EVALUASI CAIRAN SENDI PADA PASIEN COVID-19

SYNOVIAL FLUID EVALUATION IN COVID-19 PATIENT

Oleh :

Yosua Adi Nugroho

C114216207

Pembimbing :

Dr. dr. Muhammad Sakti, SpOT (K)

dr. Jainal Arifin, MKes, SpOT (K) Spine

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

BIDANG ILMU ORTOPEDI DAN TRAUMATOLOGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

EVALUASI CAIRAN SENDI PADA PASIEN COVID-19

SYNOVIAL FLUID EVALUATION IN COVID-19 PATIENT

Yosua Adi Nugroho

Pembimbing :

Dr. dr. Muhammad Sakti, SpOT (K)

dr. Jainal Arifin, MKes, SpOT (K) Spine

Pendidikan Program Dokter Spesialis I

Program Studi Ortopedi dan Traumatologi

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar

2020

KARYA AKHIR

Evaluasi Cairan Sendi Pada Pasien COVID-19

Disusun dan diajukan oleh:

Yosua Adi Nugroho

Nomor Pokok: C114216207

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Orthopedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 20 September 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Komisi Penasihat

Ketua	**Anggota**
Dr. dr. Muhammad Sakti, Sp.OT(K)	**Dr. dr. Jainal Arifin, M.Kes, Sp.OT(K) Spine**
NIP. 19761001 200801 1 013	**NIP. 19651005 199803 1 002**
Pembimbing Utama	Pembimbing Anggota

Ketua Program Studi Orthopedi dan Traumatologi	Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
dr. Muhammad Andry Usman, Ph.D, Sp. OT (K)	**Prof. dr. Budu, Ph. D., Sp. M (K), M.Med.Ed.**
NIP. 19750404 200812 1 001	**NIP . 19661231 199503 1 009**

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama	: Yosua Adi Nugroho
No. Stambuk	: C114216207
Program Studi	: Orthopedi dan Traumatologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 9 September 2021

Yang menyatakan,

Yosua Adi Nugroho

KATA PENGANTAR

Syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas karunia, rahmat kesehatan, dan keselamatan kepada penulis sehingga mampu menyelesaikan penelitian ini tepat pada waktu. Penulis juga ingin menyampaikan terima kasih kepada orangtua dan keluarga penulis, pembimbing, dan teman-teman yang telah mendukung dalam penulisan penelitian ini.

Penulisan penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pencapaian pembelajaran dalam Program Pendidikan Spesialis 1 Bidang Ilmu Ortopedi dan Traumatologi serta memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan program pendidikan ini.

Penulis menyadari bahwa penyusunan penelitian ini masih memiliki kekurangan dan masih jauh dari kesempurnaan. Oleh sebab itu, penulis menerima kritik dan saran yang membangun guna menyempurnakan penelitian ini. Akhir kata, penulis berharap agar penelitian ini memberi manfaat kepada semua orang.

Makassar, 26 Agustus 2019

Penulis

ABSTRAK

YOSUA ADI NUGROHO. *Evaluasi Cairan Sendi pada Pasien Covid-19* (dibimbing oleh Muhammad Sakti dan Jainal Arifin).

Penelitian ini bertujuan memeriksa cairan sendi pasien yang terinfeksi Covid-19 dengan gejala muskuloskeletal berupa arthralgia menggunakan teknik pemeriksaan PCR.

Penelitian dilakuan dengan cara potong lintang (*cross sectional*) dengan mencari keberadaan materi genetik dari virus Covid-19 pada cairan sendi menggunakan teknik PCR. Dari 189 pasien yang dirawat di rumah sakit, terdapat 21 pasien yang diperiksakan cairan sendinya. Pasien tersebut memiliki gejala arthralgia dan beberapa dari mereka menunjukkan gejala tambahan lain dalam sistem muskuloskeletal berupa myalgia dan fatigue. Dengan persetujuan pasien, sampel diambil dari cairan sendi lutut sekitar 2 ml menggunakan prosedur steril dan diperiksakan dengan teknik PCR. Alat yang digunakan untuk pemeriksaan PCR memiliki nilai ambang *CT value* di bawah 40 untuk hasil positif. Dari keseluruhan sampel didapatkan hasil negatif dari hasil pemeriksaan PCR cairan sendinya.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa virus Covid-19 tidak dapat menginfeksi daerah persendian secara langsung. Gejala arthralgia yang terjadi pada saat infeksi virus Covid-19 kemungkinan besar disebabkan oleh mediator radang seperti *interleukin-6.* Selain itu, operasi daerah persendian pada pasien yang terinfeksi Covid-19 relatif aman untuk operator dari bahaya infeksi langsung yang menular dari cairan sendi pasien.

Kata kunci: arthralgia, PCR, cairan sendi, Covid-19

ABSTRACT

YOSUA ADI NUGROHO. *The Synovial Fluid Evaluation in COVID-19 Patients* (supervised by Muhammad Sakti and Jainal Arifin).

The research aims to examine the synovial fluid of the patients infected by the COVID-19 the musculoskeletal symptom in the form of the arthralgia using PCR examination technique.

The research was conducted by the *cross sectional* design by looking for the genetic material presence from the COVID-19 virus in the synovial fluid using PCR technique. Of 189 patients who were hospitalised, there were 21 patients who participated in the synovial fluid examination. The patients had the arthralgia symptom, and some of them presented other additional symptoms in their musculoskeletal system in the forms of the myalgia and fatigue. With the patients' consent, a sample of approximately 2 ml of knee joint synovial fluid was taken using the sterile procedure and examined by PCR technique. The tool used for the PCR examination has a CT value below 40 for a positive result.

The research result indicates that of the total samples, the negative results are obtained from the results of the joint synovial fluid PCR examination. The research result also indicates that the COVID-19 virus cannot infect the joint area directly. The arthralgia symptom occurring during the COVID-19 virus is most likely caused by the inflammatory mediator such as the *Interleukin-6*. Moreover, the joint area surgery in the patients infected by the COVID-19 is relatively safe for the operators from the danger of the direct infection which is transmitted from the patients' synovial fluid.

Key words: Arthralgia, PCR, synovial fluid, COVID-19

KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
PUSAT BAHASA

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR ..... **i**
ABSTRAK ..... **ii**
ABSTRACT ..... **iii**
DAFTAR ISI ..... **iv**
DAFTAR GAMBAR ..... **vi**
DAFTAR TABEL ..... **vii**
DAFTAR GRAFIK ..... **viii**
DAFTAR DIAGRAM ..... **ix**
DAFTAR LAMPIRAN ..... **x**
AFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG ..... **xi**
BAB I PENDAHULUAN **1**
1.1. Latar Belakang 1
1.2. Rumusan Masalah 2
1.3. Tujuan Penelitian 2
1.3.1. Tujuan Umum 2
1.3.2. Tujuan Khusus 2
1.4. Hipotesis 2
1.5. Manfaat Penelitian 2
1.5.1. Manfaat Ilmu Pengetahuan 2
1.5.2. Manfaat Aplikasi Klinis 3
BAB II KAJIAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP **4**
2.1. Kajian Pustaka 4
2.1.1. Infeksi COVID-19 4
2.1.2. Arthritis Virus 13
2.2. Kerangka Teori 23
2.3. Kerangka Konsep 24
BAB III METODE PENELITIAN **25**
3.1 Desain Penelitian 25
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian 25
3.3. Populasi dan Sampel 25
3.3.1. Populasi 25

3.3.2. Sampel 25
3.4. Kriteria Seleksi 25
3.4.1. Kriteria Inklusi 25
3.4.2. Kriteria Eksklusi 26
3.5. Alat dan Bahan 26
3.6. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif 26
3.7. Pengolahan, Interpretasi, dan Penyajian Data 27
3.8. Organisasi Penelitian 27
3.9. Alur Penelitian 28
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 29
4.1. Hasil 29
4.2. Pembahasan 33
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN 35
5.1. Kesimpulan 35
5.2. Saran 35
DAFTAR PUSTAKA 37

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Poligenetik virus corona, dengan jenis baru *2019-nCoV – SARS-CoV2 – COVID19*

Gambar 2.2 Arsitektur genom SARS-CoV2

Gambar 2.3 Skema representasi gambaran SARS-CoV2 dan masuknya virus kedalam *host*

Gambar 2.4 Kemungkinan efek tidak langsung dari SARS-CoV2 pada jaringan muskuloskeletal

Gambar 2.5 Skema pemeriksaan RT-PCR pada pasien SARS-CoV2

Gambar 2.6 Jalur yang sama dan unik dalam arthritis virus dan RA

Gambar 4.1 Contoh kurva jika ada amplifikasi RDRP

Gambar 4.2 Contoh kurva kontrol tanpa amplifikasi

Gambar 4.3 Kurva dari hasil pemeriksaan sampel

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Panel primer dan probe

Tabel 2.2 Contoh virus yang berhubungan dengan arthralgia dan arthritis pada manusia

Tabel 2.3 Manifestasi arthritis pada HIV

Tabel 2.4 Gambaran Virus yang sering berhubungan dengan arthritis

Tabel 4.1 Distribusi Jenis Kelamin

Tabel 4.2 Riwayat Kontak dengan Pasien COVID-19

Tabel 4.3 Merasakan Keluhan Musculoskeletal Sebelum Terinfeksi

DAFTAR GRAFIK

Grafik 4.1 Distribusi Usia

DAFTAR DIAGRAM

Diagram 4.1 Manifestasi Gejala Muskuloskeletal

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Rekomendasi Persetujuan Etik

