COVID-19 Severity. 2020.
- Dimopoulos, G. et al. Favorable anakinra responses in severe Covid-19 patients with secondary hemophagocytic

- lymphohistiocytosis. *Cell Host Microbe* 28, 117–123.e1 (2020).
- Dinkes Sumut. 2020. Surveilans Strategi Utama Perangi COVID-19. (<http://dinkes.sumutprov.go.id/artikel/surveilans-strategi-utama-perangi-covid-19>).
- Domingo E. RNA virus evolution, population dynamics, and nutritional status. *Biological Trace Element Research*. 1997;56(1):23-30 Honce R, Schultz-Cherry S. Impact of Obesity on Influenza A Virus Pathogenesis, Immune Response, and Evolution. *Frontiers in Immunology*. 2019;10(1071).
- Dover, A. R. et al. Assessment of the effect of the COVID-19 lockdown on glycaemic control in people with type 1 diabetes using flash glucose monitoring. *Diabet. Med.* <https://doi.org/10.1111/dme.14374> (2020).
- Driggin, E. et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 75, 2352–2371 (2020).
- Drucker, D. J. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr. Rev.* 41, 457–470 (2020).
- Drucker, D. J. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 3, 153–165 (2006).
- Eketunde, A. O., Mellacheruvu, S. P. & Oreoluwa, P. A review of postmortem findings in patients with COVID-19. *Cureus* 12, e9438 (2020).
- Fan Z, Chen L, Li J, Tian C, Zhang Y, Huang S, et al. Clinical features of COVID-19 related liver damage. medRxiv 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20026971>.

- Fehrenbach, D. J., Dasinger, J. H., Lund, H., Zemaj, J., and Mattson, D. L. (2020). Splenocyte transfer exacerbates salt-sensitive hypertension in rats. *Exp. Physiol.* 105, 864–875. doi: 10.1113/ep088340
- Fei, Y., Tang, N., Liu, H. & Cao, W. Coagulation dysfunction: a hallmark in COVID-19. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 144, 1223–1229 (2020).
- Feldmann, M. et al. Trials of anti- tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet* 395, 1407–1409 (2020).
- Ferrario, C. M. et al. Effect of angiotensin- converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin- converting enzyme 2. *Circulation* 111, 2605–2610 (2005).
- Frasca D, Blomberg B, Paganelli R. Aging, Obesity, and Inflammatory Age-Related Diseases. *Frontiers in Immunology.* 2017;8:1754.
- Fried, J. A. et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation* 141, 1930–1936 (2020).
- Galanaud, J. P. et al. Predictors of post- thrombotic ulcer after acute DVT: the RIETE registry. *Thromb. Haemost.* 118, 320–328 (2018).
- Garassino MC, Whisenant JG, Huang LC, Trama A, Torri V, Agustoni F, et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 914-22.
- Garcia-Moguel I, Diaz Campos R, Alonso Charterina S, Fernandez Rodriguez C, Fernandez Crespo J. COVID-19, severe asthma, and biologics. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020; 125: 357-9 e1.

- Garg, S. K., Rodbard, D., Hirsch, I. B. & Forlenza, G. P. Managing new-onset type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic: challenges and opportunities. *Diabetes Technol. Ther.* 22, 431–439 (2020).
- Garg, S., Kim, L., Whitaker, M., O'halloran, A., Cummings, C., Holstein, R., et al. (2020). Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 69, 458–464. doi: 10.15585/mmwr.mm6915e3
- Garvey, W. T. et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism* 85, 32–37 (2018).
- Gautret, P. et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 105949, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949> (2020).
- Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: 2411-8.
- Gerstein, H. C. et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 394, 121–130 (2019).
- Gheblawi, M. et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ. Res.* 126, 1456–1474 (2020).

- Gianchandani, R. et al. Managing hyperglycemia in the COVID-19 inflammatory storm. *Diabetes* 69, 2048–2053 (2020).
- Girardi, A. C. C., Degray, B. C., Nagy, T., Biemesderfer, D., and Aronson, P. S. (2001). Association of Na⁺-H⁺ exchanger isoform NHE3 and dipeptidyl peptidase IV in the renal proximal tubule. *J. Biol. Chem.* 276, 46671–46677. doi: 10.1074/jbc.m106897200
- Gorrell, M. D., Gysbers, V. & McCaughan, G. W. CD26: a multifunctional integral membrane and secreted protein of activated lymphocytes. *Scand. J. Immunol.* 54, 249–264 (2001).
- Gorricho, J. et al. Use of oral antidiabetic agents and risk of community- acquired pneumonia: a nested casecontrol study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 83, 2034–2044 (2017).
- Gosain, R. et al. COVID-19 and cancer: a comprehensive review. *Curr. Oncol. Rep.* 22, 53 (2020). Litvinukova, M. et al. Cells and gene expression programs in the adult human heart. Preprint at bioRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.04.03.024075> (2020).
- Goyal, P. et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *N. Engl. J. Med.* 382, 2372–2374 (2020).
- Grasselli, G. et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS- CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 323, 1574–1581 (2020).
- Groop, L. C. et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non- insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 84, 205–213 (1989).

- Group RC, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2020: Online available October 8, 2020.
- Guan, W. J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 382, 1708-1720 (2020).
- Guan, W. J., Liang, W. H., Zhao, Y., Liang, H. R., Chen, Z. S., Li, Y. M., et al. (2020). Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 55:2000547.
- Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., et al. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 382, 1708-1720.
- Guan, W.J., Ni, Z.Y., Hu, Y., Liang, W.H., Ou, C.Q., He, J.X., Liu, L., Shan, H., Lei, C.L., Hui, D.S. and Du, B., 2020. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 382(18), pp.1708-1720. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092819/>
- Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2: e474-e84.
- Guarracino, F., Ferro, B., Morelli, A., Bertini, P., Baldassarri, R., and Pinsky, M. R. (2014). Ventriculoarterial decoupling in human septic shock. *Crit. Care* 18, R80.
- Guo, M. et al. Comprehensive functional exercises with patient education for the prevention of venous

- thrombosis after major gynecologic surgery: a randomized controlled study. *Thromb. Res.* 178, 69–74 (2019).
- Guo, T., Fan, Y., Chen, M., Wu, X., Zhang, L., He, T., et al. (2020). Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 5, 811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017
- Gupta, A. Real- world clinical effectiveness and tolerability of hydroxychloroquine 400 mg in uncontrolled type 2 diabetes subjects who are not willing to initiate insulin therapy (HYQ- Real-World study). *Curr. Diabetes Rev.* 15, 510–519 (2019).
- Gurley, S. B., Allred, A., Le, T. H., Griffiths, R., Mao, L., Philip, N., et al. (2006). Altered blood pressure responses and normal cardiac phenotype in ACE2-null mice. *J. Clin. Invest.* 116, 2218–2225. doi: 10.1172/jci16980
- Guyonnet, L., Czopek, A., Farrah, T. E., Baudrie, V., Bonnin, P., Chipont, A., et al. (2020). Deletion of the myeloid endothelin-B receptor confers long-term protection from angiotensin II-mediated kidney, eye and vessel injury. *Kidney Int.* 98, 1193–1209. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.042
- Hadjadj, J. et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 369, 718–724 (2020).
- Hahn, K., Ejaz, A. A., Kanbay, M., Lanaspá, M. A. & Johnson, R. J. Acute kidney injury from SGLT2 inhibitors: potential mechanisms. *Nat. Rev. Nephrol.* 12, 711–712 (2016).

