

TESIS

**PERBANDINGAN KADAR ZINK PADA PASIEN COVID – 19 ASIMTOMATIS
DENGAN PASIEN COVID – 19 SIMTOMATIS DI MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh

EDWARD SYAH PUTRA SEMBIRING

C035172003



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**PERBANDINGAN KADAR ZINK PADA PASIEN COVID – 19 ASIMTOMATIS
DENGAN PASIEN COVID – 19 SIMTOMATIS DI MAKASSAR**

TESIS

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Dokter
Spesilais-1 (Sp-1)**

**Program Studi
Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok
Bedah Kepala Leher**

Disusun dan diajukan oleh

EDWARD SYAH PUTRA SEMBIRING

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)
ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

**PERBANDINGAN KADAR ZINK PADA PASIEN COVID - 19 ASIMTOMATIS DENGAN
PASIEN COVID - 19 SIMTOMATIS DI MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh

EDWARD SYAH PUTRA SEMBIRING

Nomor Pokok C035172003

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Program Studi Magister Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 19 Januari 2022

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

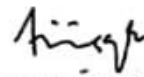
Menyetujui

Pembimbing Utama



Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.THT.BKL (K)
NIP. 19620221 198803 2 003

Pembimbing Pendamping



dr. Trining Dyah, Sp. THT.BKL(K),M.Kes.
NIP. 19700220 2006 04 2 001

Ketua Program Studi



Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.THT.BKL (K)
NIP. 19620221 198803 2 003

Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS



Prof. dr. Budu, Ph.D. Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Edward Syah Putra Sembiring

Nomor Pokok : C035172003

Program studi : Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L

Menyatakan dengan ini bahwa Tesis dengan judul "**Perbandingan Kadar Zink Pada Pasien Covid – 19 Asimtomatis Dengan Pasien Covid – 19 Simtomatis Di Makassar** " adalah karya saya sendiri dan tidak melanggar hak cipta orang lain. Apabila di kemudian hari Tesis karya saya ini terbukti bahwa sebagian atau keseluruhannya adalah hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan cara melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi.

Makassar, Maret 2022



Yang Menyatakan

dr. Edward Syah Putra Sembiring

PRAKATA

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan karunia-Nya sehingga karya akhir ini dapat saya selesaikan. Karya akhir ini disusun sebagai salah satu persyaratan dalam rangkaian penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) di bagian Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya menyadari bahwa karya akhir ini tidak akan terselesaikan tanpa bantuan dari berbagai pihak, baik berupa bantuan moril maupun materil. Untuk itu saya menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus dan sedalam-dalamnya kepada pembimbing saya Prof.Dr.dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.K.L (K), dr. Trining Dyah, Sp.T.H.T.K.L(K), M.kes dan Dr.dr. Burhanuddin Bahar, MS yang telah membimbing, memberi dukungan dan arahan kepada saya sejak penyusunan proposal, pelaksanaan penelitian hingga selesainya karya akhir ini. Terima kasih pula saya sampaikan kepada penguji saya Prof.dr.Abdul Kadir Sp. T.H.T.K.L(K), Ph.D, MARS, Prof.Dr.dr.Abdul Qadar Sp. T.H.T.K.L(K) dan Dr.dr. Nani I. Djufri, Sp. T.H.T.K.L(K) yang telah meluangkan waktu dan bersedia memberikan saran dan masukan dalam penulisan karya akhir ini.

Terima kasih yang tak terhingga juga penulis sampaikan kepada seluruh staf pengajar Departemen Ilmu Kesehatan THT-KL : Prof. dr. R. Sedjawidada, Sp.T.H.T.K.L(K) (Alm.), Prof. Dr. dr. Abdul Qadar Punagi, Sp.T.H.T.K.L(K),FICS., Prof. Dr. dr. Sutji Pratiwi Rahardjo, Sp.T.H.T.K.L(K)., Prof. dr. Abdul Kadir.Ph.D, Sp.T.H.T.K.L(K), MARS., dr. Andi Baso Sulaiman, Sp.T.H.T.K.L(K)., Dr. dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.K.L(K)., dr. Aminuddin Azis, Sp.T.H.T.K.L(K), MARS., Dr. dr. Masyita Gaffar, Sp.T.H.T.K.L(K), Dr. dr. Nova Pieter, Sp. T.H.T.K.L(K), FICS., dr. Rafidawaty Alwi, Sp.T.H.T.K.L(K), dr. Mahdi Umar Sp.T.H.T.K.L, dr. Trining Dyah, Sp.T.H.T.K.L(K), Dr.dr. Azmi Mir'ah Zakiah, Sp.T.H.T.K.L(K), dr. Amira T. Raihanah, Sp.T.H.T.K.L, dr. Yami Alimah, Sp.T.H.T.K.L, dr. Syahrjuita, M.Kes, Sp.T.H.T.K.L, dr. Sriwartati, Sp.T.H.T.K.L, dan dr. Khaeruddin H.A, Sp.T.H.T.K.L atas segala bimbingan dan dukungan yang diberikan selama menjalani pendidikan sampai pada penelitian dan penulisan karya akhir ini.

Pada kesempatan ini pula penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Pimpinan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan.
2. Kepala Bagian dan Staf Pengajar Bagian Anatomi, Radiologi, Gastroenterohepatologi, Pulmonologi, dan Anestesiologi yang telah membimbing dan mendidik saya selama mengikuti Pendidikan terintegrasi.
3. Kepada seluruh rekan PPDS di Departemen Ilmu Kesehatan T.H.T.K.L Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, khususnya teman seangkatan saya dr. Muh. anwar, dr. Asmawati, dr. Subari Mokoagow, dr. Mila Habibasari, dr. Helta Tandi Sarira, dan dr. Mahfuzah atas bantuan, kerjasama dan dukungan moril selama menjalani pendidikan hingga saya dapat menyelesaikan tugas akhir ini.
4. Kepada seluruh teman-teman residen lain yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu Namanya saya ucapkan banyak terima kasih telah banyak membantu dan memberikan dukungan kepada saya selama saya menjalani pendidikan.
5. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, RSP Universitas Hasanuddin, RSUD Labuang Baji Makassar, RS Pelamonia Makassar, RSUD Haji Makassar, RS Ibnu Sina Makassar, RSI Faisal Makassar, dan RS Mitra Husada Makassar.
6. Seluruh karyawan dan perawat Unit Rawat Jalan T.H.T.K.L perawat ruang rawat inap T.H.T.K.L, karyawan dan staf non-medis T.H.T.K.L khususnya kepada Hayati Pide, ST dan Nurlaela, S.Hut atas segala bantuan dan kerjasama yang telah diberikan kepada penulis dalam melaksanakan tugas sehari-hari selama masa pendidikan.

Karya akhir ini penulis persembahkan untuk keluarga tercinta, terima kasih dan rasa sayang yang tiada terhingga untuk Ibunda terkasih, Rehna br. Sebyang dan Ayahanda Makmur Sembiring yang telah membesarkan penulis dengan cinta dan mendidik dengan penuh rasa kasih sayang, senantiasa mendoakan, memberikan semangat dan dorongan selama menjalani pendidikan.

Terima kasih yang tak terhingga juga kepada saudara-saudara penulis Maria Irena Sembiring, SH dan Edwin D. Sembiring atas dukungan doa yang tiada henti dan kasih sayang yang begitu berarti selama mengikuti pendidikan. Terima kasih yang tak terhingga juga saya ucapkan untuk dr. Beatrik Melinda Naibaho yang tercinta atas dukungan, kesabaran, dan doa selama mengikuti Pendidikan.

Saya menyadari sepenuhnya atas segala keterbatasan dan kekurangan dalam penulisan karya akhir ini, olehnya saran dan kritik yang menyempurnakan karya akhir ini penulis terima dengan segala kerendahan hati.