Lampiran 2 Data Hasil Penelitian

AFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

nCOV	*Novel Corona Virus*
WHO	*World Health Organization*
COVID-19	*Corona Virus Disease 2019*
PCR	*Polymerase Chain Reaction*
RTPCR	*Reverse Transcript Polymerase Chain Reaction*
HIV	*Human Immunodeficiency Virus*
ARDS	*Acute Respiratory Distress Syndrome*
COVs	*Corona Virus*
NCBI	*National Center for Biotechnology Information*
RNA	*Ribonucleic Acid*
DNA	*Deoxyribonucleic Acid*
ACE 2	*Angiotensin-converting Enzyme 2*
CXCL10	*C-X-C Motif Chemokine Ligand 10*
ANA	*Anti Nuclear Antibody*
CT Scan	*Computed Tomography Scan*
SLE	*Systemic Lupus Erythematosus*
ISPA	Infeksi Saluran Pernapasan Akut
IG	Imunoglobulin
RDRP	*RNA-Dependent RNA Polymerase*
CT value	*Cycle Threshold value*
α	Alfa
β	Beta
γ	Gamma
δ	Delta

BAB I
PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Wabah *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) pernah terjadi pada tahun 2002 dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) pada tahun 2012 yang disebabkan oleh *corona virus*. Pada Desember 2019 terjadi wabah penyakit pernapasan dengan gejala pneumonia yang terjadi di Wuhan, China. Setelah dilakukan penelitian ternyata infeksi tersebut disebabkan oleh suatu jenis virus baru yang mirip dengan *corona virus* pada kelelawar dan memiliki rangkaian genetik yang sebagian besar sama dengan *virus corona* penyebab SARS dan MERS. Wabah ini terus berkembang ke beberapa negara dan menjadi pandemi, sehingga pada pada 12 Januari 2020 WHO menetapkan virus baru tersebut sebagai *2019-nCoV*, atau lebih dikenal dengan COVID-19[1,2].

Virus ini merupakan keluarga dari *coronaviridae* dengan genom single-standed RNA. Virus ini memiliki beberapa bentuk seperti *alphacoronavirus* dan *betacoronavirus* pada mamalia, *gammacoronavirus* dan *deltacoronavirus* yang menginfeksi ikan. Virus yang menyebabkan wabah di Wuhan dan akhirnya menjadi pandemi ini termasuk bentuk dari *betacoronavirus* yang dapat menyebabkan pneumonia dengan gejala yang lebih ringan dari MERS dan SARS[2].

Selain gejala pada pernapasan, COVID-19 dapat memberikan gejala di luar saluran pernapasan seperti gangguan pengelihatan[3], diare, mual muntah[4,5], dan gejala muskuloskeletal[3,6]. Gejala musculoskeletal yang paling sering dilaporkan berupa myalgia dan arthralgia[1,4,6,7,8]. Dari penelitian sebelumnya, gejala arthralgia didapatkan sekitar 11 – 15 % dari pasien yang menderita infeksi COVID-19[6,8].

Pemeriksaan virus tersebut dapat dilakukan dengan cara *Polymerase Chain Reaction (PCR)* menggunakan sampel yang diambil dari saluran pernapasan[3,4,5]. Selain itu dapat bahan pemeriksaan dapat didapatkan juga pada darah dan feses penderita sebagai pemeriksaan konfirmasi untuk mendapatkan hasil yang lebih baik[9].

Ada beberapa virus yang dapat menyebabkan arthritis, dan materi genetic virus tersebut dapat ditemuakan dalam cairan sendi dengan menggunakan pemeriksaan PCR. Virus tersebut antara lain *alphavirus, parvovirus, Hepatitis virus,* dan *HIV*[10,11].

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut timbulah pertanyaan, selain terdapat di saluran pernapasan, dapatkah virus tersebut berada di dalam cairan sendi. Dengan kata lain dapatkah pemeriksaan pada penderita positif COVID-19 yang sudah dikonfirmasi dengan PCR pada swab tenggorok memberikan hasil positif pada pemeriksaan PCR cairan sendinya?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hasil pemeriksaan PCR COVID-19 dalam cairan sendi pada pasien penderita COVID-19.

1.3.2. Tujuan Khusus

Untuk mengevaluasi cairan sendi berkenaan dengan gejala arthralgia yang ditimbulkan oleh infeksi COVID-19.

Untuk memprediksi penyebab viral arthritis pada pasien yang pernah atau sedang menderita infeksi COVID-19.

Untuk mengetahui penyebab kemungkinan resiko tertular virus COVID-19 pada saat operasi di daerah persendian penderita COVID-19.

1.4. Hipotesis

Pemeriksaan PCR COVID-19 dalam cairan sendi dapat memberikan hasil negative atau positif pada pasien penderita COVID-19 yang terkonfirmasi.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Ilmu Pengetahuan

- Memberikan informasi ilmiah pada aspek ilmu pengetahuan mengenai COVID-19 yang dapat masuk dalam cairan sendi.

- Menjadi salah satu bahan untuk penelitian lanjut tentang penyebab viral arthritis setelah infeksi COVID-19.

1.5.2. Manfaat Aplikasi Klinis

- Gejala yang ditimbulkan oleh infeksi COVID-19 tidak hanya pada saluran pernapasan, dapat juga memberikan gejala pada musculoskeletal berupa arthralgia.
- Hasil PCR COVID-19 positif dalam cairan sendi bisa menjadi salah satu penyebab resiko tertular saat melakukan operasi di daerah sendi.

BAB II

KAJIAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP

2.1. Kajian Pustaka

2.1.1. Infeksi COVID-19

2.1.1.1. Epidemiologi

Pada Desember 2019 terjadi beberapa penyakit saluran pernapasan yang tidak biasa terjadi di Wuhan. Hal ini dengan cepat menyebar hingga ke beberapa negara lain dan penyebab penyakit tersebut adalah virus corona baru yang dikenal sekarang sebagai SARS-CoV2 atau COVID-19. Sejak WHO menetapkan pandemi pada Maret 2020 hingga minggu pertama Agustus 2020, Center for Systems Science and Engineering (CSSE) John Hopkins University mencatat sudah sekitar 733.103 kematian seluruh dunia dan 5,765 kematian di Indonesia[3,12,13].

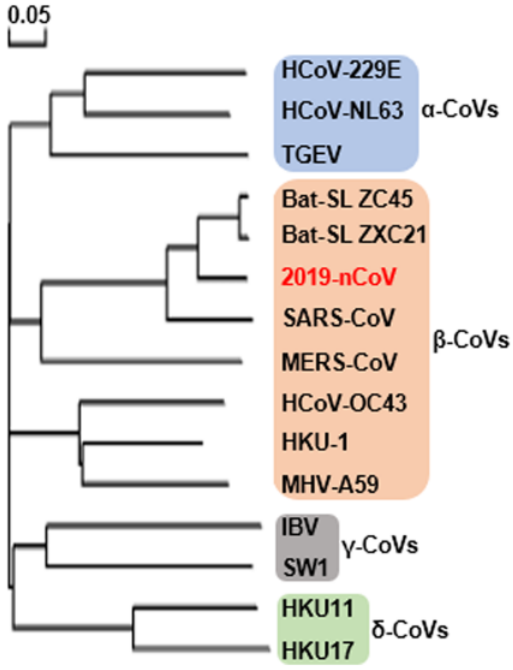
Pada awalnya virus ini dilaporan hanya menyerang pasien usia tua, namun dengan berjalannya waktu, jumlah pasien usia muda (< 18 tahun) juga bertambah. Walaupun pasien pria lebih banyak tetapi tidak ada perbedaan yang bermakna antara jumlah penderita pria dan wanita[12].

Faktor resiko pada pasien terinfeksi virus ini adalah *coronary heart disease, hypertension, diabetes*. Rata – rata pasien pada usia diatas 65 tahun dengan faktor resiko meninggal dengan *multi-organ failure* seperti gagal nafas, *shock, ARDS*[12].