- Hahn, K., Kanbay, M., Lanaspa, M. A., Johnson, R. J. & Ejaz, A. A. Serum uric acid and acute kidney injury: a mini review. *J. Adv. Res.* 8, 529–536 (2017).
- Han, J. H. et al. The beneficial effects of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on atherosclerosis in ApoE(-/-) mice fed a western diet. *Diabetologia* 60, 364–376 (2017).
- Hancox, J. C., Hasnain, M., Vieweg, W. V., Crouse, E. L. & Baranchuk, A. Azithromycin, cardiovascular risks, QTc interval prolongation, Torsade de Pointes, and regulatory issues: a narrative review based on the study of case reports. *Ther. Adv. Infect. Dis.* 1, 155–165 (2013).
- Hasanin, A. & Mostafa, M. Evaluation of fluid responsiveness during COVID-19 pandemic: what are the remaining choices? *J. Anesth.* 34, 758–764 (2020).
- Hayat, et al. The Pathogenesis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Evaluation and Prevention. *Jurnal of Immunology and Research*. London; 2020. Pg 1-6.
- Hendren, N. S., Drazner, M. H., Bozkurt, B., and Cooper, L. T. Jr. (2020). Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation* 141, 1903–1914. doi: 10.1161/circulationaha.120.047349
- Hernandez, A. V., Roman, Y. M., Pasupuleti, V., Barboza, J. J. & White, C. M. Hydroxychloroquine or chloroquine for treatment or prophylaxis of COVID-19: a living systematic review. *Ann. Intern. Med.* 173, 287–296 (2020).
- Hikmet, F. et al. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol. Syst. Biol.* 16, e9610 (2020).

- Hingorani, A. D., Cross, J., Kharbanda, R. K., Mullen, M. J., Bhagat, K., Taylor, M., et al. (2000). Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation* 102, 994-999. doi: 10.1161/01.cir.102.9.994
- Hoffmann, M. et al. SARS- CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181, 271-280.e8 (2020).
- Hogan, A. E. et al. Glucagon- like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune- mediated inflammation in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 57, 781-784 (2014).
- Holman, N. et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population- based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 8, 823-833 (2020).
- Hu, H., Ma, F., Wei, X. & Fang, Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur. Heart J.* <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190> (2020).
- Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497-506 (2020).
- Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497-506 (2020).
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., et al. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497-506.

- Iacobellis, G. COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 162, 108125 (2020).
- Iba, T. et al. Differential diagnoses for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: communication from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 17, 415–419 (2019).
- Imai, Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 436, 112–116 (2005).
- Inciardi, R. M. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096> (2020)
- Inn, K. S. et al. Reduction of soluble dipeptidyl peptidase 4 levels in plasma of patients infected with Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Virology* 518, 324–327 (2018).
- Itani, H. A., McMaster, W. G., Saleh, M. A., Nazarewicz, R. R., Mikolajczyk, T. P., Kaszuba, A. M., et al. (2016). Activation of human T cells in hypertension: studies of humanized mice and hypertensive humans. *Hypertension* 68, 123–132. doi: 10.1161/hypertensionaha.116.07237
- Ito, T. et al. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan. *J. Gastroenterol.* 42, 291–297 (2007).
- ITS. (2020). Surveilans dan Respon terhadap Pasien COVID-19.
- Iwata-Yoshikawa, N., Okamura, T., Shimizu, Y., Hasegawa, H., Takeda, M., and Nagata, N. (2019). TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection. *J. Virol.* 93, e01815-18. doi: 10.1128/JVI.01815-18

- Jackson, E. K., Dubinion, J. H. & Mi, Z. Effects of dipeptidyl peptidase IV inhibition on arterial blood pressure. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 35, 29–34 (2008).
- Jaffe, A. S., Cleland, J. G. F., and Katus, H. A. (2020). Myocardial injury in severe COVID-19 infection. *Eur. Heart J.* 41, 2080–2082. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa447
- Jia, D., Taguchi, M. & Otsuki, M. Synthetic protease inhibitor camostat prevents and reverses dyslipidemia, insulin secretory defects, and histological abnormalities of the pancreas in genetically obese and diabetic rats. *Metabolism* 54, 619–627 (2005).
- Jose, R. J. & Manuel, A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir. Med.* 8, e46–e47 (2020).
- Journal of diabetes and metabolic disorders. 2017;16:49. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess Deaths Associated With Underweight, Overweight, and Obesity. *JAMA.* 2005;293(15):1861-1867.
- Juhl-Olsen, P., Hermansen, J. F., Frederiksen, C. A., Rasmussen, L. A., Jakobsen, C. J., and Sloth, E. (2013). Positive end-expiratory pressure influences echocardiographic measures of diastolic function: a randomized, crossover study in cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 119, 1078–1086. doi: 10.1097/aln.0b013e3182a10b40
- Kaiser, J. How sick will the coronavirus make you? The answer may be in your genes. *Science* <https://doi.org/10.1126/science.abb9192> (2020).
- Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of Coronaviruses on Inanimate Surfaces and Their

- Inactivation with Biocidal Agents. *Journal of Hospital Infection*. Elsevier; 2020.
- Kamrath, C. et al. Ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Germany. *JAMA* 324, 801-804 (2020).
- Kan, V. L. & Nylen, E. S. Diabetic ketoacidosis in an HIV patient: a new mechanism of HIV protease inhibitor-induced glucose intolerance. *AIDS* 13, 1987-1989 (1999).
- Kaplan SS, Hicks CB. Lopinavir/ritonavir in the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Expert Opin Pharmacother*. 2005; 6: 1573-85.
- Karako K, Song P, Chen Y, Tang W. Analysis of COVID-19 Infections spread in Japan based on Stochastic Transition Model. *BioSci Tre* 2020. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01482>.
- Kates OS, Fisher CE, Rakita RM, Reyes JD, Limaye AP. Use of SARS-CoV-2 infected deceased organ donors: should we always "just say no?". *Am J Transplant* 2020;20(7):1787-1794.
- Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS. *Methods in Observational Epidemiology*. New York: Oxford University Press, 1986; 46-76.
- Kementerian Kesehatan RI. 2020. Kepmenkes No. HK.01.07/Menkes/413/2020 tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian COVID-19.
- Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian CoronaVirus Disease (COVID-19).