Makassar, Maret 2022

Edward Syah Putra Sembiring

ABSTRAK

EDWARD SYAH PUTRA SEMBIRING. *Perbandingan Kadar Zink pada Pasien Covid-19 Asimtomatis Dengan Pasien COVID - 19 Simtomatis di Makassar (dibimbing oleh Trining Dyah dan Burhanuddin Bahar).*

Penelitian ini bertujuan menilai kadar zink pada penderita COVID-19 di Makassar dan membandingkan kadar zink pada pasien COVID-19 yang asimtomatis dengan pasien COVID-19 yang simtomatis.

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan potong lintang (*cross sectional study*) dan teknik sampling yang digunakan adalah Modified Random sampling untuk mengetahui kadar zink pasien COVID - 19 asimtomatis dan pasien COVID - 19 simtomatis di Makassar dengan pengambilan darah puasa pada pagi hari melalui vena cubiti. Total 40 sampel yang terdiri dari 20 orang pasien COVID-19 asimtomatis dan 20 orang pasien COVID-19 simtomatis.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak didapatkan adanya hubungan yang signifikan antara manifestasi klinis pasien COVID-19 dengan kadar zink, p-value 0.106 ($p > 0.05$). Terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar zink pasien COVID-19 asimptomatik (76.90 ± 12.50) dan simptomatik (68.15 ± 9.27) dengan p-value 0.027 ($p < 0.05$). Tidak didapatkan adanya hubungan yang signifikan antara manifestasi klinis pasien COVID-19 simptomatik dengan kadar zink. Namun, terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar zink pasien asimptomatik dan simptomatik dimana kadar zink serum ditemukan lebih tinggi pada kelompok pasien asimptomatik dibandingkan dengan kelompok simptomatik walaupun kadar zink kedua kelompok normal



ABSTRACT

EDWARD SYAH PUTRA SEMBIRING. *The Comparison of Zinc Level in Asymptomatic COVID19 Patients and Symptomatic COVID-19 Patients in Makassar* (supervised by Eka Savitri, Trining Dyah, and Burhanuddin Bahar)

The aim of this study is to assess zinc levels in COVID-19 patients in Makassar and compare zinc level in asymptomatic COVID-19 patients with symptomatic COVID-19 patients.

This study was an analytical descriptive study with a cross-sectional design. The sampling technique used was Modified Random sampling to determine zinc level of asymptomatic COVID19 patients and symptomatic COVID-19 patients in Makassar by taking fasting blood in the morning through a cubital vein. There was a total of 40 samples consisting of 20 asymptomatic COVID19 patients and 20 symptomatic COVID-19 patients.

The results of this study indicate that there is no significant correlation between clinical manifestations of COVID-19 patients and zinc level with a p-value of 0.106 ($p > 0.05$). There is a significant difference between zinc level in asymptomatic (76.90 ± 12.50) and symptomatic (68.15 ± 9.27) COVID-19 patients with a p-value of 0.027 ($p < 0.05$). Meanwhile, there is no significant correlation between clinical manifestations of symptomatic COVID-19 patients and zinc levels. However, there is a significant difference between zinc level in asymptomatic and the one in symptomatic patients in which serum zinc level is found to be higher in the asymptomatic group than the one in the symptomatic group, although zinc level in both groups is normal.

Keywords: COVID-19, Zinc



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pada tanggal 31 Desember 2019, WHO China *Country Office* melaporkan kasus pneumonia yang tidak diketahui etiologinya di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Pada tanggal 7 Januari 2020, China mengidentifikasi kasus tersebut sebagai jenis baru coronavirus. Pada tanggal 30 Januari 2020 WHO menetapkan kejadian tersebut sebagai Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia (KKMMD)/*Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) dan pada tanggal 11 Maret 2020, WHO sudah menetapkan COVID-19 sebagai pandemi. (Kemenkes RI, 2020)

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 merupakan coronavirus jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Ada setidaknya dua jenis coronavirus yang diketahui menyebabkan penyakit yang dapat menimbulkan gejala berat seperti *Middle East Respiratory Syndrome (MERS)* dan *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)*. Tanda dan gejala umum infeksi COVID-19 antara lain gejala gangguan pernapasan akut seperti demam, batuk dan sesak napas. Masa inkubasi rata-rata 5-6 hari dengan masa inkubasi terpanjang 14 hari. Wiersinga et al di mana gejala umum demam (70%-90%), batuk kering (60%-86%), sesak napas (53%- 80%), kelelahan (38%), mialgia (15%-44%) , mual/muntah atau diare (15%-39%), sakit kepala, lemas (25%), dan rinore (7%), anosmia atau ageusia (3%) individu dengan COVID-19. Mao et al melaporkan dari 214 pasien dengan COVID-19 , 11 orang (5,1%) dengan anosmia dan 12 orang dengan (5,6%) pasien. Pada

kasus COVID-19 yang berat dapat menyebabkan pneumonia, sindrom pernapasan akut, gagal ginjal, dan bahkan kematian. (Kemenkes RI, 2020)(Mao,2000)(Wiersinga,2000)

WHO menyatakan COVID-19 yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 sebagai pandemi global. Pada tanggal 26 Juni 2020, sebanyak 51.427 kasus telah dikonfirmasi di Indonesia dengan 2.683 kematian dan 21.333 pemulihan telah dicatat sejauh ini. Dari data yang dikumpulkan oleh Gugus Percepatan Penanganan Covid 19 di Indonesia, Sulawesi Selatan masih berada dalam 4 besar Provinsi dengan jumlah kasus covid 19 terbesar se Indonesia, dengan jumlah kasus di Makassar 5776 kasus pada tanggal 28 juni 2020, disusul Kab Gowa 1211 kasus dan masih banyak kasus di bagian kabupaten yang lain. Diperkirakan jumlah kasus akan semakin bertambah padahal sampai saat ini masih sedikit yang diketahui tentang pengobatan dan penanganannya. Dalam kasus COVID-19 kita harus mampu menggambarkan faktor-faktor pelindung agen anti-infeksi yang mungkin dapat melindungi terhadap infeksi dan faktor-faktor yang meningkatkan angka kesembuhan setelah infeksi terjadi.(SulSel tanggap COVID,2020).

Zink merupakan trace elemen penting yang diperlukan untuk mempertahankan berbagai fundamental proses biologis karena fungsinya sebagai kofaktor, molekul pemberi sinyal, dan elemen struktural. Salah satu peran terpenting zink dalam tubuh kita adalah efeknya yang luas pada sistem kekebalan, baik kekebalan adaptif maupun bawaan, dipengaruhi oleh kadar zink. Akibatnya, kekurangan zink karena asupan zink yang rendah dan atau malabsorpsi, mengakibatkan ketidakseimbangan sistem kekebalan tubuh yang pada akhirnya menyebabkan masalah kesehatan masyarakat yang besar dengan prevalensi tinggi pada lansia dan orang-orang dengan penyakit kronis. Pada kekebalan adaptif, zink mempengaruhi pematangan limfosit T, diferensiasi dan produksi sitokin. Aktivasi sel B dan diferensiasi sel plasma bergantung pada zink juga.

Dalam imunitas bawaan, zink memiliki peran sebagai anti inflamasi. Secara konkret, kekurangan zink dikaitkan dengan tingkat IL-1beta dan TNF-alfa (5) yang lebih tinggi dan dengan perubahan aktivitas monosit, neutrofil, dan sel NK. Sejalan dengan itu, kekurangan zink menghasilkan peningkatan kerentanan untuk penyakit infeksi dan radang termasuk sindrom defisiensi imun didapat, campak, malaria, tuberkulosis, dan pneumonia. Selain itu, zink telah terbukti memiliki peran antivirus secara langsung.