2.1.1.2. Genom dan Struktur

Virus ini termasuk dalam family *Coronaviridae* dan subfamily *Coronavirinae* dalam ordo *Nidovirales.* Virus Corona merupakan *single-stranded positive-sense RNA (+ssRNA)* dengan struktur 5'-cap dan ekor 3'-poly-A[2]. Virus ini diklasifikasikan menjadi 4 generasi termasuk α-, β-, γ-, dan δ-. Diantara virus tersebut α-, β- CoVs menginfeksi mamalia, γ-CoVs menginfeksi unggas, dan δ-CoVs menginfeksi mamalia dan unggas. SARS-CoV, MHV, MERS-CoV, BCoV, HKU4, dan *human coronavirus* OC43 termasuk SARS-CoV2 merupakan golongan β-CoVs. Semua virus corona SARS-, MERS-, dan SARS-CoV2 menular secara

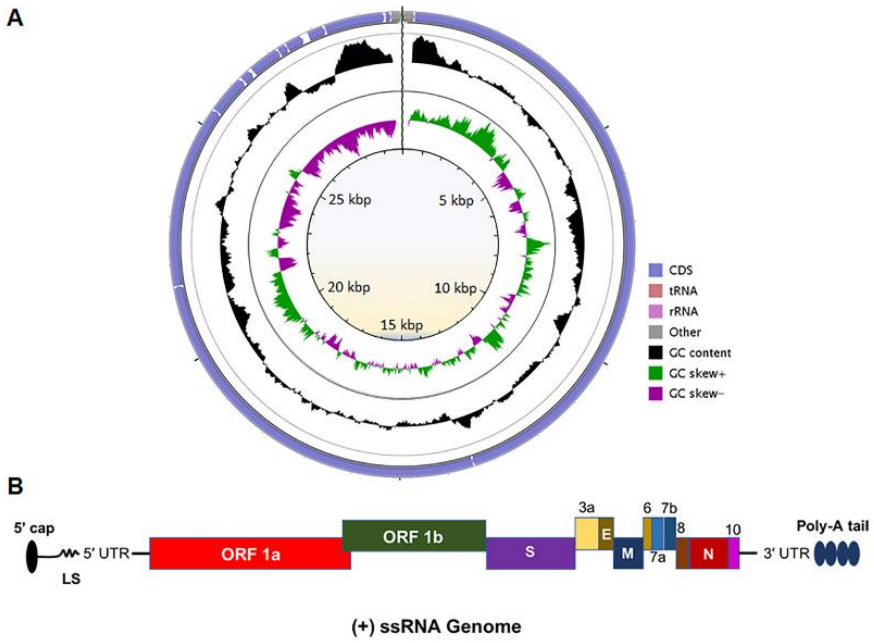
zoonosis dan memerlukan kontak yang erat antar manusia untuk menyebar melalui manusia ke manusia[14,15].



Gambar 2.1. Poligenetik virus corona, dengan jenis baru *2019-nCoV – SARS-CoV2 – COVID19* yang berwarna merah[2].

Rangkaian baru genom dari SARS-CoV2 telah masuk ke NCBI *genome database* (NC_045512.2) dengan ukuran ~29.9 Kb. Gen yang membentuk SARS-CoV2 terdiri dari 13-15 (12 fungsional) *open reading frames (ORFs)* yang mengandung sekitar 30.000 nukleotida. Genom ini memiliki 38% kandungan GC dan 11 gen kode protein, dengan 12 ekpresi protein. Genom dari SARS-CoV2 memiliki sekitar 89% rangkaian identitas dengan CoVs lainnya. Semua genom virus ini memberikan kode sekitar 7096 residu polyprotein panjang yang terdiri dari banyak stuktural dan nonstruktural protein[15].

SARS-CoV2 memiliki 4 struktural protein, yaitu S (*Spike)*, E (*Invelope*), M (*Membrane*), dan N (*Nucleocapsid*). Protein N membentuk genom RNA dan protein S, E, M membentuk selubung virus. Protein S merupakan protein yang dapat memulai penempelan terhadap *host* dan fusi antara virus dengan membrane sel saat infeksi virus[14].



Gambar 2.2. Arsitektur genom SARS-CoV2. **A.** Representasi dari genom SARS-CoV2 dengan daerah kode protein dan kandungan GC. **B.** Representasi dari 5' *capped* mRNA dengan *leader sequence (LS),* ekor *poly-A* pada akhir 3', dan 5' dan 3' UTR yang mengandung ORF1a, ORF1b, Spike (S), ORF3a, Envelope (E), Membrane (M), ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, Nucleocapsid (N), and ORF10[14].

Selain memiliki protein struktural, virus ini juga membuat beberapa protein non struktural (NSP) yang berguna bagi replikasi dan penyusunan virus itu sendiri. Protein ini ikut ambil bagian dalam pathogenesis dengan membantu regulasi awal transkripsi, aktivitas helicase, imunomodulasi, transaktivasi gen, dan melawan respon antivirus.

Beberapa fungsi utama non struktural protein pada SARS-CoV2 yang telah diketahui menggunakan *InterProScan* dalam proses biologi virus ini adalah replikasi gen (GO:0019079 dan GO:0039694), memproses protein (GO:0019082), trakskripsi (GO:0006351), dan proteolysis (GO:0006508). Protein yang terlibat dalam RNA-*binding* (GO:0003723), aktivitas *endopeptidase* (GO:0004197), aktifitas *transferase* (GO:0016740), ikatan ATP (GO:0005524), ikatan ion Zink (GO:0003968), aktivitas RNA-directed 5'-3' RNA-polymerase (GO:0003968), aktifitas *exoribonuclease*, menghasilkan 5'-*fosfomonoeter* (GO:0016896), dan aktifitas *methyltransferase* (GO:0008168)[15].

2.1.1.3. Patogenesis

Seperti SARS-CoV dan MERS-CoV, SARS-CoV2 dapat menyerang manusia dan menyebabkan gangguan pernapasan yang berat. Sedangkan virus corona lain seperti HKU1, NL63, OC43, dan 229E memberikan gejala ringan. Partikel virus memasuki *host* melalui ikatan pada ACE2. ssRNA pada virus melekat pada ribosom manusia hal ini terlihat dari translasi 2 *co-terminal* dan polyprotein besar yang selanjutnya akan diproses oleh enzim proteolytic. Proteolysis akan terjadi dengan adanya 3CLpro dan PLpro yang memotong bagian besar dari polyprotein menjadi bagian kecil untuk menjadi virus baru dalam penyebaranya. Selain itu terdapat juga enzim RdRp yang berguna untuk replikasi dari genom virus tersebut[15].

Dipercaya reseptor pada virus ini adalah ACE2 yang tinggi dan ekspresinya dapat diidentifikasi pada sel alveolar tipe II (AT2), esofagus bagian atas, *absorptive enterocytes* dari ileum dan kolon, cholangiocytes, sel myocardial, proximal sel tubulus ginjal, dan sel saluran kencing.

SARS-CoV2 memiliki afinitas ectodomain ~15 nM, dimana hal ini lebih tinggi ~10- sampai 20-fold dari ACE2 yang berkikatan dengan SARS-CoV. Peneliti juga memperlihatkan ekspresi ACE2 pada mukosa oral. Ekspresi dari ACE2 pada jaringan oral, terutama pada sel epitel di lidah, memberikan informasi kemungkinan jalur potensial infeksi SARS-CoV2 secara oral.

SARS-CoV2 menempel melalui protein *spike* yang dibentuk dari *transmembrane protease, serin 2* (TMPRSS2). Saat menempel pada sel target, protease TMPRSS2 sel tersebut membuka protein S dari virus dan menghasilkan *fusion peptide*. Virus melepas RNA ke dalam sel dan memaksa sel tersebut untuk membuat salinan dari virus agar dapat menginfeksi sel lain[14].

Secara biologi, pathogenesis dari SARS-CoV2 dapat dibagi menjadi 3 menurut Robert J. Mason[16]:

1. **Tanpa Gejala (inisial 1-2 hari infeksi)**

   Virus yang masuk melalui saluran nafas akan berikatan dengan sel epitel dan bereplikasi. ACE2 merpakan reseptor utama untuk SARS-COV2 dan SARS-CoV. Sel silia merupakan sel utama yang akan terinfeksi virus

tersebut dalam saluran nafas. Pada tahap ini virus dapat dideteksi dengan menggunakan nasal swab. Walaupun virusnya rendah tetapi pada individu tersebut dapat menularkan virus. RT-PCR dapat membantu untuk memprediksikan *viral load* dan perkembagan klinis pasien. Nasal swab mungkin lebih sensitive dibanding dengan swab tenggorok.

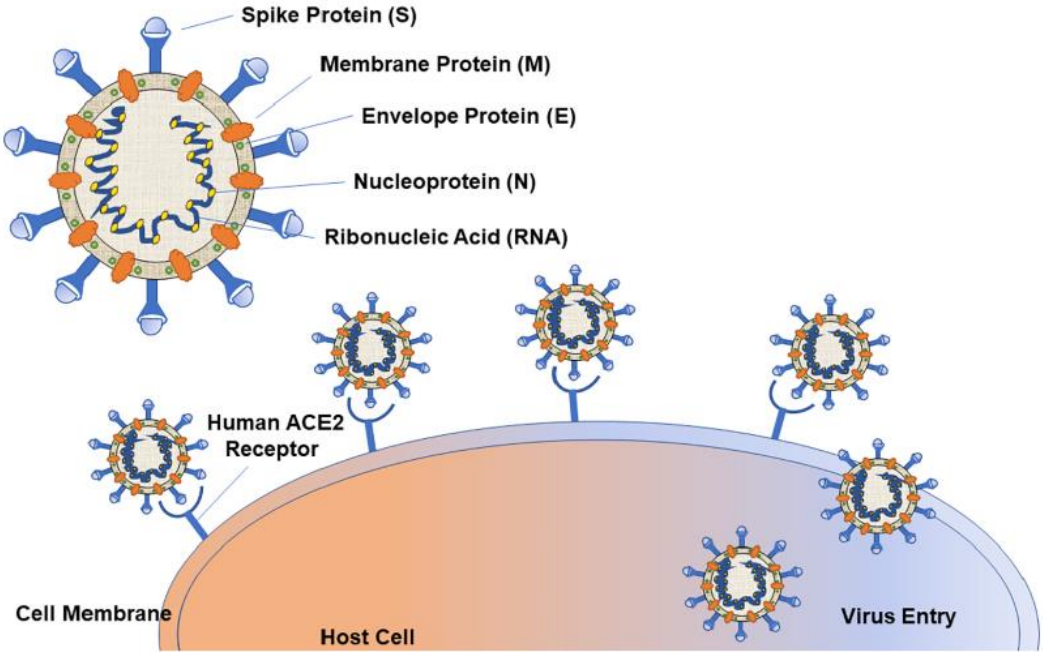
2. Saluran nafas atas dan respon awal saluran nafas (beberpa hari kemudian)