- Kementrian Kesehatan RI. Peraturan Menteri Kesehatan Nomor 27 Tahun 2017 tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Infeksi di Fasilitas Pelayanan Kesehatan.
- Kemkes RI. 2020 Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Covid-19 Rev 4. Kementerian Kesehatan RI.
- Kernan, W. N. et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N. Engl. J. Med.* 374, 1321–1331 (2016).
- Khan, A. A., Ata, F., Munir, W. & Yousaf, Z. Fluid replacement versus fluid restriction in COVID-19 associated hyponatremia. *Cureus* 12, e9059 (2020).
- Kim, J. H. et al. Relationship between natural killer cell activity and glucose control in patients with type 2 diabetes and prediabetes. *J. Diabetes Investig.* 10, 1223–1228 (2019).
- Kishimoto, S., Kinoshita, Y., Matsumoto, T., Maruhashi, T., Kajikawa, M., Matsui, S., et al. (2019). Effects of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor alogliptin on blood pressure in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Hypertens.* 32, 695–702. doi: 10.1093/ajh/hpz065
- Kitagawa, N. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors have adverse effects for the proliferation of human T cells. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 63, 106–112 (2018).
- Klatman, E. L., Besancon, S., Bahendeka, S., Mayige, M. & Ogle, G. D. COVID-19 and type 1 diabetes: challenges and actions. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 166, 108275 (2020).
- Kleine- Weber, H. et al. Polymorphisms in dipeptidyl peptidase 4 reduce host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Emerg. Microbes Infect.* 9, 155–168 (2020).

- Klok, F. A. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb. Res.* 191, 148–150 (2020).
- Kodera, R. et al. Glucagon- like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 54, 965–978 (2011).
- Kompas.com. September 2020. Test Serologi Alternative Test Cepat Covid-19 dalam Upaya Surveillance.
- Kuba, K., Imai, Y., Rao, S., Gao, H., Guo, F., Guan, B., et al. (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat. Med.* 11, 875–879. doi: 10.1038/nm1267
- Kulcsar, K. A., Coleman, C. M., Beck, S. E. & Frieman, M. B. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS- CoV infection. *JCI Insight* 4, e131774 (2019).
- Kumar D, Dey T. Treatment delays in oncology patients during COVID-19 pandemic: A perspective. *J Glob Health.* 2020; 10: 010367. Rubinstein SM, Steinharter JA, Warner J, Rini BI, Peters S, Choueiri TK.
- Kunutsor, S. K. et al. Physical activity and risk of venous thromboembolism: systematic review and meta- analysis of prospective cohort studies. *Eur. J. Epidemiol.* 35, 431–442 (2020).
- Kupferschmidt, K. & Cohen, J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science* 367, 1412–1413 (2020).
- Lakkireddy, D. R. et al. Guidance for cardiac electrophysiology during the COVID-19 pandemic from

the Heart Rhythm Society COVID-19 task force; electrophysiology section of the American College of Cardiology; and the electrocardiography and arrhythmias committee of the council on clinical cardiology, American Heart Association. *Circulation* 141, e823–e831 (2020).

Laksono Trisnantoro. Bagaimana Strategi Pengembangan Sistem Surveilans dalam Era Desentralisasi?. *Jurnal Manajemen Pelayanan Kesehatan*, Volume 11 Nomor 01 Maret 2008.

Lala, A., Johnson, K. W., Januzzi, J. L., Russak, A. J., Paranjpe, I., Richter, F., et al. (2020). Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J. Am. Coll. Cardiol.* 76, 533–546.

Lambeir, A. M., Durinx, C., Scharpe, S. & De Meester, I. Dipeptidyl- peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 40, 209–294 (2003).

Lambeir, A. M., Durinx, C., Scharpé, S., and De Meester, I. (2003). Dipeptidylpeptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci* 40, 209–294. doi: 10.1080/713609354

Larsen, C. M. et al. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 356, 1517–1526 (2007).

Latif, F. et al. Characteristics and outcomes of recipients of heart transplant with coronavirus disease 2019. *JAMA Cardiol.* <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2159> (2020).

- Laurent, S., Boutouyrie, P., Asmar, R., Gautier, I., Laloux, B., Guize, L., et al. (2001). Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 37, 1236-1241. doi: 10.1161/ 01.hyp.37.5.1236
- Lee, B. C. & Lee, J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim. Biophys. Acta* 1842, 446-462 (2014).
- Lee, S. A. et al. CD26/DPP4 levels in peripheral blood and T cells in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 2553-2561 (2013).
- Lee, Y. S. & Jun, H. S. Anti-inflammatory effects of GLP-1-based therapies beyond glucose control. *Mediators Inflamm.* 2016, 3094642 (2016).
- Lesslie M, Parikh JR. Implementing a Multidisciplinary Tumor Board in the Community Practice Setting. *Diagnostics (Basel)*. 2017; 7: 55.
- Leung JM, Niikura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J.* 2020 Aug 13;56(2):2002108. doi: 10.1183/13993003.02108-2020. PMID: 32817205; PMCID: PMC7424116.
- Leung JM, Yang CX, Tam A, et al. ACE-2 Expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J* 2020; 55: 2000688.
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular Immune Pathogenesis and Diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*. Elsevier; 2020.
- Li YN, Su Y. Remdesivir attenuates high fat diet (HFD)-induced NAFLD by regulating hepatocyte dyslipidemia

- and inflammation via the suppression of STING. *Biochemical and biophysical research communications*. 2020;526(2):381-388.
- Li, A. C. et al. Peroxisome proliferator- activated receptor γ ligands inhibit development of atherosclerosis in LDL receptor- deficient mice. *J. Clin. Invest.* 106, 523-531 (2000).
- Li, Y. et al. The MERS- CoV receptor DPP4 as a candidate binding target of the SARS- CoV-2 spike. *iScience* 23, 101160 (2020).
- Li, Y. N. & Su, Y. Remdesivir attenuates high fat diet (HFD)- induced NAFLD by regulating hepatocyte dyslipidemia and inflammation via the suppression of STING. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 526, 381-388 (2020).
- 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):335-337.
- Libby, P. & Simon, D. I. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation* 103, 1718-1720 (2001).
- Lim, S. et al. Attenuation of carotid neointimal formation after direct delivery of a recombinant adenovirus expressing glucagon- like peptide-1 in diabetic rats. *Cardiovasc. Res.* 113, 183-194 (2017).
- Lim, S. et al. Effect of a new PPAR- gamma agonist, lobeglitazone, on neointimal formation after balloon injury in rats and the development of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 243, 107-119 (2015).
- Lim, S., Kim, K. M. & Nauck, M. A. Glucagon- like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: class