Zink menghambat secara in vitro baik pengikatan RNA polimerase RNA-dependent virus corona SARS ke templatnya dan subsequent elongation, serta replikasi virus dalam kultur sel. Secara keseluruhan, status zink dapat mempengaruhi keparahan COVID-19 dan suplementasi zink bisa menjadi alat yang berguna untuk memengaruhi luaran atau hasil dari COVID-19. Kadar zink yang rendah pada perawatan klinis dikaitkan dengan luaran atau hasil yang buruk pada COVID-19. Gonzalez et al sebelumnya pernah meneliti kadar zink pada pasien dengan COVID-19 di Spanyol dan mendapatkan adanya kadar zink yang rendah pada pasien dengan gejala berat. Di Indonesia sendiri belum pernah dilakukan penelitian serupa sebelumnya. (González ,2020)

Kami berhipotesis bahwa kadar zink berperan penting dalam kasus COVID-19. Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk menilai kadar zink pada penderita COVID-19 di Makassar dan membandingkan kadar zink pada pasien COVID 19 yang terkonfirmasi asimtomatis dengan pasien COVID-19 yang terkonfirmasi simtomatis.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana kadar zink dalam darah pasien terkonfirmasi COVID-19 di Makassar?
2. Bagaimana perbandingan kadar zink pada pasien COVID 19 yang terkonfirmasi asimtomatis dengan pasien COVID-19 yang terkonfirmasi simtomatis ?

1.3. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui Kadar zink dalam darah pasien COVID-19.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar zink pada pasien COVID 19 yang terkonfirmasi asimtomatis
- b. Mengetahui kadar zink pada pasien COVID 19 yang terkonfirmasi simtomatis
- c. Mengetahui perbandingan kadar zink pada pasien COVID 19 yang terkonfirmasi asimtomatis dengan pasien COVID-19 yang terkonfirmasi simtomatis

1.4. Manfaat Penelitian

a. Manfaat Keilmuan :

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai kadar zink pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Makassar.
2. Sebagai data dasar dan acuan bagi penelitian mengenai kebutuhan suplementasi zink yang diperlukan pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Makassar.

b. Manfaat Aplikasi :

Membantu klinisi dalam memutuskan perlu atau tidaknya pemberian suplementasi zink selama perawatan pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di makassar.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Zink

2.1.1. Definisi

Zink adalah mineral esensial yang memiliki peran penting dalam proses sintesis dan degradasi dari karbohidrat, lipid, protein serta asam nukleat. Selain itu zink juga berperan dalam aktivasi dan sintesis *Growth Hormon* (GH), menjaga kekebalan tubuh, sebagai antioksidan, fungsi pengecap dan fungsi serta stabilisasi membran sel. (Hidayati, 2019). Zink merupakan *trace element* yaitu elemen-llemen yang terdapat dalam tubuh dengan jumlah yang sangat kecil dan mutlak diperlukan untuk memelihara kesehatan. Fakta bahwa zink adalah elemen esensial untuk kehidupan telah diketahui sejak lebih dari seratus tahun yang lalu. Penelitian mendalam selama 20 tahun terakhir menghasilkan pengertian tentang peranan biokimia zink dalam tubuh dan gejala klinik yang timbul akibat defisiensi zink pada manusia. Zink memegang peranan yang esensial dalam banyak fungsi tubuh. Zink sebagai bagian dari enzim atau sebagai kofaktor pada kegiatan lebih dari 300 enzim, berperan dalam berbagai aspek metabolisme, seperti reaksi- reaksi yang berkaitan dengan sintesa dan degradasi karbohidrat, protein, lemak dan asam nukleat. (Yusniastuti A. 2014)

Tubuh manusia mengandung sekitar 1,5 sampai 2,5 gram zink yang terbesar di hampir semua sel. Sebagaimana besar zink berada di dalam hati, pankreas, ginjal, otot dan tulang. Jaringan yang banyak mengandung zink adalah mata, kelenjar prostat, spermatozoa, kulit, rambut dan kuku. Di

dalam cairan tubuh, zink terutama merupakan ion intraseluler. Zink yang ditemukan dalam plasma hanya merupakan 0,1% dari seluruh zink di dalam tubuh yang mempunyai masa pergantian yang cepat. Zink merupakan logam, yang dapat berada dalam beberapa valensi yang berbeda, tetapi secara umum terdapat dalam bentuk ion divalen (Zn^{2+}) (Hardinsyah & Supriasa, 2017)

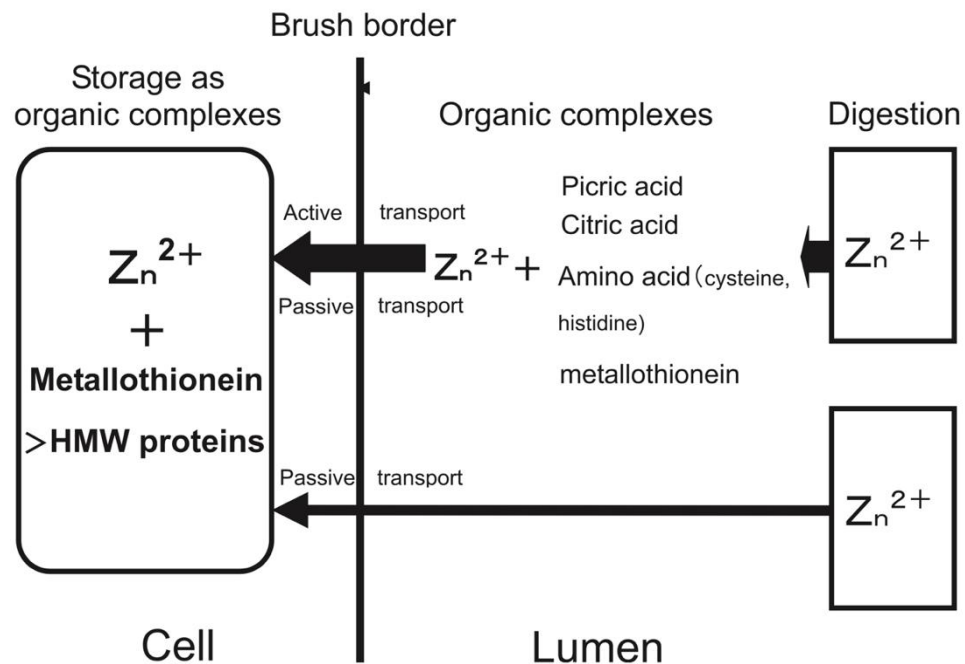
Status zink yang tidak adekuat berkaitan dengan pasokan makanan yang tidak mencukupi, tetapi sebagian besar disebabkan oleh bioavailabilitas yang buruk dari makanan yang dikonsumsi. Defisiensi zink memiliki prevalensi tinggi di negara miskin dan berkembang. Namun, vegan, vegetarian, lansia, dan orang-orang dengan gangguan penyerapan zink, seperti acrodermatitis enteropathica atau penyakit celiac serta penyakit yang menyebabkan peningkatan kehilangan zink, seperti *inflammatory bowel diseases*. Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), sepertiga populasi dunia berisiko kekurangan zink. Kurangnya biomarker yang sesuai untuk status zink menyulitkan untuk melihat absorpsi zink yang tidak mencukupi, terutama pada tahap awal defisiensi zink ringan, merupakan hambatan utama dalam situasi ini. Status zink yang tidak seimbang atau defisiensi mikronutrien ini dikaitkan dengan konsekuensi kesehatan yang buruk, yang menyebabkan morbiditas tinggi. Di sisi lain kelebihan zink terutama terkait dengan homeostasis tembaga yang terganggu.. (Maares, 2020)

2.1.2. Absorpsi

Penyerapan zink terutama terjadi di duodenum distal dan jejunum proksimal dari usus halus. Zink yang ada di lumen usus halus diangkut melintasi membran basolateral ke dalam sirkulasi portal melibatkan proses *saturable (carrier mediated)* dan *unsaturable (diffusion mediated)*. Proses