Virus menyebar dan bermigrasi dalam saluran nafas dan membuat terpicunya system imun. Terdapat virus pada nasal swab dan sputum serta marker awal yang dihasilkan dari respon imun. Pada tahap ini infeksi telah memberikan gejala klinis. Kadar dari CXCL10 (atau produk lain dari sitokin) dapat menjadi prediksi dari perjalanan klinis infeksi tersebut. Epitel yang terinfeksi virus merupakan sumber utama dari β dan λ interferon. CXCL 10 merupakan gen interferon yang responsive dan dapat memberikan sinyal kuat bagi sel alveolar tipe II (ATII) terhadap SARS-CoV dan Influenza. Sekitar 10% dari pasien yang terinfeks memberikan gejala ringan dan hanya terbatas pada saluran nafas atas sehingga dapat dilakukan pengawasan di rumah dengan pengobatan gejala secara konservatif.

3. Hipoksia, infiltrat *ground glass,* dan perjalanan menuju ARDS

Sekitar 20% pasien akan sampai pada tahap 3 dengan infiltrat paru, dan Sebagian dari pasien tersebut akan menderita penyakit dengan gejala yang berat. Saat ini virus telah masuk ke dalam sel alveolar tipe II dan mempengaruhi pertukaran udara. SARS-CoV2 berpindah dalam sel tipe II, pertikel besar dari virus dilepaskan, lalu sel akan mengalami apoptosis dan mati. Hasil tersebut seperti replikasi diri dari racun yang dilepaskan dari sel tipe II terhadap sel di dekatnya. Banyaknya kematian sel akan memicu regenerasi epitel sekunder. Kerusakan alveolar yang disebabkan dari SARS dan COVID-19 kaya akan membrane hialin dan sedikit multinukleat *giant cell*. Sisa dari kerusakan akan sembuh dengan *scar* dan jaringan fibrosis berlebih yang menyebabkan ARDS. Kesembuhan akan bergantung dari respon imun yang kuat dan regenerasi sel epitel. Pasien geriatri menjadi

sangat rentan karena respon imun yang lemah dan lambatnya regenerasi dari sel epitel.



Gambar 2.3. Skema representasi gambaran SARS-CoV2 dan masuknya virus kedalam *host*[14]

2.1.1.4. Manifestasi Klinis

Infeksi virus ini bisa tanpa gejala sama sekali, gejala ringan, hanya gejala pernafasan, bahkan terdapat gejala di luar saluran nafas. Gejala klinis yang sering dilaporkan berupa demam dan batuk. Tidak hanya gambaran pneumonia, gambaran klinis dari SARS-CoV2 dapat memberikan gejala dermatitis, diare, myalgia, arthralgia, mual dan muntah, sesak nafas [1,3,4,5,7,12,16,17,18].

Dalam kata lain gejala SARS-CoV2 dapat dikelompokan menjadi tanpa gejala, ringan, berat, hingga kritikal. Pasien SARS-CoV2 dapat diklasifikasikan sebagai berikut[18]:

- **Tanpa Gejala:** Pemeriksaan asam nukleat COVID positif tanpa adanya gejala dan tanda klinis, dan gambaran radiologis thorax normal.

- **Ringan:** Gejala ISPA (demam, *fatigue*, myalgia, batuk, nyeri tenggorok, bersin, hidung tersumbat) atau gejala pencernaan (mual, muntah, nyeri perut, diare).
- **Moderat:** Pneumonia (demam sering, batuk) tanpa disertai hipoksia berarti, CT thorax tapak adanya lesi.
- **Berat:** Pneumonia dengan hipoksia (SpO_2 <92%)
- **Kritis:** ARDS, terkadang disertai syok, ensepalopati, *myocardial injury*, gagal jantung, gangguan koagulasi, dan *acute kidney injury*.

Dilihat dari laboratorium, SARS-CoV2 biasanya ditandai dengan adanya penurunan limfosit dan leukosit[1,4,7,12,19]. Didapatkan juga kenaikan dari *C-reactive protein* pada beberapa pasien[1,4,5,17,]. *Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR)* juga didapatkan peningkatan[19]. Infeksi SARS-CoV2 dapat menaikan sitokin, hal ini dapat dinilai dari adanya peningkatan interleukin pada penderita SARS-CoV2[1,12,19,29].

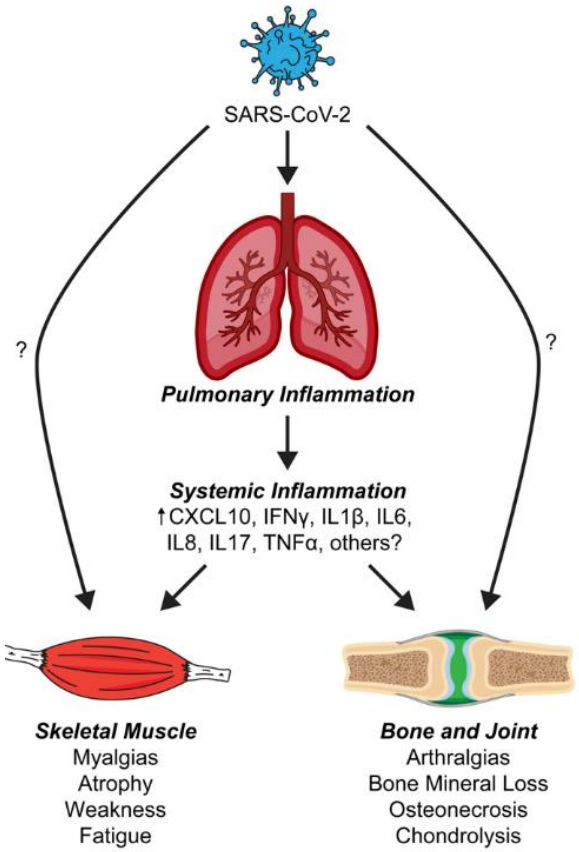
Secara radiologi gambaran CT scan pada pasien SARS-CoV2 dapat memberikan hasil normal walaupun telah memberikan gejala klinis terhadap pasien atau gambaran CT scan pneumonia tapi hanya memberikan gejala klinis yang ringan[16]. CT scan pada penderita SARS-CoV2 ditandai dengan adanya gambaran *ground glass opacity* (GGO)[4,17,21].

Manifestasi Muskuloskeletal

Pasien yang terinfeksi dapat memberikan gejala muskuloskeletal. Gejala yang paling banyak diberikan adalah myalgia dan arthralgia. Hal ini didapatkan sekitar 59% myalgia dan 31% arthralgia[6]. Selain itu ada beberapa laporan yang menyebutkan penderita SARS-CoV2 memberikan gejala berupa myalgia, arthralgia, dan *fatigue*[5,6,7,9,12,17,18,19,22].

Penyebab gejala muskuloletal dalam infeksi SARS-CoV2 belum begitu jelas diketahui. Namun pada hewan percobaan diperlihatkan peyebab tidak langsung dengan adanya peningkatan citokin dan CRP. Pada otot akan dirasakan kelemahan dan myalgia karena adanya peningkatan interleukin. Peningkatan interleukin ini dapat menginduksi *osteoclast* dan menurunkan *osteoblast* sehingga menurunkan

densitas tulang, selain itu dapat juga memberikan gejala arthralgia hingga arthritis pada beberapa pasien[22].



Gambar 2.4. Kemungkinan efek tidak langsung dari SARS-CoV2 pada jaringan muskuloskeletal[24]

2.1.1.5. Pemeriksaan Polymerase Chain Reaction

Pemeriksaan ini bertujuan untuk melihat adanya materi genetik SARS-CoV2 pada manusia dan untuk virus RNA ini menggunakan *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR)[23,24]. Pemeriksaan RT-PCR ini memiliki sensifitas dan spesifisitas 95%[23].

Pengambilan sampel pada manusia dapat dilakukan dibeberapa tempat, namun yang memiliki hasil positive yang tinggi adalah pengambilan dalam saluran pernapasan[9]. Walaupun infeksi yang berat dari SARS-CoV2 ini dapat menyebabkan viremia[22], namun hasil pemeriksaan RT-PCR pada darah tidak selalu memberikan hasil yang positif[7,9]. Materi genetic dari SARS-CoV2 ini juga dapat

ditemukan dalam feses, dimana hasil ini lebih banyak dibanding dengan ditemukannya SARS-CoV2 pada darah[9].