- effects versus individual patterns. *Trends Endocrinol. Metab.* 29, 238–248 (2018).
- Lim, S., Oh, T. J., Dawson, J. & Sattar, N. Diabetes drugs and stroke risk: intensive versus conventional glucose-lowering strategies, and implications of recent cardiovascular outcome trials. *Diabetes Obes. Metab.* 22, 6–15 (2020).
- Lim, S., Shin, S. M., Nam, G. E., Jung, C. H. & Koo, B. K. Proper management of people with obesity during the COVID-19 pandemic. *J. Obes. Metab. Syndr.* 29, 84–98 (2020).
- Lim, Soo, Jae Hyun Bae, Hyuk Sang Kwon, and Michael A. Nauck. 2021. "COVID-19 and Diabetes Mellitus: From Pathophysiology to Clinical Management." *Nature Reviews Endocrinology* 17(1):11–30
- Linardi, A., Panunto, P. C., Ferro, E. S., and Hyslop, S. (2004). Peptidase activities in rats treated chronically with N(omega)-nitro-L-arginine methyl ester (LNAME). *Biochem. Pharmacol.* 68, 205–214. doi: 10.1016/j.bcp.2004.03.016
- Liu, H., Dear, A. E., Knudsen, L. B. & Simpson, R. W. A long-acting glucagon-like peptide-1 analogue attenuates induction of plasminogen activator inhibitor type-1 and vascular adhesion molecules. *J. Endocrinol.* 201, 59–66 (2009).
- Liu, J. & Wang, L. N. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists for preventing recurrent stroke and other vascular events in people with stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12, CD010693 (2017).
- Lu, C. L., Wang, Y., Yuan, L., Li, Y. & Li, X. Y. The angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin (1-7)/

- Mas axis protects the function of pancreatic β cells by improving the function of islet microvascular endothelial cells. *Int. J. Mol. Med.* 34, 1293–1300 (2014).
- Lu, G. et al. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS- CoV and its receptor CD26. *Nature* 500, 227–231 (2013).
- Luo J, Rizvi H, Preeshagul IR, Egger JV, Hoyos D, Bandlamudi C, et al. COVID-19 in patients with lung cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2020; 31: 1386-96.
- Luo, P. et al. Metformin treatment was associated with decreased mortality in COVID-19 patients with diabetes in a retrospective analysis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 103, 69–72 (2020).
- Lurie, N., Saville, M., Hatchett, R. & Halton, J. Developing COVID-19 vaccines at pandemic speed. *N. Engl. J. Med.* 382, 1969–1973 (2020).
- Luzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol.* 2020:1-6.
- Machnik, A., Neuhofer, W., Jantsch, J., Dahlmann, A., Tammela, T., Machura, K., et al. (2009). Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism.
- Marchand, L., Pecquet, M. & Luyton, C. Type 1 diabetes onset triggered by COVID-19. *Acta Diabetol.* 57, 1265–1266 (2020).
- Matsuo T, Kobayashi D, Taki F, Sakamoto F, Uehara Y, Mori N, et al. Prevalence of Health Care Worker Burnout During

- the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Japan. *JAMA Netw Open*. 2020; 3: e2017271.
- Mehta V, Goel S, Kabarriti R, Cole D, Goldfinger M, Acuna-Villaorduna A, et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov*. 2020; 10: 935-41.
- Mehta, P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 395, 1033-1034 (2020).
- Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20: 355-62.
- Mercuro, N. J. et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 5, 1036-1041 (2020).
- Mesa, A. et al. The impact of strict COVID-19 lockdown in Spain on glycemic profiles in patients with type 1 diabetes prone to hypoglycemia using standalone continuous glucose monitoring. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 167, 108354 (2020).
- Metzemaekers, M., Van Damme, J., Mortier, A. & Proost, P. Regulation of chemokine activity – a focus on the role of dipeptidyl peptidase IV/CD26. *Front. Immunol*. 7, 483 (2016).
- Michalakos K, Ilias I. SARS-CoV-2 infection and obesity: Common inflammatory and metabolic aspects. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020;14(4):469-471. Karkhaneh M, Qorbani M, Mohajeri-Tehrani MR, Hoseini S.

Association of serum complement C3 with metabolic syndrome components in normal weight obese women.

Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, et al. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol.* 2020; 31: 961-4.

Michot JM, Albiges L, Chaput N, Saada V, Pommeret F, Griscelli F, et al. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report. *Ann Oncol.* 2020; 31: 961-4.

Mirani, M. et al. Impact of comorbidities, glycemia at admission, and DPP-4 inhibitors in type 2 diabetic patients with COVID-19: a case series from an academic hospital in Lombardy, Italy. *Diabetes Care* <https://doi.org/10.2337/dc20-1340> (2020).

Monteil, V. et al. Inhibition of SARS- CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical- grade soluble human ACE2. *Cell* 181, 905–913 (2020).

Moores, L. K. et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 158, 1143–1163 (2020).

Moran, A. et al. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double- blind, placebo- controlled trials. *Lancet* 381, 1905–1915 (2013).

Mueck, W., Kubitz, D. & Becka, M. Co- administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 76, 455–466 (2013).

- Mulvihill, E. E. & Drucker, D. J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of action of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Endocr. Rev.* 35, 992-1019 (2014).
- Myers, L. C., Parodi, S. M., Escobar, G. J. & Liu, V. X. Characteristics of hospitalized adults with COVID-19 in an integrated health care system in California. *JAMA* 323, 2195-2198 (2020).
- Nakajima, Y., Ito, S., Asakura, M., Min, K. D., Fu, H. Y., Imazu, M., et al. (2019). A dipeptidyl peptidase-IV inhibitor improves diastolic dysfunction in Dahl salt-sensitive rats. *J. Mol. Cell Cardiol.* 129, 257-265. doi: 10.1016/j.yjmcc.2019.03.009
- Nat. Med.* 15, 545-552. doi: 10.1038/nm.1960 Abais-Battad, J. M., Lund, H., Fehrenbach, D. J., Dasinger, J. H., and Mattson, D. L. (2018). Rag1-null Dahl SS rats reveal that adaptive immune mechanisms exacerbate high protein-induced hypertension and renal injury. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 315, R28-R35.
- Nauck, M. A. & Meier, J. J. Management of endocrine disease: are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur. J. Endocrinol.* 181, R211-R234 (2019).
- Nauck, M. A., Meier, J. J., Cavender, M. A., Abd El Aziz, M. & Drucker, D. J. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation* 136, 849-870 (2017).
- Nicholas Cossey L, Larsen CP, Liapis H. Collapsing glomerulopathy: a 30-year perspective and single, large center experience. *Clin Kidney J* 2017; 10: 443-9.
- Novack, V. et al. The effects of statin therapy on inflammatory cytokines in patients with bacterial