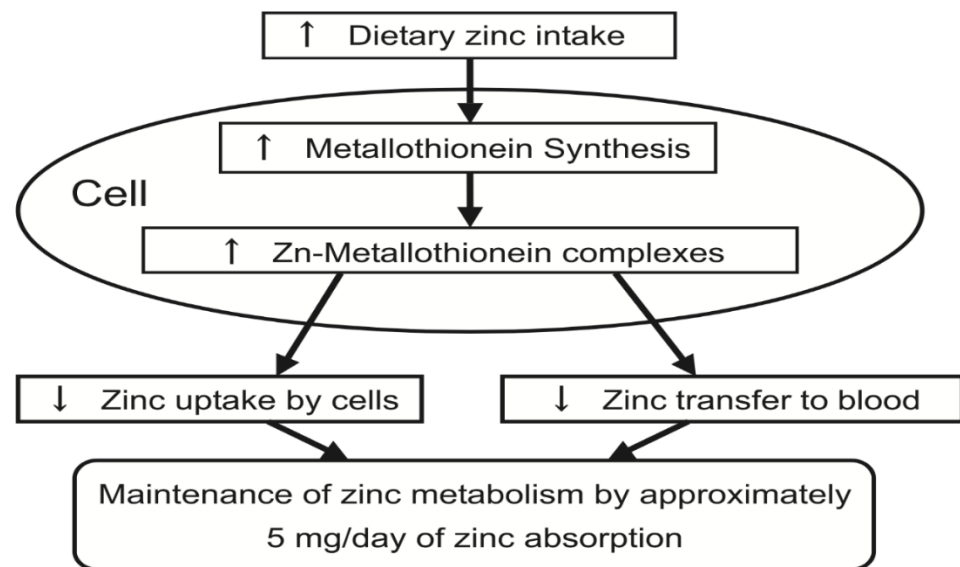
saturable melibatkan protein transporter zink seperti famili protein ZnT (*zinc transporter*) dan ZIP (*Zrt-, Irt-like protein*) yang memediasi transfer zink masuk dan keluar sel. Disarankan bahwa protein spesifik dari famili-famili ini mengontrol penyerapan dan pengeluaran seluler zink dan ekspresinya responsif terhadap perubahan asupan zink pada makanan. Namun, koordinasi dan regulasi mekanisme transpor zink belum sepenuhnya diketahui. (IAEA HUMAN HEALTH SERIES, 2018)

Saat ini, dua mekanisme yang terlibat dalam absorpsi zink disarankan, namun (Gambar. 1). Salah satunya adalah mekanisme ion zink (Zn^{2+}) terionisasi melalui proses pencernaan yang diserap dari mukosa usus halus sebagai kompleks organik, tersusun dari Zn^{2+} dan pembawa seperti asam sitrat, asam pikrat, asam amino (histidin dan sistein) dan *low-molecular-weight protein*, metalotionin (MT). Transpor aktif dan pasif dapat berkontribusi pada absorpsi ini meskipun tidak jelas bagaimana kompleks organik melewati mukosa usus halus. Mekanisme lain adalah yang dibawa Zn^{2+} itu sendiri ke usus halus diserap dari tepi *brush border* melalui difusi pasif. Awalnya mungkin berperan terutama dalam penyerapan zink makanan kemudian bekerja secara dominan saat merespon peningkatan konsentrasi zink yang cepat dalam di usus halus (misalnya suplementasi zink oral). (Yanagisawa, 2007)



Gambar 1. Mekanisme potensial yang bertanggung jawab atas absorpsi zink

Zink yang diambil oleh sel usus halus terikat pada MT intraseluler dan *high-molecular-weight proteins*, dan disimpan sebagai kompleks organik. Secara khusus, MT memainkan peran sentral dalam penyimpanan zink intraseluler. Akibatnya, penyerapan zink oleh sel usus halus dan transfer zink ke sirkulasi portal terutama diatur oleh MT. Misalnya, peningkatan konsumsi zink menambah penyimpanan zink intraseluler melalui sintesis MT, yang menyebabkan penurunan serapan zink oleh sel usus halus dan transfer zink ke sirkulasi portal (Gambar 2). Albumin berperan penting dalam transfer zink dari sel usus kecil ke sirkulasi portal. (Yanagisawa, 2007).



Gambar 2. Pengaturan penyerapan zink dan transfer zink ke darah oleh metallothionein.

Zink akan diikat oleh protein usus kaya sistein (CRIP = *Cystein-Rich Intestinal Protein*) setelah masuk sel usus, yang akan memindahkan zink ke metalotionin atau melintasi sisi serosal usus untuk berikatan dengan protein plasma. Protein plasma pengangkut zink ke aliran darah antara lain albumin dan transferrin. zink diangkut oleh albumin dan transferrin menuju ke hepar. Zink akan dibawa darah dari hepar ke jaringan ekstrahepatik seperti pankreas, sedangkan kelebihanannya tetap disimpan di dalam hepar dalam bentuk metalotionin. Zink digunakan untuk membuat enzim pencernaan di dalam pankreas yang pada waktu makan akan dikeluarkan ke dalam saluran cerna. Sirkulasi zink di dalam tubuh dari pankreas ke saluran cerna dan kembali ke pankreas dinamakan sirkulasi enterohepatik. Distribusi zink yang telah diabsorpsi ke jaringan ekstrahepatik terutama terjadi oleh plasma yang mengandung sekitar 3 mg zink atau sekitar 0,1% dari total zink di dalam tubuh. Zink dibagi menjadi α 2-makroglobulin ((40%), albumin (57%) dan asam amino (3%) di dalam

plasma. Zink terikat longgar dengan albumin dan asam amino, fraksi ini bertanggung jawab pada transport zink dari hati ke jaringan. Semua zink yang diabsorpsi diangkut dari plasma ke jaringan, pertukaran zink dari plasma ke dalam jaringan sangat cepat untuk memelihara konsentrasi plasma zink yang relatif konstan. (Yusniastuti A, 2014)

Diduga ada empat transporter zink pada metabolisme tingkat seluler, yang diberi nama ZnT-1, ZnT-2, ZnT-3 dan ZnT-4. ZnT-1 diekspresikan di berbagai jaringan termasuk usus terutama pada permukaan basolateral vili duodenum dan jejunum, ginjal dan hepar. ZnT-1 diketahui berfungsi untuk mentranspor zink dari eneterosit ke sirkulasi darah. ZnT-2 berfungsi untuk mengakumulasi zink dalam vesikel intrasel., melindungi sel dari kerusakan yang disebabkan oleh level toksik zink. ZnT-2 banyak terekspresi pada usus, ginjal dan testis, sedangkan ZNT-3 terbatas pada otak dan testis. ZnT-4 banyak terdapat pada kelenjar payudara dan kemungkinan berhubungan dengan sekresi zink dalam usus. Zink dikeluarkan dari tubuh melalui tinja, urin dan jaringanm yang terlepas termasuk, kulit, sel-sel mukosa, menstruasi dan ejakulasi. Rute utama ekskresi adalah melalui tinja (lebih dari 90%).. Semenara sekitar 0,5 – 0,8 mg/hari zink dikeluarkan melalui urin setiap harinya. Dari permukaan kulit 1-5 mg/hari, darah menstruasi (0,5 mg/periode), cairan ejakulasi (1mg/ejakulasi) dan sel dinding usus halus. (Yusniastuti A. 2014) (Roohani, 2013)

2.1.3. Peran dan fungsi fisiologis zink

Zink berfungsi sebagai pusat aktif dari sekitar 300 enzim seperti karbonat anhidrase dan superoksida dismutase dll. Sebagai bagian dari banyak metabolisme enzim, zink sangat dibutuhkan dalam hampir semua

aspek metabolisme seluler. Zink dapat berkontribusi pada pertumbuhan, perkembangan, penyembuhan luka, fungsi kekebalan, metabolisme kulit (terutama sintesis kolagen), pemeliharaan fungsi saraf pusat, pemeliharaan fungsi retinal (partisipasi dalam metabolisme vitamin A), perasa dan penciuman, sekresi saliva, produksi dan aktivitas sperma, pencegahan karsinogenesis dan penuaan, pemeliharaan fungsi gonad dan kehamilan (partisipasi dalam sintesis dan sekresi hormon seks), metabolisme glukosa (partisipasi dalam sintesis dan aksi insulin) dan metabolisme lipid.. Kajian beberapa hasil penelitian pada hewan percobaan menunjukkan bahwa zink bersifat esensial untuk sintesis DNA oleh sel-sel mamalia. Thimidinkinase, RNA polimerase, DNA polimerase, ribonuklease dan reverse transkriptase adalah beberapa enzim *zinc-dependent* yang merupakan katalisator penting dalam replikasi dan transkripsi DNA selama dalam pembelahan sel. Yusniastuti A, 2014) (Yanagisawa, 2007)