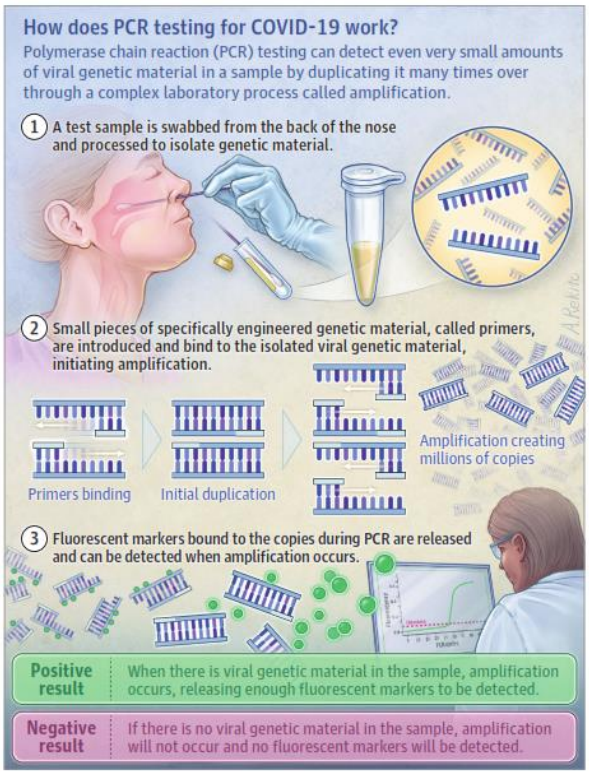
Sampel terbaik dalam mendeteksi SARS-CoV2 adalah *bronchoalveolar lavage fluid, fibrobronchoscope brush biopsy, sputum, nasal swab*, dan *pharyngeal swa*[7,21,26]. Sedangkan dari WHO merekomendasikan untuk melakukan diagnosis dilakukan pengambilan sampel dari swab orofaringeal, sputum, asprasi saluran nafas bawah, *bronchoalveolar lavage*, dan nasofaringeal aspirat atau nasal aspirat[24].

Menurut WHO pemeriksaan RT-PCR menggunakan panel primer dan probe seperti tabel 1 dibawah ini[24].

2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-time rRT-PCR Panel Primers and Probes				
Name	**Description**	**Oligonucleotide Sequence (5'>3')**	**Label[1]**	**Working Conc.**
2019-nCoV_N1-F	2019-nCoV_N1 Forward Primer	5'-GAC CCC AAA ATC AGC GAA AT-3'	None	20 µM
2019-nCoV_N1-R	2019-nCoV_N1 Reverse Primer	5'-TCT GGT TAC TGC CAG TTG AAT CTG-3'	None	20 µM
2019-nCoV_N1-P	2019-nCoV_N1 Probe	5'-FAM-ACC CCG CAT TAC GTT TGG TGG ACC-BHQ1-3'	FAM, BHQ-1	5 µM
2019-nCoV_N2-F	2019-nCoV_N2 Forward Primer	5'-TTA CAA ACA TTG GCC GCA AA-3'	None	20 µM
2019-nCoV_N2-R	2019-nCoV_N2 Reverse Primer	5'-GCG CGA CAT TCC GAA GAA-3'	None	20 µM
2019-nCoV_N2-P	2019-nCoV_N2 Probe	5'-FAM-ACA ATT TGC CCC CAG CGC TTC AG-BHQ1-3'	FAM, BHQ-1	5 µM
2019-nCoV_N3-F	2019-nCoV_N3 Forward Primer	5'-GGG AGC CTT GAA TAC ACC AAA A-3'	None	20 µM
2019-nCoV_N3-R	2019-nCoV_N3 Reverse Primer	5'-TGT AGC ACG ATT GCA GCA TTG-3'	None	20 µM
2019-nCoV_N3-P	2019-nCoV_N3 Probe	5'-FAM-AYC ACA TTG GCA CCC GCA ATC CTG-BHQ1-3'	FAM, BHQ-1	5 µM
RP-F	RNAse P Forward Primer	5'-AGA TTT GGA CCT GCG AGC G-3'	None	20 µM
RP-R	RNAse P Reverse Primer	5'-GAG CGG CTG TCT CCA CAA GT-3'	None	20 µM
RP-P	RNAse P Probe	5'-FAM – TTC TGA CCT GAA GGC TCT GCG CG – BHQ-1-3'	FAM, BHQ-1	5 µM

Tabel 2.1. Panel primer dan probe. TaqMan® *probe* ditandai pada 5'-end dengan molekul 6-carboxyfluorescein (FAM) dan dengan *quencher*, Black Hole Quencher 1 (BHQ-1) (Biosearch Technologies, Inc., Novato, CA) pada 3'-end[24]

Walaupun telah menjadi *gold standard* dalam pemeriksaan SARS-CoV2, RT-PCR masih memiliki kesalahan dalam memberikan hasil. Kesalahan semu yang dihasilkan bisa disebabkan karena pengambilan sample yang tidak baik, transport sampel, mutasi dari virus, atau terlalu banyak sampel yang diperiksa dalam waktu bersamaan juga dapat menjadi penyebab hasil *false negative*[24]. Ada beberapa peneliti yang menemukan bahwa sampel pada faring tidaklah stabil dan tidak menganjurkan untuk menjadi modal tunggal dalam mendiagnosis SARS-CoV2[26].



Gambar 2.5. Skema pemeriksaan RT-PCR pada pasien SARS-CoV2[27]

2.1.2. Arthritis Virus

2.1.2.1. Epidemiologi

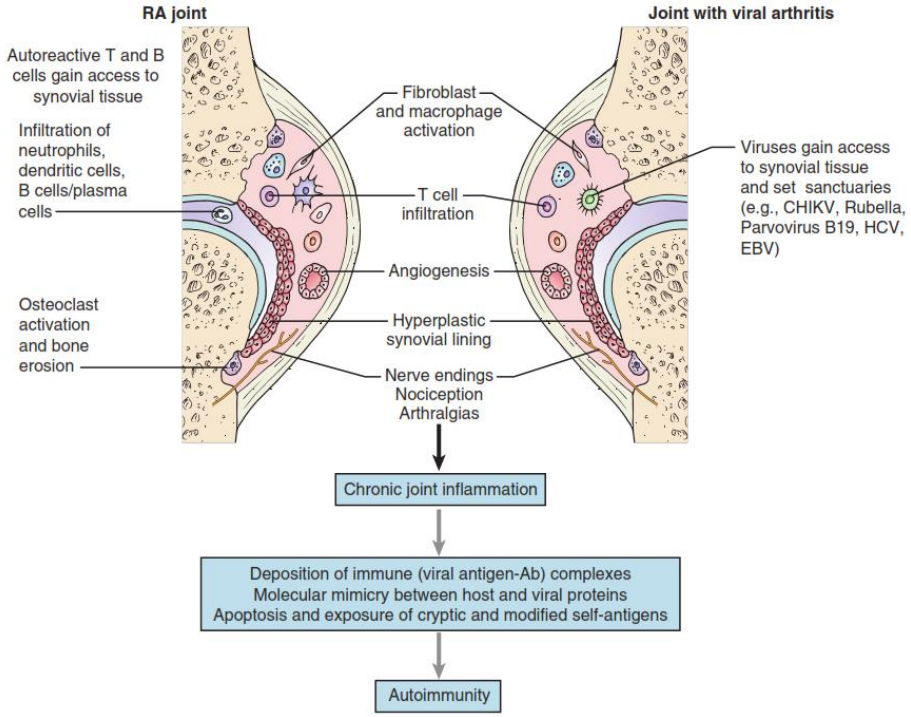
Data akurat tentang kejadian dan prevalensi virus yang dapat menyebabkan arthritis masih belum terlalu banyak. Sebagaian besar dari penelitian telah menemukan beberapa penyebab dan sepertinya ada variasi geografis yang tinggi dalam frakuensi dan penyebab arthritis karena virus. Penyakit ini berhubungan dengan riwayat bepergian penderita dikarenakan banyak arthritis sekunder yang timbul bersamaan dengan infeksi 'virus tropis'[10].

2.1.2.2. Patomekanisme

Cairan sinovial merupakan hasil dari dialisat atau ultrafiltrat dari plasma darah[28,29]. Cairan sendi ini bisa menjadi marker jika terjadi infeksi. Kandungan dalam cairan sendi menyerupai kandungan dalam plasma, diantaranya sel polimorfonuklear, limfosit, dan monosit[29].

Infeksi mayor yang berhubungan dengan tingginya viremia dan kegagalan membuat respon anti virus, maka hal itu dapat menjadi penyebab DNA dan RNA virus lepas dari imun sistemik menuju ke tempat yang lebih ‘aman’ seperti ke dalam jaringan sinovial. Monosit, fibrosit, atau limfosit yang terinfeksi dapat mentransfer virus ini ke dalam sel sekitar seperti fibroblast synovial dan makrofag perivascular tanpa ditandai dengan tanda suatu penyakit.

Virus ini masuk dengan cara bersembunyi dalam sel apoptosis, seperti ‘kuda Troya’ yang melemahkan dan menginfeksi sel sekitar. Meskipun setiap virus memiliki sifat yang berbeda, mereka memiliki mekanisme patogen yang serupa dalam menyebabkan arthralgia (nosisepsi akut pada ujung saraf dan melibatkan prostaglandin), aktifasi makrofag, dan polarisasi (M2»M1), seperti hiperplasi fibroblast dan invasi karena angiogenesis jaringan synovial pada RA. Limfosit T dan B dapat menghambat kelainan oleh virus tapi juga membantu dalam kerusakan sel.