- infections: a randomized double-blind placebo controlled clinical trial. *Intensive Care Med.* 35, 1255–1260 (2009).
- Noyan- Ashraf, M. H. et al. A glucagon-like peptide-1 analog reverses the molecular pathology and cardiac dysfunction of a mouse model of obesity. *Circulation* 127, 74–85 (2013).
- Okabe, K., Matsushima, S., Ikeda, S., Ikeda, M., Ishikita, A., Tadokoro, T., et al. (2020). DPP (Dipeptidyl Peptidase)-4 inhibitor attenuates Ang II (Angiotensin II)-induced cardiac hypertrophy via GLP (Glucagon-Like Peptide)-1-Dependent Suppression of Nox (Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase) 4-HDAC (Histone Deacetylase) 4 Pathway. *Hypertension* 75, 991–1001. doi: 10.1161/hypertensionaha.119.14400
- Olesen, K. K. W. et al. Diabetes mellitus is associated with increased risk of ischemic stroke in patients with and without coronary artery disease. *Stroke* 50, 3347–3354 (2019).
- Oudit, G. Y. et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur. J. Clin. Invest.* 39, 618–625 (2009).
- Overvad, T. F. et al. Duration of diabetes mellitus and risk of thromboembolism and bleeding in atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Stroke* 46, 2168–2174 (2015).
- Oxford, A. E., Halla, F., Robertson, E. B. & Morrison, B. E. Endothelial cell contributions to COVID-19. *Pathogens* 9, 785 (2020).
- Pai MP, Lodise TP. Oseltamivir and Oseltamivir Carboxylate Pharmacokinetics in Obese Adults: Dose Modification

- for Weight Is Not Necessary. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011;55(12):5640-5645.
- Pal, R., Banerjee, M., Yadav, U. & Bhattacharjee, S. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: a systematic review of literature. *Diabetes Metab. Syndr.* 14, 1563–1569 (2020).
- Palermo, N. E., Sadhu, A. R. & McDonnell, M. E. Diabetic ketoacidosis in COVID-19: unique concerns and considerations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 105, 2819–2829 (2020).
- Pan X-W, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang L-H, Cui X-G. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med* 2020: 1-3.
- Panigada, M. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J. Thromb. Haemost.* 18, 1738–1742 (2020).
- Papazian, L. et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: a randomized clinical trial. *JAMA* 310, 1692–1700 (2013).
- Park JR, Bagatell R, London WB, Maris JM, Cohn SL, Mattay KK, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: neuroblastoma. *Pediatric blood & cancer*. 2013; 60: 985-93.
- PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI, 2020. Protokol Tatalaksana COVID-19, Edisi 1: April 2020. PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. Jakarta. Available at: <http://www.inaheart.org/perki/upload/files/Protoko>

1%20Tatalaksana%20
FINAL(4).pdf

COVID-19%205OP%20

PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI, 2020. Protokol Tatalaksana COVID-19, Edisi 2: Agustus 2020. PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. Jakarta. Available at: <https://www.papdi.or.id/download/938-pedomantatalaksana-covid-19-edisi-2-agustus-2020>.

Peymani P, Ghavami S, Yeganeh B, et al. Effect of chloroquine on some clinical and biochemical parameters in non-response chronic hepatitis C virus infection patients: pilot clinical trial. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2016;87(1):46-53.

Pinheiro TdA, Barcala-Jorge AS, Andrade JMO, et al. Obesity and malnutrition similarly alter the renin-angiotensin system and inflammation in mice and human adipose. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2017;48:74-82.

Piva, S. et al. Clinical presentation and initial management critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS- CoV-2) infection in Brescia, Italy. *J. Crit. Care* 58, 29–33 (2020).

Potier, L. et al. COVID-19 symptoms masking inaugural ketoacidosis of type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.05.004> (2020).

Prattichizzo, F. et al. Glucose- lowering therapies in patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 26, 73–80 (2019).

Puelles, V. G. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400> (2020).

- Rabbone, I. et al. Has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened the presentation of type 1 diabetes in children? *Diabetes Care* 43, 2870–2872 (2020).
- Ragab, D., Salah Eldin, H., Taeimah, M., Khattab, R. & Salem, R. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front. Immunol.* 11, 1446 (2020).
- Raj, V. S. et al. Adenosine deaminase acts as a natural antagonist for dipeptidyl peptidase 4-mediated entry of the Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Virol.* 88, 1834–1838 (2014).
- Raj, V. S. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus- EMC. *Nature* 495, 251–254 (2013).
- Renner A, Marth K, Patocka K, Pohl W. COVID-19 in a severe eosinophilic asthmatic receiving benralizumab - a case study. *J Asthma.* 2020; p: 1-3.
- Reynolds, H. R., Adhikari, S., Pulgarin, C., Troxel, A. B., Iturrate, E., Johnson, S. B., et al. (2020). Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 382, 2441–2448.
- Richards M, Anderson M, Carter P, Ebert BL, Mossialos E. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer care. *Nat Cancer.* 2020; p: 1-3.
- Riphagen, S., Gomez, X., Gonzalez- Martinez, C., Wilkinson, N. & Theocharis, P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 395, 1607–1608 (2020).
- Rogado J, Pangua C, Serrano-Montero G, Obispo B, Marino AM, Perez-Perez M, et al. Covid-19 and lung cancer: A greater fatality rate? *Lung Cancer.* 2020; 146: 19-22.

- Roht LH, et al. Principles of epidemiology: A Self-Teaching Guide. San Diego, California: Academic Press, 1982; 455-489.
- Romacho, T. et al. DPP4 deletion in adipose tissue improves hepatic insulin sensitivity in diet- induced obesity. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 318, E590-E599 (2020).
- Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16: 308-10.
- Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020; 323: 2493-502.
- Rosenberg, E. S. et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in- hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8630> (2020).
- Rugge M ZMaGS. SARS-CoV-2 infection in the Italian Veneto region: adverse outcomes in patients with cancer. *Nature Cancer.* 2020; 1: 784-8. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 1907-18.
- Sampaio, W. O., Henrique De Castro, C., Santos, R. A., Schiffrin, E. L., and Touyz, R. M. (2007). Angiotensin-(1-7) counterregulates angiotensin II signaling in human endothelial cells. *Hypertension* 50, 1093-1098. doi: 10.1161/ hypertensionaha.106.084848

- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 2020; 323(18): 1824-36.
- Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z. & Cutrell, J. B. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 323, 1824–1836 (2020).
- Sanders, J. M., Monogue, M. L., Jodlowski, T. Z. & Cutrell, J. B. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019> (2020).
- Sardu, C. et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: can we do more on glycemic control? *Diabetes Care* 43, 1408–1415 (2020).
- Satarker, S. et al. Hydroxychloroquine in COVID-19: potential mechanism of action against SARS- CoV-2. *Curr. Pharmacol. Rep.* 6, 203–211 (2020).
- Savignano, F. A., Crajoinas, R. O., Pacheco, B. P. M., Campos, L. C. G., Shimizu, M. H. M., Seguro, A. C., et al. (2017). Attenuated diuresis and natriuresis in response to glucagon-like peptide-1 in hypertensive rats are associated with lower expression of the glucagon-like peptide-1 receptor in the renal vasculature. *Eur. J. Pharmacol* 811, 38–47. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.05.054
- Schaller, T. et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8907> (2020)
- Seniuk, A., Thiele, J. L., Stubbe, A., Oser, P., Rosendahl, A., Bode, M., et al. (2020). B6.Rag1 knockout mice generated at the Jackson Laboratory in 2009 show a

- robust wild-type hypertensive phenotype in response to Ang II (Angiotensin II). *Hypertension* 75, 1110-1116. doi: 10.1161/hypertensionaha.119.13773 Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., et al. (2020). Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 323, 2052-2059.
- Sestan, M. et al. Virus- induced interferon- γ causes insulin resistance in skeletal muscle and derails glycemic control in obesity. *Immunity* 49, 164-177. e6 (2018).
- Sevrioukova, I. F. & Poulos, T. L. Structure and mechanism of the complex between cytochrome P4503A4 and ritonavir. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 107, 18422-18427 (2010).
- Shaker MS, Oppenheimer J, Grayson M, Stukus D, Hartog N, Hsieh EWY, et al. COVID-19: pandemic contingency planning for the allergy and immunology clinic. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(5):1477-88.e5.
- Sheng, C. C. et al. Canakinumab to reduce deterioration of cardiac and respiratory function in SARS- CoV-2 associated myocardial injury with heightened inflammation (canakinumab in Covid-19 cardiac injury: the three C study). *Clin. Cardiol.* 43, 1055-1063 (2020).
- Shi, S. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950> (2020).
- Shi, S., Qin, M., Cai, Y., Liu, T., Shen, B., Yang, F., et al. (2020). Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus

- disease 2019. *Eur. Heart J.* 41, 2070–2079. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa408
- Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., et al. (2020). Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 5, 802–810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
- Shimada, S., Abais-Battad, J. M., Alsheikh, A. J., Yang, C., Stumpf, M., Kurth, T., et al. (2020). Renal perfusion pressure determines infiltration of leukocytes in the kidney of rats with angiotensin II-induced hypertension. *Hypertension* 76, 849–858. doi: 10.1161/hypertensionaha.120.15295
- Shojania, K., Koehler, B. E. & Elliott, T. Hypoglycemia induced by hydroxychloroquine in a type II diabetic treated for polyarthritis. *J. Rheumatol.* 26, 195–196 (1999).
- Sigel K, Swartz T, Golden E, et al. Coronavirus 2019 and people living with human immunodeficiency virus: outcomes for hospitalized patients in New York City. [Published online ahead of print June 28, 2020]. *Clin Infect Dis.* (doi: 10.1093/cid/ciaa880).
- Skrabs, C., Pickl, W. F., Perkmann, T., Jager, U. & Gessl, A. Rapid decline in insulin antibodies and glutamic acid decarboxylase autoantibodies with ibrutinib therapy of chronic lymphocytic leukaemia. *J. Clin. Pharm. Ther.* 43, 145–149 (2018).
- Smith, S. M. et al. Impaired glucose metabolism in patients with diabetes, prediabetes, and obesity is associated with severe COVID-19. *J. Med. Virol.* <https://doi.org/10.1002/jmv.26227> (2020).

- Solerte, S. et al. Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a multicenter case- control retrospective observational study. *Diabetes Care* <https://doi.org/10.2337/dc20-1521> (2020).
- Spitz R, Hero B, Westermann F, Ernestus K, Schwab M, Berthold F. Fluorescence in situ hybridization analyses of chromosome band 1p36 in neuroblastoma detect two classes of alterations. *Genes, chromosomes & cancer*. 2002; 34: 299-305.
- Stagakis, I. et al. Anti- tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance, beta cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance. *Arthritis Res. Ther.* 14, R141 (2012).
- Stoian, A. P., Catrinoiu, D., Rizzo, M. & Ceriello, A. Hydroxychloroquine, COVID-19 and diabetes. Why it is a different story. *Diabetes Metab. Res. Rev.* <https://doi.org/10.1002/dmrr.3379> (2020).
- Stoian, A. P., Papanas, N., Prazny, M., Rizvi, A. A. & Rizzo, M. Incretin- based therapies role in COVID-19 era: evolving insights. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* <https://doi.org/10.1177/1074248420937868> (2020).
- Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020; 98(1): 219-27.
- Sun J, Zhu A, Li H, Zheng K, Zhuang Z, Chen Z, et al. Isolation of infectious SARS-CoV-2 from urine of a COVID-19 patient. *Emerg Microbes Infect*

2020;9(1):991-3,

<http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1760144>.

Sungnak W, Huang N, Becavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020; 26: 681-687.

Susilo A, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. Vol. 7, No. 1. Jakarta; 2020. Pg 2-18.

Talbot HK, Coleman LA, Crimin K, et al. Association between obesity and vulnerability and serologic response to influenza vaccination in older adults. *Vaccine*. 2012;30(26):3937-3943.

Tang, N. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb Haemost.* 18, 1094-1099 (2020).

Tang, N. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* 18, 1094-1099 (2020)

Tang, N., Li, D., Wang, X. & Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 18, 844-847 (2020).

Tang, N., Li, D., Wang, X., and Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 18, 844-847. doi: 10.1111/jth.14768

- Tang, X. et al. Comparison of hospitalized patients with ARDS caused by COVID-19 and H1N1. *Chest* 158, 195-205 (2020).
- Tavares CAM, Bailey MA, Girardi ACC. Biological Context Linking Hypertension and Higher Risk for COVID-19 Severity. *Front Physiol.* 2020;11:599729. Published 2020 Nov 19. doi:10.3389/fphys.2020.599729
- Tenforde, M. W. et al. Characteristics of adult outpatients and inpatients with COVID-19 - 11 academic medical centers, United States, March- May 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 69, 841-846 (2020).
- Teutsch SM, Churchill RE. *Public Health Surveillance.* New York: Oxford University Press, 1994.
- Teuwen, L. A., Geldhof, V., Pasut, A. & Carmeliet, P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat. Rev. Immunol.* 20, 389-391 (2020).
- The COVID-19 and Cancer Consortium: A Collaborative Effort to Understand the Effects of COVID-19 on Patients with Cancer. *Cancer Cell.* 2020; 37: 738-41.
- The Recovery Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N. Engl. J. Med.* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436> (2020).
- The Writing Committee for the REMAP- CAP Investigators. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *JAMA* 324, 1317-1329 (2020).
- Thomas, M. C. et al. Genetic Ace2 deficiency accentuates vascular inflammation and atherosclerosis in the ApoE knockout mouse. *Circ. Res.* 107, 888-897 (2010).