Banyak penelitian yang dilakukan baik pada hewan maupun manusia membuktikan bahwa zink mempunyai peran penting dalam sistem imunitas tubuh. Pengaruh zink terhadap sistem imunitas tubuh dapat diamati secara jelas pada penderita *Acrodermatitis enteropathica*, suatu bentuk kelainan genetik autosomal resesif yang jarang dimana penderita mengalami sindrom malabsorpsi spesifik yaitu zink. Bayi yang lahir dengan kondisi ini mengalami gejala defisiensi berat seperti lesi-lesi pada kulit, diare berat dan hilangnya rambut. Penyakit ini sangat berdampak pada sistem imunitas tubuh, antara lain atrofi timus, penurunan jumlah limfosit terutama pada jaringan limfoid perifer dan darah, serta munculnya infeksi

virus, jamur dan bakteri yang secara keseluruhan dapat diperbaiki dengan pemberian zink. (Yusniastuti A, 2014)

Zink mempunyai peran penting dalam perkembangan limfosit T maupun B. Studi pada hewan menunjukkan bahwa defisiensi zink berat dapat menyebabkan atrofi timus, organ sentral untuk perkembangan limfosit T. Tikus yang diberi diet rendah zink (1 µg/g) selama 31 hari mengalami involusi timus dan penurunan jumlah limfosit terutama di bagian korteks, tempat dimana timosit imatur berkembang. Ukuran timus meningkat dan korteks kembali terisi sel setelah pemberian diet cukup zink (50 µg/g) selama 1 minggu. Zink juga diketahui dapat mempengaruhi fungsi limfosit T. Fungsi tertentu limfosit T seperti aktivasi, produksi sitokin oleh Th-1 dan Th-2, perkembangan limfosit B serta produksi antibodi, khususnya IgG, makrofag sangat dipengaruhi oleh zink

Zink merupakan kofaktor timulin. Ikatan zink pada timulin menghasilkan perubahan konformasional yang menyebabkan timulin menjadi aktif. Timulin menginduksi diferensiasi sel T immature pada timus, mengatur fungsi sel T matur di jaringan perifer, menginduksi ekspresi reseptor IL-2 afinitas tinggi pada sel T matur, serta memacu produksi IL-2 limfosit T. Zink dapat menstimulasi produk IFN-γ, sitokin yang diperlukan untuk mengaktivasi makrofag. Secara in vitro, zink juga dapat memacu produksi IL-1β, IL-6, IFN-γ, dan TNF-α oleh monosit. TNF-α dapat menginduksi produksi IFN-γ oleh sel NK mencit SCID pada fase awal infeksi bakteri intraseluler. (Yusniastuti A, 2014)

Zink sangat dibutuhkan dalam berbagai tahap siklus sel (G1-S, G2-M). zink mempromosikan produksi *thymidinkinase* yang menggerakkan tahap

awal ke tahap akhir G1, zink juga nampaknya berperan (mekanisme belum jelas) pada pergeseran ke tahap S (sintesis DNA) dan transisi ke G2 dan M (mitosis). Mitosis nampaknya cukup berpengaruh oleh kekurangan zink karena adanya hambatan pada polimerisasi. Nampaknya zink mempengaruhi berbagai macam enzim yang berperan dalam replikasi dan transkripsi DNA seperti *DNA polymerase*, *thymidine kinase*, *DNA dependent RNA polymerase*, *deoxyribonucleotidyl transferase* dan *aminoacyl transfer RNA syntetase* serta regulator transkripsi yang dikenal sebagai *thymidine kinase* sangat sensitive pada kekurangan zink. Pada kenyataannya, zink dibutuhkan untuk ekspresi berbagai gen yang mengatur mitosis sehingga kekurangan zink akan menghambat proliferasi sel yang berdampak pada berkurangnya jumlah limfosit. Zink terlibat dalam interaksi antara CD4 (sel T-helper) atau CD-8 (sel T-supresor) dengan *tyrosinkinase p56lck*. Suatu protein esensial pada tahap awal aktivasi limfosit T, karena menstimulasi autofosforilasi tyrosinkinase oleh p56lck dan fosforilasi T cell receptor complex yang melibatkan CD45. Selanjutnya, zink berperan dalam fosforilasi protein yang dimediasi oleh protein kinase C. (Yusniastuti A, 2014)(Asdamongkol, 2013)

Beberapa studi menunjukkan bahwa zink merupakan regulator apoptosis limfosit *in vivo*. Suplementasi Zink menurunkan mitotoksin, dan mencegah pemecahan DNA dalam timusit. Zink merupakan regulator intrasel yang utama dalam hal mencegah apoptosis yang berlebihan. Keseimbangan kalsium-zink mengatur aktifitas endonuklease, nukleosida fosforilase, dan enzim zink dependet lainnya dapat menghambat apoptosis dengan cara mencegah akumulasi racun nukleotida seperti poliADP ribose polymerase. Zink mempunyai kegunaan penting yaitu sebagai antioksidan;

melindungi sel dari pengaruh kerusakan oksigen yang dihasilkan selama aktifitas imun. Selain itu zink juga mengatur ekspresi dalam limfosit metalotionin dan protein. Dengan aktifitas antioksidan konsentrasi zink membran sangat dipengaruhi oleh diit defisiensi zink. Suplementasi zink dapat mencegah peroksidasi lemak dan suplementasi zink mencegah kerusakan paru pada tikus akibat hipoksia dengan cara membatyasi keruusakan membran oleh radikal bebas selama inflamasi. (Yusniastuti A, 2014) (Devi, 2014)

2.1.4. Konsentrasi zink Serum

Status zink dapat dinilai dengan beberapa indikator, yaitu dari serum/plasma, eritrosit, lekosit, urin, rambut, saliva, enzim yang tergantung zink, tes ketajaman rasa dan metallothionien plasma. Konsentrasi zink serum/plasma sering dipakai sebagai indikator dalam penentuan status zink, karena relatif lebih mudah dan murah, meskipun mempunyai beberapa kelemahan, antara lain kadar zink serum/plasma kurang sensitif terhadap perubahan asupan zink. (Yusniastuti A, 2014)

Konsentrasi zink serum/plasma juga dipengaruhi oleh beberapa perubahan metabolik, seperti stress, infeksi, puasa, status hormonal. Pada keadaan infeksi bakteri yang mengandung LPS, terjadi peningkatan produksi IL-1 oleh monosit. IL-1 secara langsung atau tidak langsung melalui peningkatan sekresi IL-6 dan hormon glukokortikoid akan menstimulasi sintesis *metallothionien*, sehingga meningkatkan *uptake* zink di hepar. Hormon glukokortikoid meningkatkan ekspresi gen *metallothionien* melalui aktivitas *glucocrticoid-response element* (GRE) yang terletak pada regio promotor gen *metallothionien*. Kondisi stress dan

faktor hormonal lain dapat memacu sintesis *metallothionien* melalui mekanisme aktivasi STAT (*signal transducers and activators of transcription*). Peningkatan uptake zink oleh hepar tersebut menyebabkan penurunan konsentrasi zink serum. (Yusniastuti A, 2014)