Gambar 2.6. Jalur yang sama dan unik dalam arthritis virus dan RA[30]

Sel sekitar yang telah rusak dapat melepaskan *self-antigen* yang telah dimodifikasi dan disamarkan seperti protein inti atau protein matrix sel *extra-*

cellular (ECM) (misalnya kolagen, vimentin) yang pada beberapa individu dapat memncetuskan respon auto imun local. Dalam RA dan untuk tingkat yang lebih rendah dari arthritis virus ada keterlibatan mayor neutrofil (melepaskan *peptidyl arginine deiminase enzyme/PAD*), sel plasma, dan sel dendritic yang akan mengatur respon imun yang lebih kuat ditandai dengan antibody terhadap protein tersitrulinasi[30].

2.1.2.3. Organisme Penyebab

Patogenesis dalam virus yang berhubungan dengan arthritis masih belum begitu jelas diketahui secara pasti, dipercaya infeksi tersebut berkembang sebagai hasil dari mekanisme hubungan yang tidak menguntungkan, termasuk infeksi virus dengan induksi atau amplifikasi dari autoimunitas virus tersebut. Imun memegang peranan penting, ketika penyakit masuk ke dalam sendi, maka reaksi inflamasi akan terdinduksi melalui efek litik pada jaringan inang, formasi kompleks imun, atau induksi dari inflamasi sitokin seperti efek yang diperlihatkan oleh alfavirus yang menyerang sel mononuclear pada sendi[11].

Parvovirus B19[11]

Merupakan virus tanpa selubung, *single-stranded DNA Parvoviridae* dan sering menyebabkan penyakit *erythema infectiosum* pada anak – anak sama seperti krisis aplastic, hidrop fetalis, dan kerusakan sumsum tulang pada pasien gangguan system imun. Infeksi menyebar dengan jalar pernapasan dan laju penyebaran di rumah sekitar 50%. Hampir setengah dari orang dewasa positif IgG anti-B19. Infeksi pada anak jarang menyebabkan kelainan pada sendi dengan kejadian kurang dari 3% dari mereka yang terinfeksi pada usia di bawah 10 tahun. Sedangkan pada dewasa jarang menimbulkan kemerehan, arthralgia lebih sering ditemukan.

Gejala dimulai dari beberapa sendi dan menyebar dengan cepat. Bentuk dari gejala dipersendian sama seperti RA dan disertai dengan kaku pagi hari, hal ini menyebabkan diagnostic yang samar pada pasien dengan polyarthritis akut. Perpaduan antara sitopenia, polyarthritis, dan ANA atau anti DNA dalam infeksi ini dapat menyerupai SLE. B19 pada arthritis merupakan penyakit *self-limited* dan

secara umum dapat sembuh beberapa minggu hingga beberapa bulan. Arthritis sekunder kronik karena virus ini pernah dilaporkan tetapi penyebabnya masih belum jelas.

	PRIMARY INFECTION (PI) AND ACUTE RESPONSES		CHRONIC RESPONSES (MONTHS TO YEARS AFTER PI) AND FACTORS THAT MAY BE INVOLVED				
Virus (Clinical Hallmarks)	Primary Target Cells	Cellular and Humoral Immunity Against Virus	Tissue Sanctuaries	Systemic, Synovial Tissues and Articular Chronic Inflammations/ Injuries	Chronic Arthralgia	Humoral/Cellular Autoimmune and Inflammatory Responses	Therapies of Arthralgia and Arthritis
RNA Viruses							
CHIKV (Arthralgia) (Myalgia) (Tenosynovitis)	Fibroblast (skin)[6,35,74] Receptor-mediated entry is unknown	Robust activation of NK cells[67] Robust activation of T/B immunity against virus[67] Poor expression of type I IFN by dendritic cells[6] Monocytes can be infected[71] and carry the virus to sanctuary	Localization of virus (RNA, proteins) in synovial perivascular macrophages and few fibroblasts months after infection in one patient[67] and in nonhuman primates[71] and in mouse model[67] Ballooned macrophage NK cells, T cells, but no PMN, are found in synovial fluids as in RRV patients	High levels of interferon type I (alpha) High levels of Apoptosis in synovium Complement activation and cytotoxicity may be involved[61] High levels of angiogenesis in synovium and may assist fibroblast aggressive phenotype (proliferation and invasion)[67]	May be associated with high levels of COX2 CHIKV-induced high levels of PGE2 by fibroblasts[138] Roles of other molecules involved in pain remain unknown (NGF, Substance P, kinins, anaphylatoxins[131]	Canonical anti-citrullinated antibodies are rare. CHIKV-infected osteoblast and fibroblasts promote osteoclast differentiation through RANKL and possibly to joint damage[146]	Antalgics NSAIDs Methotrexate[74] TNF inhibitors CCL2 inhibitors[146]
DNA Viruses							
Parvovirus B19 (Anemia) (Arthralgia)	Precursors of red blood cell P glycoprotein and other coreceptors (α5β1 and Ku80 nuclear antigen)	Robust activation of adaptive immunity against virus[114] Antibody specificity against some viral proteins may be compromised and favoring viral persistence[81]	Detection of viral DNA in synovial tissue of patients with RA[96] B and T cells are carriers of the virus to joints	In vitro, B19 can increase the invasive phenotype of fibroblast through poorly-characterized mechanisms[72]	Experienced by patients through unknown mechanisms	Molecular mimicry between viral proteins and proteins of the extra-cellular matrix (e.g., type II collagen)[90] Autoantibodies to nuclear, mitochondria and smooth muscle actin[72]	Methotrexate

Tabel 2.2. Contoh virus yang berhubungan dengan arthralgia dan arthritis pada manusia[30]

Patogenitas dari arthritis B19 dipercayai karena adanya formasi antibody virus dengan kompleks imun sejak ditemukannya IgM spesifik B19. Diagnosis dikonfirmasi dengan adanya antibody spesifik IgM dengan atau tanpa adanya IgG spesifik. Virus ini juga dapat dideteksi dengan PCR walaupun tidak begitu diperlukan secara klinis. Masalah yang ada adalah bagaimana mendiagonosa infeksi B19 dengan RA yang akut. Deteksi B19 dalam synovial pada pasien RA dan osteoarthritis walaupun masih diperdebatkan, hal idak dipercayai sebagai penyebab utama. Pengobatan dilakukan secara suportif, tetapi pemberian IG secara intravena dapat memberikan hasil yang baik pada penderita kronis dan membantu pulihnya sumsum tulang. IG intravena ini tidak direkomendasikan pada pasien arthritis B19.

Virus Rubella[30]

Virus ini merupakan anggota dari genus *Rubivirus* dan masuk dalam keluarga *Togaviridae* bersama dengan alphavirus. Virus ini berselubung dan merupakan *single-stranded* RNA dengan Panjang 9757 nukleotida yang mengandung 2 *reading frames* terbuka, 5’ pada bagian proximal memberikan kode protein non-

struktural, dan 3’ bagian proximal yang memberikan kode protein structural (kapsid, E1, dan E2). Virion berbentuk sferis dengan diameter 50 – 70 nM dan inti padat 30 nM.

Transmisi melalui sekresi nasofaringeal. Gejala dari infeksi virus ini dapat ringan, *self-limiting*, dan menyerupai campak. Namun masalah terbesar dari virus ini adalah jika menginfeksi janin, hal ini dapat menyebabkan keguguran atau *congenital rubella syndrome* (CRS). Dalam CRS virus ini dapat menginfeksi plasenta, menyebar ke janin, dan mengganggu fungsi beberapa organ yang menyebabkan inflamasi sistemik.

Gejala pada sendi merupakan gejala alami dari rubella yang didapat, dan dilaporkan sekitar 50% pada wanita dewasa. Gejala ini jarang ditemukan pada anak – anak atau pria dewasa dengan rubella. Arthralgia yang simetris lebih sering ditemukan disbanding synovitis. Kekakuan pagi hari sering didapat, dan gejala biasanya hilang setelah beberapa hari hingga 2 minggu. Proximal interphalangeal, metacarpophalangeal, pergelangan tangan, siku, lutut, dan pergelangan kaki merupakan tempat yang paling sering mengalami kelainan. Gejala periarthritis, tenosinovitis, dan *carpal tunnel syndrome* dapat terlihat. Pada beberapa pasien gejala dapat bertahan hingga beberapa bulan hingga tahunan.

Vaksin rubella yang dilemahkan juga dapat menjadi penyebab myalgia dan parestesia setelah 2 minggu setelah pemberian vaksin dan bertahan beberapa minggu (*post-vaccination joint symptoms*).

Titer antibody spesifik rubella pada cairan sendi dengan arthritis kronis lebih tinggi dibandingkan dengan di dalam serum. Adanya RNA pada jaringan sinovial bisa merupakan hasil dari reaktivasi dan hasil dari penurunan system keke-balan tubuh pada orang usia tua.