- Tian J, Yuan X, Xiao J, Zhong Q, Yang C, Liu B, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 893-903.
- Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2020; 15: 700-4.
- Tittel, S. R. et al. Did the COVID-19 lockdown affect the incidence of pediatric type 1 diabetes in Germany? *Diabetes Care* 43, e172–e173 (2020).
- Tom, B., de Vries, R., Saxena, P. R. & Danser, A. H. Bradykinin potentiation by angiotensin-(1-7) and ACE inhibitors correlates with ACE C- and N- domain blockade. *Hypertension* 38, 95–99 (2001).
- Tomazini, B. M. et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator- free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA* 324, 1307–1316 (2020).
- Trapani D, Marra A, Curigliano G. The experience on coronavirus disease 2019 and cancer from an oncology hub institution in Milan, Lombardy Region. *Eur J Cancer.* 2020; 132: 199-206.
- Trivedi, P. M. et al. Repurposed JAK1/JAK2 inhibitor reverses established autoimmune insulinitis in NOD mice. *Diabetes* 66, 1650–1660 (2017).
- Tsiodras, S., Mantzoros, C., Hammer, S. & Samore, M. Effects of protease inhibitors on hyperglycemia,

- hyperlipidemia, and lipodystrophy: a 5-year cohort study. *Arch. Intern. Med.* 160, 2050–2056 (2000).
- Unsworth, R. et al. New-onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the U.K. *Diabetes Care* 43, e170–e171 (2020).
- Vaduganathan, M. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 382, 1653–1659 (2020).
- Valencia, I. et al. DPP4 and ACE2 in diabetes and COVID-19: therapeutic targets for cardiovascular complications? *Front. Pharmacol.* 11, 1161 (2020).
- Vamvini, M., Lioutas, V. A. & Middelbeek, R. J. W. Characteristics and diabetes control in adults with type 1 diabetes admitted with COVID-19 infection. *Diabetes Care* 43, e120–e122 (2020).
- Van Erp, E. A. et al. Natural killer cell activation by respiratory syncytial virus-specific antibodies is decreased in infants with severe respiratory infections and correlates with Fc-glycosylation. *Clin. Transl. Immunol.* 9, e1112 (2020).
- Vangoitsenhoven, R. et al. No evidence of increased hospitalization rate for COVID-19 in communitydwelling patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 43, e118–e119 (2020).
- Vanni G, Materazzo M, Pellicciaro M, Ingallinella S, Rho M, Santori F, et al. Breast Cancer and COVID-19: The Effect of Fear on Patients' Decision-making Process. *In Vivo.* 2020; 34: 1651-9.
- Varga, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395, 1417–1418 (2020).

- Varga, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395, 1417-1418 (2020).
- Varga, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395, 1417-1418 (2020).
- Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., et al. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 395, 1417-1418.
- Varin, E. M. et al. Circulating levels of soluble dipeptidyl peptidase-4 are dissociated from inflammation and induced by enzymatic DPP4 inhibition. *Cell Metab.* 29, 320-334.e5 (2019).
- Venkatesh, N. et al. COVID-19, type 1 diabetes clinical practice, research, and remote medical care: a view from the land down- under. *J. Diabetes Sci. Technol.* 14, 803-804 (2020).
- Verdoni, L. et al. An outbreak of severe Kawasaki- like disease at the Italian epicentre of the SARS- CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 395, 1771-1778 (2020).
- Verma R, Foster RE, Horgan K, Mounsey K, Nixon H, Smalle N, et al. Lymphocyte depletion and repopulation after chemotherapy for primary breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2016; 18: 10.
- Verma, A., Rajput, R., Verma, S., Balania, V. K. B. & Jangra, B. Impact of lockdown in COVID 19 on glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab. Syndr.* 14, 1213-1216 (2020).
- Vinue, A. et al. The GLP-1 analogue lixisenatide decreases atherosclerosis in insulin- resistant mice by modulating

- macrophage phenotype. *Diabetologia* 60, 1801–1812 (2017).
- Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020; 94: e00127-20.
- Wang, D. et al. Chinese Society of Cardiology expert consensus statement on the diagnosis and treatment of adult fulminant myocarditis. *Sci. China Life Sci.* 62, 187–202 (2019).
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., et al. (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirusinfected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323, 1061–1069.
- Wang, L., Liang, J. & Leung, P. S. The ACE2/Ang-(1-7)/ Mas axis regulates the development of pancreatic endocrine cells in mouse embryos. *PLoS ONE* 10, e0128216 (2015).
- Wang, S. et al. Fasting blood glucose at admission is an independent predictor for 28-day mortality in patients with COVID-19 without previous diagnosis of diabetes: a multi- centre retrospective study. *Diabetologia* 63, 2102–2111 (2020).
- Wang, X., Ye, Y., Gong, H., Wu, J., Yuan, J., Wang, S., et al. (2016). The effects of different angiotensin II type 1 receptor blockers on the regulation of the CEAngII-AT1 and ACE2-Ang(1-7)-Mas axes in pressure overload-induced cardiac remodeling in male mice. *J. Mol. Cell Cardiol.* 97, 180–190.
- Wang, Y. et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double- blind, placebocontrolled, multicentre trial. *Lancet* 395, 1569–1578 (2020).

- Wargny, M. et al. Type 1 diabetes in people hospitalized for COVID-19: new insights from the CORONADO study. *Diabetes Care* 43, e174–e177 (2020).
- Wasko, M. C. et al. Antidiabetogenic effects of hydroxychloroquine on insulin sensitivity and betacell function: a randomised trial. *Diabetologia* 58, 2336–2343 (2015).
- Watson, T., Goon, P. K., and Lip, G. Y. (2008). Endothelial progenitor cells, endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in hypertension. *Antioxid. Redox. Signal.* 10, 1079–1088.
- Wensveen, F. M. et al. NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance. *Nat. Immunol.* 16, 376–385 (2015).
- Weyer, C., Bogardus, C., Mott, D. M. & Pratley, R. E. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 104, 787–794 (1999).
- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 324, 1330–1341 (2020).
- WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect. Dis.* 20, e192–e197 (2020).
- WHO. 2020. Public Health Surveillance for COVID-19 Interim guidance 7 August 2020.