Adanya hemolisis, variasi waktu pengambilan dan lamanya waktu sebelum separasi serum/plasma dari *whole blood* juga dapat mempengaruhi hasil. Hemolisis akan meningkatkan zink plasma/serum, karena eritrosit mempunyai kandungan zink yang tinggi. Semakin lama waktu separasi plasma/serum dari *whole blood*, konsentrasi zink di plasma/serum semakin tinggi. Konsentrasi zink plasma normal pada manusia berkisar antara 12-16 $\mu\text{mol/L}$ (setara dengan 78- 104 $\mu\text{g/dl}$). (Yusniastuti A, 2014)

2.1.5. Defisiensi Zink

Penyebab umum defisiensi zink antara lain asupan yang tidak adekuat, peningkatan kebutuhan dan malabsorpsi. Asupan makanan yang memiliki sedikit kandungan zink adalah penyebab utama defisiensi zink dalam banyak situasi. Ini mungkin disebabkan oleh ketergantungan yang tinggi pada makanan dengan zink yang sedikit atau kurang dapat diserap. Tanda-tanda klinis defisiensi zink yang parah diidentifikasi di negara-negara industri terutama pada orang yang menderita acrodermatitis enteropathica, kelainan genetik langka yang secara spesifik mempengaruhi penyerapan zink. Kekurangan zink yang parah akibat penyebab lain seperti nutrisi parenteral yang berkepanjangan dengan kandungan zink yang tidak memadai menghasilkan tanda-tanda klinis yang sama seperti pada acrodermatitis enteropathica. (Roohani, 2013)

Defisiensi zink tidak hanya disebabkan oleh asupan zink yang rendah, namun juga karena ketersediaan biologik yang rendah, penyakit-penyakit lain seperti penyakit ginjal kronis, penyakit liver kronik, anemia sel sabit, diabetes, keganasan, dan penyakit kronik lain serta penggunaan *chelating agent* seperti penisillamin pada penyakit Wilson. Defisiensi zink nutritional dapat terjadi pada golongan rentan, yaitu anak-anak, ibu hamil dan menyusui, serta orangtua. Sistem organ yang dapat terpengaruh secara klinis oleh kondisi defisiensi zink berat meliputi epidermis, gastrointestinal, sistem saraf pusat, tulang, reproduksi dan imunitas. Hal tersebut menimbulkan gambaran klinis seperti retardasi pertumbuhan, hipogonadisme, perubahan kulit, penurunan ketajaman rasa (hipogeusia), mental letargi, serta penurunan imunitas tubuh. (Yusniastuti A, 2014)

Defisiensi zink dapat menghambat pembelahan sel, pertumbuhan dan perbaikan jaringan. Zink umumnya ada di dalam otak,, dimana zink mengikat protein. Kekurangan zink akan berakibat fatal terutama pada pembentukan struktur tak, fungsi otak dan mengganggu respon tingkah laku dan emosi (Black, 1998). Prasad dan Halsted mengatakan bahwa defisiensi zink menyebabkan stunting dan hypogonadism pada anak laki-laki petani Irania. Mereka kemudian menegaskan dalam hipotesis mereka pada remaja di Egyptian dan Iranian melalui penelitian tentang metabolisme zink dan percobaan terapeutik. Defisiensi zink juga diketahui terjadi pada nak-anak dan orang dewasa di beberapa negara, dan menjadi masalah kesehatan masyarakat yang penting. (Yusniastuti A, 2014)

Zink utamanya bekerja pada jaringan dengan kecepatan turn over yang tinggi seperti halnya pada saluran cerna dan sistem imun dimana zink dibutuhkan untuk sintesa DNA dan sintesa protein. Pada binatang percobaan didapat bahwa sel-sel darah putih terikat dalam sekresi usus

halus selama diare yang berkaitan dengan infeksi. Hasil pemeriksaan mikroskop elektron mukosa usus penderita diare yang disebabkan oleh kuman kolera memperlihatkan degranulasi dari mast cell dan eosinofil mukosa, neutrofil meningkat dan terjadi perubahan pada serabut saraf enterik. Inflamasi dan mediator inflamasi dapat terlibat dalam sekresi berkaitan dengan infeksi diare. Penelitian yang dilakukan Gonzales menetapkan cut off point untuk defisiensi zink $< 50\mu\text{g/dL}$, dimana terdapat gejala lebih berat dengan nilai zink yang rendah pada pasien yang dirawat dengan COVID-19. (Yusniastuti A, 2014) (González ,2020)

2.1.6. Kelebihan Zink

Konsumsi zink berlebihan dapat menimbulkan dampak negatif bagi tubuh, meskipun keracunan zink jarang terjadi. Asupan zink yang sangat tinggi dapat menimbulkan gejala keracunan zink, seperti mual, muntah, nyeri epigastrium, diare, kram abdomen dan leteri. Asupan zink kronis dengan dosis 100-300 mg/hari yang tidak diikuti dengan asupan tembaga yang adekuat dapat menimbulkan gejala defisiensi tembaga, karena zink dapat berinteraksi dengan tembaga. Ketidakseimbangan zink dengan tembaga sering terjadi pada orang yang mengonsumsi suplemen zink. (Yusniastuti A, 2014)

2.2. NOVEL CORONA VIRUS 19 (COVID-19)

2.2.1. Virus Corona

Di awal tahun 2020 ini, dunia dikagetkan dengan kejadian infeksi berat dengan penyebab yang belum diketahui, yang berawal dari laporan dari Cina kepada *World Health Organization* (WHO) terdapatnya 44 pasien

pneumonia yang berat di suatu wilayah yaitu Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China, tepatnya di hari terakhir tahun 2019 Cina. Dugaan awal hal ini terkait dengan pasar basah yang menjual ikan, hewan laut dan berbagai hewan lain. Pada 10 Januari 2020 penyebabnya mulai teridentifikasi dan didapatkan kode genetiknya yaitu virus corona baru. Penularan langsung antar manusia (*human to human transmission*) ini menimbulkan peningkatan jumlah kasus yang luar biasa hingga pada akhir Januari 2020 didapatkan peningkatan 2000 kasus terkonfirmasi dalam 24 jam. Pada akhir Januari 2020 WHO menetapkan status *Global Emergency* pada kasus virus Corona ini dan pada 11 Februari 2020 WHO menamakannya sebagai COVID-19. (Handayani et al, 2020)

COVID-19 adalah virus yang tergolong dalam family coronavirus. Coronavirus merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. Terdapat 4 struktur protein utama pada Coronavirus yaitu: protein N (nukleokapsid), glikoprotein M (membran), glikoprotein spike S (spike), protein E (selubung). Coronavirus tergolong ordo Nidovirales, keluarga Coronaviridae. Coronavirus ini dapat menyebabkan penyakit pada hewan atau manusia. Terdapat 4 genus yaitu alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus, dan deltacoronavirus. Coronavirus yang menjadi etiologi COVID-19 termasuk dalam genus betacoronavirus. Hasil analisis filogenetik menunjukkan bahwa virus ini masuk dalam subgenus yang sama dengan coronavirus yang menyebabkan wabah Severe Acute Respiratory Illness (SARS) pada 2002-2004 silam, yaitu Sarbecovirus (Zhu et al, 2020). Atas dasar ini, International Committee on Taxonomy of Viruses mengajukan nama SARS-CoV-2 (Gorbalenya et al, 2020).

Pada awalnya diketahui virus ini mungkin memiliki kesamaan dengan SARS dan MERS CoV, tetapi dari hasil evaluasi genomik isolasi dari 10 pasien, didapatkan kesamaan mencapai 99% yang menunjukkan suatu virus baru, dan menunjukkan kesamaan (identik 88%) dengan bat-derived severe acute respiratory syndrome (SARS)-like coronaviruses, bat-SL-CoVZC45 dan bat-SLCoVZXC21, yang diambil pada tahun 2018 di Zhoushan, Cina bagian Timur, kedekatan dengan SARS-CoV adalah 79% dan lebih jauh lagi dengan MERS-CoV (50%). Analisis filogenetik menunjukkan COVID-19 merupakan bagian dari subgenus Sarbecovirus dan genus Betacoronavirus.