Virus Chikungunya (CHIKV)

Virus ini berselubung dan merupakan *alphavirus* RNA *positive-stranded*, masuk dalam keluarga *Tangoviridae*, disebarkan oleh nyamuk *Aedes (Ae)*. *Aedes albopictus* merupakan vector utama yang telah menyebar ke beberapa tempat di dunia. Golongan *alphavirus* memiliki 29 bentuk, 6 diantaranya dapat menyebabkan

kelainan pada sendi manusia (arthralgia berkembang menjadi arthritis) yaitu CHIKV, virus O'Nyong-Nyong, virus hutan Semliki (Afrika, Asia, Eropa), RRV (Australia dan daerah Pasific), virus Sindbis (SINV), dan virus Mayaro (MAYV; Amerika Selatan, Guyana Perancis)[30].

Inkubasi dari CHIKV biasanya 2 – 4 hari diikuti dengan timbulnya penyakit demam akut, ditandai dengan demam, arthralgia, myalgia, sakit kepala dan kemerahan, dan disertai dengan viremia. Gejala sendi pada akut CHIKV dapat mengenai sendi besar dan kecil selain itu dapat juga disertai dengan efusi. Secara klinis virus ini sulit dibedakan dengan infeksi *arbovirus* terutama *dengue*. Beberapa penelitian mengatakan trombosit dibawah 100x10/L dapat digunakan untuk membedakan *dengue* dengan CHIKV.

Walaupun infeksi virus ini berlangsung beberapa minggu, kelainan arthritis yang disebabkan bisa bertahan hingga 36 bulan. Tenosinovitis, *carpal tunnel syndrome (CTS),* dan onset baru fenomena *Raynaud* dilaporkan pada pasien dengan gejala yang menetap.

Arthritis pada virus ini biasanya simetris, dan sering terjadi pada jari – jari, pergelangan tangan, lutut, dan pergelangan kaki. Gejala sendi kronis dilapor-kan dapat kembali pada 60-80% pasien. Usia, kelamin wanita, dan penyakit rematik yang telah diderita berhubungan dengan meningkatnya arthralgia lama dan cryoglobulinemia telah dilaporkan pada lebih dari 90% pasien[10].

Infeksi CHIKV telah dilaporkan mengenai beberapa organ pada tubuh dan terutama pada jaringan sinovial manusia dan hewan. Sel tujuan utama pada infeksi dan replikasi virus ini adalah fibroblast. Virus ini juga pernah dilaporkan menginfeksi fibroblast pada paru – paru bayi (sel MRC-5) dan juga pada fibroblast dalam sinovial dan kulit. Virus ini juga dapat menginfeksi sel epitel (seperti HeLa, HEK293, tetapi tidak A549), sel endothelial, hepatosit (karsinoma HuH7), neuron, astrosit, sel satelit otot, dan sel neuroblastoma (seperti SH-SY5Y).

Dari hasil biopsy pada manusia yang terinfeksi, antigen CHIKV sebagian besar didapatkan pada otot rangka, kapsul sendi, dan dermis. Secara kontras, sel imun seperti monosit, limfosit, sel dendrit, *natural killer* (NK), dan bentuk lain dari sel tersebut (THP1, U937, H9) tidak permisif dalam infeksi CHIKV[30].

HEPATITIS B

Virus ini merupakan virus DNA keluarga *Hepadnaviridae*, diperkirakan mengenai sekitar 400 juta orang di seluruh dunia. Transmisi secara vertical, seksual, atau lewat darah (transfusi atau penggunaan narkotik suntik), sekitar 95% usia dewasa yang terkena virus ini akan memberikan respon imun yang baik dan membantu dalam pembersihan virus[10].

Arthritis pada pasien dengan virus hepatitis B (HBV) dapat memperli-hatkan gejala dalam dua bentuk; seperti pada RA, akut, *self-limited* polyarthritis pada fase pre gejala akut hepatitis B atau lebih jarang seperti arthritis yang terjadi dalam konteks HBV-*associated* polyarthritis nodosa (PAN). Dalam kedua kasus tersebut arthritis terjadi karena deposit dari kompleks imun yang mengandung anti-gen (HBsAg atau HBeAg) dan antibodinya (anti-HBs dan anti-HBe) pada jaringan sinovial[11].

Sebagian kecil dari pasien pada fase akut akan menderita polyarthritis yang simetris. Poliarthritis ini meyerupai RA dimana mengenai sendi jari tangan, lutut, dan pergelangan kaki. Petunjuk untuk arthritis yang disebabkan oleh HBV dapat terlihat dari adanya demam, kemerahan, malaise, dan myalgia[10,11].

Faktor rheumatoid dapat menjadi positif pada seperempat pasien dimana C3 dan C4 ditemukan rendah pada 40% pasien, mengindikasikan adanya proses karena kompleks imun. HBsAg yang positif, peningkatan aminotransferase (aspar-tat, aminotransferase [AST], dan alanine aminotransferase [ALT]), dan antibody IgM anti-HBc memberikan diagnosis pasti dari polyarthritis karena HBV. Tidak ada pengobatan khusus karena biasanya akan sembuh setelah 2 – 3 minggu[11].

HEPATITIS C[11]

Infeksi kronis Hepatitis C merupakan masalah kesehatan masyarakat pada seluruh dunia, lebih dari 170 juta orang telah terinfeksi. Virus ini merupakan virus hepatotropic RNA yang ditularkan secara parenteral, terutama pada penggu-naan obat suntik. Pasien yang menjalani transfusi darah atau produk turunan dari darah sebelum 1992 dan orang dengan pasangan seksual bergantian merupakan re-siko tinggi untuk tertular. Berbeda dengan HBV, pasien dewasa (55% - 85%) yang

terinfeksi virus hepatitis C (HCV) akan berkembang menjadi kronis. Factor usia tua, pengguna alcohol, dan penyakit gangguan hepar yang menyertai infeksi HCV, sekitar 20% dari pasien akan berkembang menjadi *endstage* penyakit hepar dan 10% menjadi kanker hepatoselular dalam masa infeksi kronisnya.

Timbulnya gejala persendian baik arthralgia atau arthritis pada penderita HCV kronis dapat mengecoh dokter pemeriksa. Manifestasi persendian pada pasien HCV dapat memiliki 4 bentuk: arthropati (tidak berhubungan dengan HCV), arthritis karena adanya cryoglobulinemia yang tercampur, arthritis yang langsung berhubungan dengan HCV (HCV *associated arthritis*), dan arthritis yang terjadi karena terapi antivirus (interferon alfa [IFN-α]).

Kemungkinan penyebab tersering dari arthritis pada pasien HCV adalah adanya kehadiran inflamasi lain (RA, SLE, Sjörgen Syndrome, dan lainya) atau kelainan rheumatik noninflamasi (fibromyalgia). Sebagian dari kelainan rheumatic ini dapat memberikan manifestasi klinis dan laboratorium yang serupa dengan infeksi HCV kronis tanpa manifestasi pada sendi seperti pada siladenitis, kelelahan menyeluruh, RF positif (40% - 65%), sitopenia, antibody antinuclear (ANAs) (10%), atau kadar C4 yang rendah. Adanya laboratorium sesuai (anti-siklik peptide citrulinat [anti-CCP] untuk RA, DNA *anti-double-stranded* untuk SLE, dan anti-Ro/La untuk Sjörgen Syndrome) atau temuan radiologi (gambaran erosif pada RA) dapat membantu dalam diagnose banding.

Human Immunodeficiency Virus (HIV)

Arthritis dapat terlihat pada semua tahap dari infeksi HIV namun bentuk dari manifestasinya berubah sesuai dengan terapi kombinasi antiretroviral. Arthral-gia sering disebutkan timbul pada infeksi HIV, namun arthritis sendiri jarang ditemukan. Pada HIV yang tidak tertangani, gejala pada sendi muncul sekitar 11% dan berkembang menjadi mono atau poliartikular arthritis[10].

Saat virus ini masih menjadi pandemic global, di negara Barat penyakit ini berubah menjadi kronis, kompleks, tetapi dapat di kendalikan dengan akses obat antiretroviral dan yang toleransi terapi multi obat dikenal sebagai *highly active antiretroviral therapy* (HAART). Dahulu HIV yang ada sebelum penggunaan HAART

(sebelum 1996) berkaitan dengan banyaknya deskripsi klinis bentuk arthritis berat yang bebeda[11].

Commonly encountered in the pre-HAART era (before 1996)
HIV-associated arthritis
HIV-associated reactive arthritis
Psoriatic arthritis
Painful articular syndrome
Ameliorated by HIV infection but worsening or appearing with HAART
Rheumatoid arthritis
Undifferentiated polyarthritis
HAART, highly active antiretroviral therapy.

Tabel 2.3. Manifestasi arthritis pada HIV. HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy[11]

Yang perlu diperhatikan oleh klinisi adalah gejala persendian pada pasien dengan HIV dapat memberikan gejala dari koinfeksi virus *blood-borne* lainya seperti HBV dan HCV, reaktif arthritis karena infeksi alternative atau arhtro-pathy karena infeksi penyakit seksual seperti *gonorrhoea* atau *syphilis*[10].