- WHO. 2020. Public Health Surveillance for COVID-19. (<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1291156/retrieve>).
- WHO. 2020. Surveillance Strategies for COVID-19 Human Infection. Coronavirus (COVID-19) Update No. 29 June 2020.
- WHO. 2020. Tes Diagnostik untuk SARS-CoV-2 Panduan interim 11 September 2020. Online dari https://www.who.int/docs/default-source/searo/indonesia/covid19/tes-diagnostik-untuk-sars-cov-2.pdf?sfvrsn=71ceeae7_2
- WHO. Anjuran Mengenai Penggunaan Masker dalam Konteks COVID-19 Organization, WHO. Mengenai Penggunaan Masker dalam Konteks C.-19. (2020). Anjuran Mengenai Penggunaan Masker dalam Konteks COVID-19. World Health Organization, April, 1-17.
- WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Data as Received by WHO from National Authorities, as of 24 January 2021, 10 am CET for The Latest Data and Information on COVID-19.
- WHO. int. 2020. Geneva: GISRS Sentinel Surveillance for COVID-19.
- WHO. 2020. Kriteria-kriteria Kesehatan Masyarakat untuk Menyesuaikan Langkah-langkah Kesehatan Masyarakat dan Sosial dalam Konteks COVID-19.
- Willemen, M. J. et al. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the reporting of infections: a disproportionality analysis in the World Health Organization Vigibase. *Diabetes Care* 34, 369-374 (2011).

- Woerle, H. J. et al. Mechanisms for the deterioration in glucose tolerance associated with HIV protease inhibitor regimens. *Diabetes* 52, 918–925 (2003).
- Wu, C. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 180, 934–943 (2020).
- Wu, L., Girgis, C. M. & Cheung, N. W. COVID-19 and diabetes: insulin requirements parallel illness severity in critically unwell patients. *Clin. Endocrinol.* 93, 390–393 (2020).
- Wu, Z. & McGoogan, J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648> (2020).
- Xu PP, Tian RH, Luo S, Zu ZY, Fan B, Wang XM, et al. Risk factors for adverse clinical outcomes with COVID-19 in China: a multicenter, retrospective, observational study. *Theranostics*. 2020; 10: 6372-83.
- Xu, X. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 117, 10970–10975 (2020).
- Yang, G., Tan, Z., Zhou, L., Yang, M., Peng, L., Liu, J., et al. (2020). Effects of angiotensin II receptor blockers and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) inhibitors on virus infection, inflammatory status, and clinical outcomes in patients with COVID-19 and hypertension: a single-center retrospective study. *Hypertension* 76, 51–58.

- Yang, J. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS- CoV-2: a systematic review and meta- analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 94, 91-95 (2020).
- Yang, J. K. et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet. Med.* 23, 623-628 (2006).
- Yang, J. K., Lin, S. S., Ji, X. J. & Guo, L. M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 47, 193-199 (2010).
- Yang, X., Cao, Z., Wu, P. & Li, Z. Effect and mechanism of the bruton tyrosine kinase (Btk) inhibitor ibrutinib on rat model of diabetic foot ulcers. *Med. Sci. Monit.* 25, 7951-7957 (2019).
- Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol.* 2020; 92: 556-63.
- Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology* 2018;23(2):130-7, <http://dx.doi.org/10.1111/resp.13196>.
- Yki- Jarvinen, H. Thiazolidinediones. *N. Engl. J. Med.* 351, 1106-1118 (2004).
- Yusta, B. et al. GLP-1R agonists modulate enteric immune responses through the intestinal intraepithelial lymphocyte GLP-1R. *Diabetes* 64, 2537-2549 (2015).
- Zanoli, L., Briet, M., Empana, J. P., Cunha, P. G., Mäki-Petäjä, K. M., Protogerou, A. D., et al. (2020). Vascular consequences of inflammation: a position statement from the ESH Working Group on Vascular Structure and Function and the ARTERY Society. *J. Hypertens.* 38, 1682-1698.

- Zeng, Z. et al. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. *Crit. Care* 24, 525 (2020).
- Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5(5):428–430.
- Zhang, Q. et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* <https://doi.org/10.1126/science.abd4570> (2020).
- Zhang, X. J. et al. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 32, 176–187.e4 (2020).
- Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: a systemic review and metaanalysis. *J Med Virol* 2020; 2020:25889, <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25889>.
- Zhao, Z. et al. Diabetes mellitus increases the incidence of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Arch. Orthop. Trauma. Surg.* 134, 79–83 (2014).
- Zheng Q, Cui G, Chen J, et al. Regular Exercise Enhances the Immune Response Against Microbial Antigens Through Up-Regulation of Toll-like Receptor Signaling Pathways. *Cellular Physiology and Biochemistry.* 2015;37(2):735–746.
- Zhong, J., Maiseyeu, A., Davis, S. N. & Rajagopalan, S. DPP4 in cardiometabolic disease: recent insights from the laboratory and clinical trials of DPP4 inhibition. *Circ. Res.* 116, 1491–1504 (2015).

- Zhong, J., Rao, X., Deiuiliis, J., Braunstein, Z., Narula, V., Hazey, J., et al. (2013). A potential role for dendritic cell/macrophage-expressing DPP4 in obesity-induced visceral inflammation. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 62, 149-157.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., et al. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054-1062.
- Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., et al. (2020b). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 579, 270-273.
- Zhu, L. et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and preexisting type 2 diabetes. *Cell Metab.* 31, 1068-1077 (2020).
- Zou X, Chen K, Zou J, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020; 14: 185-192.
- Zuin, M., Rigatelli, G., Zuliani, G., Rigatelli, A., Mazza, A., and Roncon, L. (2020). Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: systematic review and meta-analysis. *J. Infect.* 81, e84-e86.
- Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, et al. Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15(5):327-347.

TENTANG PENULIS



Lahir di Tugumulyo pada tanggal 07 Februari 1990. Lulus Sarjana Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sriwijaya pada tahun 2011 dan Magister Kesehatan Prodi Biomedik (Farmakologi) Pascasarjana Universitas Sriwijaya pada tahun 2014. Kemudian melanjutkan Program Doktor Epidemiologi di Universitas Indonesia pada tahun 2016 dan lulus pada tahun 2018 dengan beasiswa dari BUDI-DN.

Sejak tahun 2007 aktif mengikuti berbagai konferensi, seminar, pelatihan pada event nasional maupun internasional baik sebagai *oral presenter*, *poster presenter*, maupun anggota. Kegiatan lainnya adalah *research* di bidang epidemiologi penyakit Diabetes Mellitus. Hingga pada tahun 2017 mendapatkan Grant dari German Diabetes Association untuk menghadiri Diabetes Kongress vom 24-27 Mei 2017 di Hamburg, Jerman.

Sejak tahun 2014 s/d sekarang bekerja sebagai Dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Sebagai Epidemiolog, saat ini juga tercatat sebagai Tim Pakar Gugus Tugas Penanggulangan COVID-19 Provinsi Sumatera Selatan dan aktif memberikan sumbangsih saran melalui berbagai media dalam Upaya Penanggulangan Pandemi COVID-19. ###