Struktur genom COVID-19 memiliki pola seperti coronavirus pada umumnya. Sekuens SARS-CoV-2 memiliki kemiripan dengan coronavirus yang diisolasi pada kelelawar, sehingga muncul hipotesis bahwa SARS-CoV-2 berasal dari kelelawar yang kemudian bermutasi dan menginfeksi manusia. Mamalia dan burung diduga sebagai reservoir perantara. Pada kasus COVID-19, trenggiling diduga sebagai reservoir perantara. Strain coronavirus pada trenggiling adalah yang mirip genomnya dengan coronavirus kelelawar (90,5%) dan SARS-CoV-2 (91%). Genom SARS-CoV-2 sendiri memiliki homologi 89% terhadap coronavirus kelelawar ZXC21 dan 82% terhadap SARS-CoV (Zhang et al, 2020).

2.2.2. Transmisi

Virus corona merupakan zoonosis, sehingga terdapat kemungkinan virus berasal dari hewan dan ditularkan ke manusia. Pada COVID-19 belum diketahui dengan pasti proses penularan dari hewan ke manusia, tetapi data filogenetik memungkinkan COVID-19 juga merupakan

zoonosis. Perkembangan data selanjutnya menunjukkan penularan antar manusia (*human to human*), yaitu diprediksi melalui droplet dan kontak dengan virus yang dikeluarkan dalam droplet. Hal ini sesuai dengan kejadian penularan kepada petugas kesehatan yang merawat pasien COVID-19, disertai bukti lain penularan di luar Cina dari seorang yang datang dari Kota Shanghai, Cina ke Jerman dan diiringi penemuan hasil positif pada orang yang ditemui dalam kantor. Pada laporan kasus ini bahkan dikatakan penularan terjadi pada saat kasus indeks belum mengalami gejala (asimtomatik) atau masih dalam masa inkubasi. Laporan lain mendukung penularan antar manusia adalah laporan 9 kasus penularan langsung antar manusia di luar Cina dari kasus index ke orang kontak erat yang tidak memiliki riwayat perjalanan ke manapun. (Zhou P, 2020 & Liu T,2020)

Masa inkubasi COVID-19 rata-rata 5-6 hari, dengan *range* antara 1 dan 14 hari namun dapat mencapai 14 hari. Risiko penularan tertinggi diperoleh di hari-hari pertama penyakit disebabkan oleh konsentrasi virus pada sekret yang tinggi. Orang yang terinfeksi dapat langsung dapat menularkan sampai dengan 48 jam sebelum onset gejala (presimtomatis) dan sampai dengan 14 hari setelah onset gejala. Sebuah studi Du Z et. al, (2020) melaporkan bahwa 12,6% menunjukkan penularan presimtomatis. Penting untuk mengetahui periode presimtomatis karena memungkinkan virus menyebar melalui droplet atau kontak dengan benda yang terkontaminasi. Sebagai tambahan, bahwa terdapat kasus konfirmasi yang tidak bergejala (asimtomatis), meskipun risiko penularan sangat rendah akan tetapi masih ada kemungkinan kecil untuk terjadi penularan.

Berdasarkan studi epidemiologi dan virologi saat ini membuktikan bahwa COVID-19 utamanya ditularkan dari orang yang bergejala (simtomatis) ke orang lain yang berada jarak dekat melalui droplet. Droplet merupakan partikel berisi air dengan diameter >5-10 µm. Penularan droplet terjadi ketika seseorang berada pada jarak dekat (dalam 1 meter) dengan seseorang yang memiliki gejala pernapasan (misalnya, batuk atau bersin) sehingga droplet berisiko mengenai mukosa (mulut dan hidung) atau 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 (misalnya, stetoskop atau termometer).

Dalam konteks COVID-19, transmisi melalui udara dapat dimungkinkan dalam keadaan khusus dimana prosedur atau perawatan suportif yang menghasilkan aerosol seperti intubasi endotrakeal, bronkoskopi, suction terbuka, pemberian pengobatan nebulisasi, ventilasi manual sebelum intubasi, mengubah pasien ke posisi tengkurap, memutus koneksi ventilator, ventilasi tekanan positif non- invasif, trakeostomi, dan resusitasi kardiopulmoner. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai transmisi melalui udara. (PEDOMAN PENCEGAHAN DAN PENGENDALIAN CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19) REVISI KE-5)

2.2.3. Patogenesis

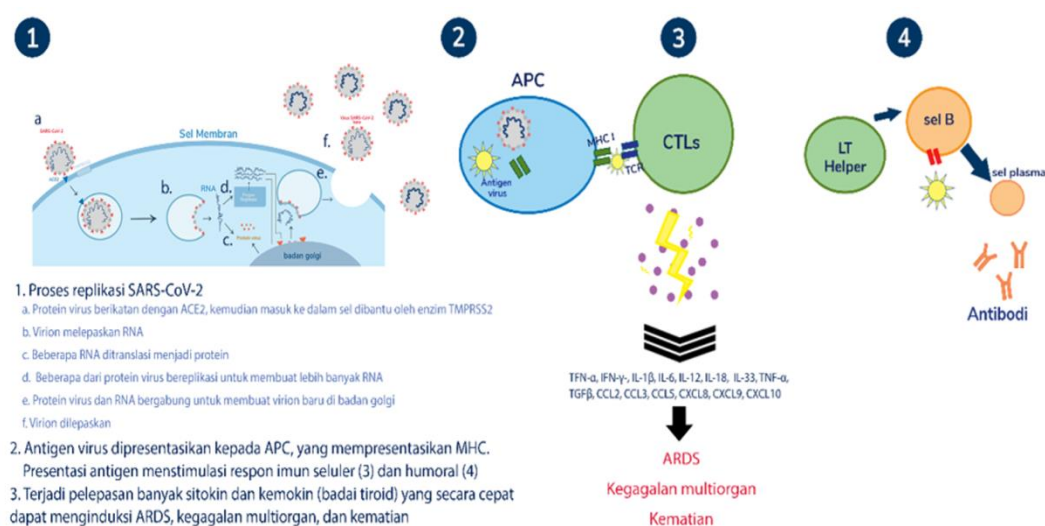
Patogenesis SARS-CoV-2 masih belum banyak diketahui, tetapi cara kerjanya diduga tidak jauh berbeda dengan SARS-CoV yang sudah

lebih banyak diketahui. Pada manusia, SARS-CoV-2 terutama menginfeksi sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli. SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor-reseptor dan membuat jalan masuk ke dalam sel. Glikoprotein yang terdapat pada envelope spike virus akan berikatan dengan reseptor selular berupa ACE2 pada SARS-CoV-2. Di dalam sel, SARS-CoV-2 melakukan duplikasi materi genetik dan mensintesis protein-protein yang dibutuhkan, kemudian berikutnya membentuk virion baru yang muncul di permukaan sel (Gorbalenya et al, 2020)(Van Doremalen et al, 2020).

Sama dengan SARS-CoV, pada SARS-CoV-2 diduga setelah virus masuk ke dalam sel, genom RNA virus akan dikeluarkan ke sitoplasma sel dan ditranslasikan menjadi dua poliprotein dan protein struktural. Selanjutnya, genom virus akan mulai untuk bereplikasi. Glikoprotein pada selubung virus yang baru terbentuk masuk ke dalam membran retikulum endoplasma atau Golgi sel. Terjadi pembentukan nukleokapsid yang tersusun dari genom RNA dan protein nukleokapsid. Partikel virus akan tumbuh ke dalam retikulum endoplasma dan Golgi sel. Pada tahap akhir, vesikel yang mengandung partikel virus akan bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan komponen virus yang baru (Van Doremalen et al, 2020).