Human T-cell lymphotropic virus type I (HLTV-1)

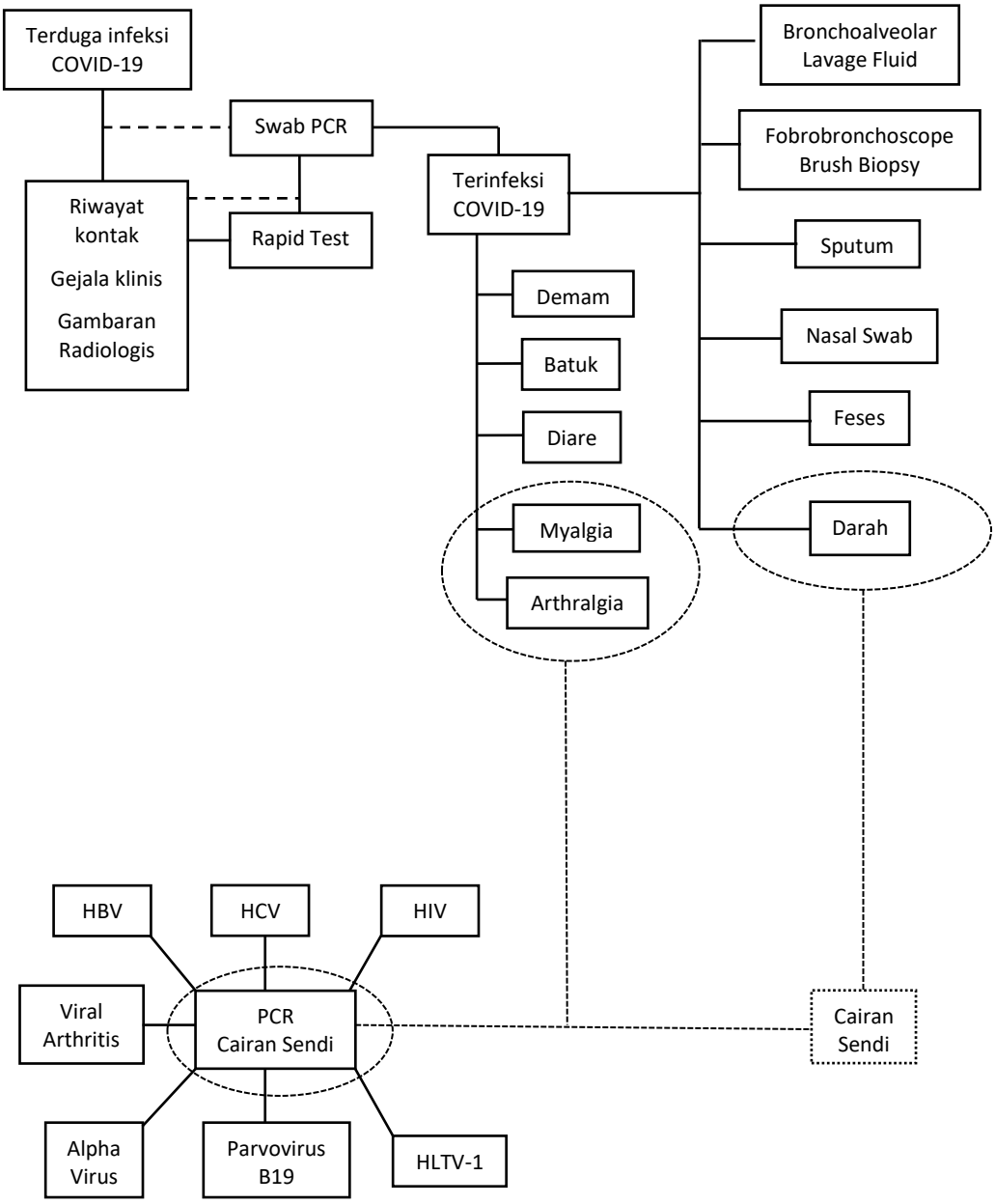
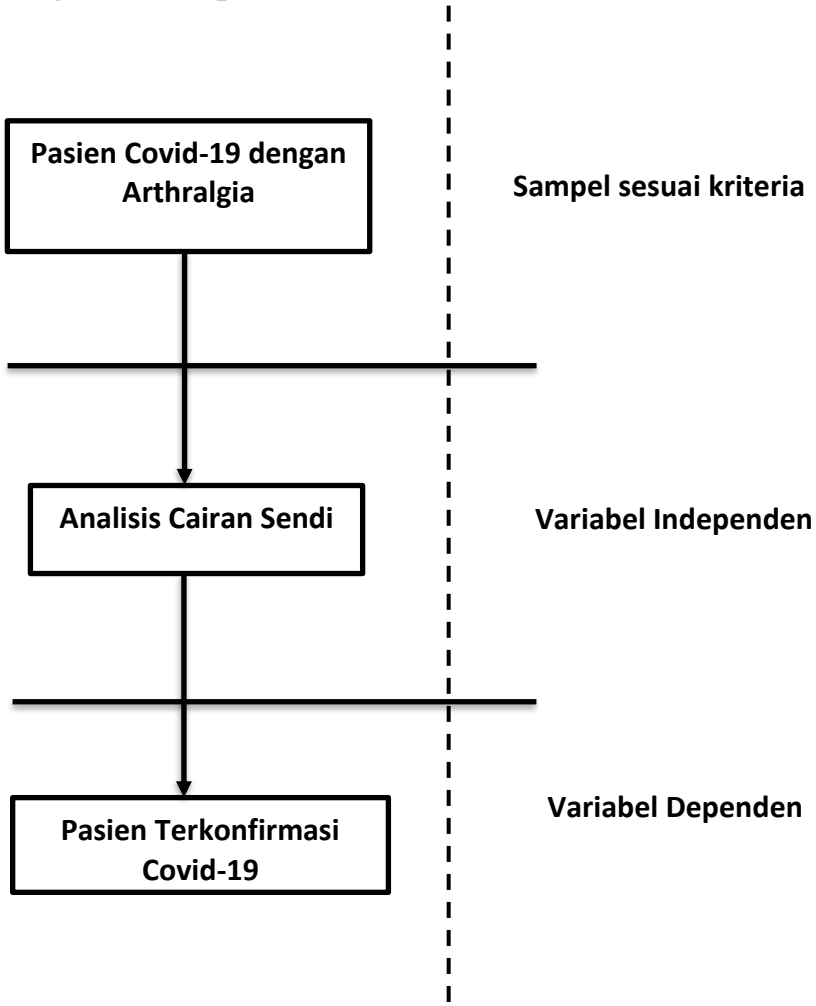
Virus ini merupakan retrovirus dan menjadi penyebab arthropathy pada daerah endemic seperti Jepang Selatan dan Karibia. Virus berpindah secara perinatal, seksual, dan transfusi darah yang terkontaminasi. Pasien arthropati karena virus ini biasanya wanita tua dengan gambaran inflamasi arthritis yang simetris dan tidak berbeda jauh dengan RA[11].

Secara klinis arthropathy karena HLTV dilaporkan adanya oligoarthritis yang cenderung terjadi pada bahu, pergelangan tangan, dan lutut. Demam, myalgia, dan lesi pada kulit memberikan onset yang sama dengan polyarthritis. Terapi interferon-α telah menunjukan perbaikan gejala persendian pada pasien dengan HLTV-*associated* arthropathy yang kronis[10].

Virus	HBV	HCV		HIV	Parvovirus	Alphaviruses	HTLV-1
		Arthritis HCV-*associated*	Sindrom HCV-*associated mixed cyroglobulinemia*				
Epidemiologi							
Populasi beresiko	Pengguna obat suntik	Pengguna obat suntik		Pengguna obat suntik	Pekerja sekolah atau fasilitas sehari - hari	Pendatang atau penduduk asli dari daerah endemi (Afrika, Asia Selatan dan Tenggara)	Perinatal
	Pasien dengan banyak pasangan seksual	Transfusi sebelum 1992		Pasien dengan banyak pasangan seksual			Transmisi seksual pada daerah endemi (Karibia, Jepang)
		Pasien dengan banyak pasangan seksual					
	Petugas kesehatan	Petugas kesehatan					
Temuan Klinis							
Tipe manisfestasi sendi	Poliarthritis	Poliarthritis (80%), mono-/oligo-arthritis (20%)	Poliarthralgia	Oligoarthritis	Poliarthritis	Poliarthritis	Poliarthritis
Durasi arthritis	2 - 3 minggu	Kronis	Kronis	Kronis	2 - 3 minggu	Mingguan hingga bulanan	Kronis
Karakter manifestasi extra-artikular	*Skin rash*		Purpura		Gejala prodromal hingga 1 minggu dengan *flu-like symptoms* sebelum arthritis	Demam	Vaskulitis
	Demam		Neurophaty perifer			*Skin rash*	*Sjörgen-like Syndrome*
	Mylagia		Glomerulonefritis			Myalgia	
			Ulkus pada kulit			Nyeri kepala	
					Skin rash (<20% 'slapped cheeks '	Nausea	
Hasil Laboratorium							
Diagnosis untuk infeksi virus bersangkutan	HBsAg (+)	Anti-HCV (+) dan PCR RNA HCV (+)		ELISA anti-HIV (+) dan PCR RNA HIV (+)	IgM B19 Ab (+)	IgM Spesifik Abs (+) dan PCR Virus RNA (+)	ELISA Anti-HLTV-1 (+) dan Western blot aau PCR DNA HLTV-1 (+)
	Anti-HBc						
	IgM (+)						
	↑↑ ALT/AST						

Tabel 2.4. Gambaran Virus yang sering berhubungan dengan arthritis[11]

2.2. Kerangka Teori



2.3. Kerangka Konsep