Pada SARS-CoV, Protein S dilaporkan sebagai determinan yang signifikan dalam masuknya virus ke dalam sel pejamu. Telah diketahui bahwa masuknya SARS-CoV ke dalam sel dimulai dengan fusi antara membran virus dengan plasma membran dari sel. Pada proses ini, protein S2' berperan penting dalam proses pembelahan proteolitik yang memediasi terjadinya proses fusi membran. Selain fusi membran, terdapat juga clathrindependent dan clathrin-independent endocytosis yang

memediasi masuknya SARS-CoV ke dalam sel pejamu. Faktor virus dan pejamu memiliki peran dalam infeksi SARS-CoV. Efek sitopatik virus dan kemampuannya mengalahkan respons imun menentukan keparahan infeksi. Disregulasi sistem imun kemudian berperan dalam kerusakan jaringan pada infeksi SARS-CoV-2. Respons imun yang tidak adekuat menyebabkan replikasi virus dan kerusakan jaringan. Di sisi lain, respons imun yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan jaringan (Li et al, 2009).



Gambar 3. Skema replikasi dan patogenesis virus, diadaptasi dari berbagai sumber (Gorbalenya et al. 2020, Zhang et al. 2020, , Xiao et al. 2020, Van Doremalen et al. 2020, Li et al. 2020.)

Respons imun yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 juga belum sepenuhnya dapat dipahami, namun dapat dipelajari dari mekanisme yang ditemukan pada SARS-CoV dan MERS-CoV. Ketika virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan ke antigen presentation cells (APC). Presentasi antigen virus terutama bergantung pada molekul major histocompatibility complex (MHC) kelas I. Namun, MHC kelas II juga turut

berkontribusi. Presentasi antigen selanjutnya menstimulasi respons imunitas humoral dan selular tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus (Zhang et al, 2020). Pada respons imun humoral terbentuk IgM dan IgG terhadap SARS-CoV. IgM terhadap SARS-CoV hilang pada akhir minggu ke-12 dan IgG dapat bertahan jangka panjang. Hasil penelitian terhadap pasien yang telah sembuh dari SARS menunjukkan setelah 4 tahun dapat ditemukan sel T CD4+ dan CD8+ memori yang spesifik terhadap SARS-CoV, tetapi jumlahnya menurun secara bertahap tanpa adanya antigen. Virus memiliki mekanisme untuk menghindari respons imun pejamu. SARS-CoV dapat menginduksi produksi vesikel membran ganda yang tidak memiliki pattern recognition receptors (PRRs) dan bereplikasi dalam vesikel tersebut sehingga tidak dapat dikenali oleh pejamu. Jalur IFN-I juga diinhibisi oleh SARS-CoV dan MERS-CoV. Presentasi antigen juga terhambat pada infeksi akibat MERS-CoV (Zhang et al, 2020, Fan et al, 2009)

- Respons Imun pada pasien COVID-19 dengan Klinis Ringan

Respons imun yang terjadi pada pasien dengan manifestasi COVID-19 yang tidak berat tergambar dari sebuah laporan kasus di Australia. Pada pasien tersebut didapatkan peningkatan sel T CD38+HLA-DR+ (sel T teraktivasi), terutama sel T CD8 pada hari ke 7-9. Selain itu didapatkan peningkatan antibody secreting cells (ASCs) dan sel T helper folikuler di darah pada hari ke-7, tiga hari sebelum resolusi gejala. Peningkatan IgM/IgG SARS-CoV-2 secara progresif juga ditemukan dari hari ke-7 hingga hari ke-20. Perubahan imunologi tersebut bertahan hingga 7 hari setelah gejala beresolusi. Ditemukan pula penurunan monosit CD16+CD14+ dibandingkan kontrol sehat. Sel natural killer (NK) HLA-

DR+CD3-CD56+ yang teraktivasi dan monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1; CCL2) juga ditemukan menurun, namun kadarnya sama dengan kontrol sehat. Pada pasien dengan manifestasi COVID-19 yang tidak berat ini tidak ditemukan peningkatan kemokin dan sitokin proinflamasi, meskipun pada saat bergejala (Thevarajan et al, 2020).

- Respons Imun pada pasien COVID-19 dengan Klinis Berat

Perbedaan profil imunologi antara kasus COVID-19 ringan dengan berat bisa dilihat dari suatu penelitian di China. Penelitian tersebut mendapatkan hitung limfosit yang lebih rendah, leukosit dan rasio neutrofil-limfosit yang lebih tinggi, serta persentase monosit, eosinofil, dan basofil yang lebih rendah pada kasus COVID-19 yang berat. Sitokin proinflamasi yaitu TNF- α , IL-1 dan IL-6 serta IL-8 dan penanda infeksi seperti prokalsitonin, ferritin dan C-reactive protein juga didapatkan lebih tinggi pada kasus dengan klinis berat. Sel T helper, T supresor, dan T regulator ditemukan menurun pada pasien COVID-19 dengan kadar T helper dan T regulator yang lebih rendah pada kasus berat. Laporan kasus lain pada pasien COVID-19 dengan ARDS juga menunjukkan penurunan limfosit T CD4 dan CD8. Limfosit CD4 dan CD8 tersebut berada dalam status hiperaktivasi yang ditandai dengan tingginya proporsi fraksi HLA-DR+CD38+. Limfosit T CD8 didapatkan mengandung granula sitotoksik dalam konsentrasi tinggi (31,6% positif perforin, 64,2% positif granulisin, dan 30,5% positif granulisin dan perforin). Selain itu ditemukan pula peningkatan konsentrasi Th17 CCR6+ yang proinflamasi (Thevarajan et al, 2020)(Xu et al, 2020). ARDS merupakan penyebab utama kematian pada pasien COVID-19. Penyebab terjadinya ARDS pada infeksi SARS-CoV-2 adalah badai sitokin, yaitu respons inflamasi sistemik yang tidak terkontrol akibat pelepasan sitokin proinflamasi dalam jumlah besar (IFN- α , IFN- γ ,

IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , dan TGF β) serta kemokin dalam jumlah besar (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, dan CXCL10) seperti terlihat pada gambar 7. Granulocyte-colony stimulating factor, interferon- γ -inducible protein 10, monocyte chemoattractant protein 1, dan macrophage inflammatory protein 1 alpha juga didapatkan peningkatan. Respons imun yang berlebihan ini dapat menyebabkan kerusakan paru dan fibrosis sehingga terjadi disabilitas fungsional (Fan et al, 2009)(Thevarajan et al, 2020)

2.2.4. Manifestasi Klinis.

Perjalanan penyakit dimulai dengan masa inkubasi yang lamanya sekitar 3-14 hari (median 5 hari). Pada masa ini leukosit dan limfosit masih normal atau sedikit menurun dan pasien tidak bergejala. Pada fase berikutnya (gejala awal), virus menyebar melalui aliran darah, diduga terutama pada jaringan yang mengekspresi ACE2 seperti paru-paru, saluran cerna dan jantung. Gejala pada fase ini umumnya ringan. Serangan kedua terjadi empat hingga tujuh hari setelah timbul gejala awal. Pada saat ini pasien masih demam dan mulai sesak, lesi di paru memburuk, limfosit menurun. Penanda inflamasi mulai meningkat dan mulai terjadi hiperkoagulasi. Jika tidak teratasi, fase selanjutnya inflamasi makin tak terkontrol, terjadi badai sitokin yang mengakibatkan ARDS, sepsis, dan komplikasi lainnya (Van Doremalen et al, 2020)(Xu et al, 2020).

Berdasarkan beratnya kasus, COVID-19 dibedakan menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis.

1. Tanpa gejala

Kondisi ini merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak ditemukan gejala.

2. Ringan

Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, fatigue, anoreksia, napas pendek, mialgia. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, hilang pembau (anosmia) atau hilang perasa (ageusia) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan juga sering dilaporkan. Pasien usia tua dan immunocompromised gejala atipikal seperti fatigue, penurunan kesadaran, mobilitas menurun, diare, hilang nafsu makan, delirium, dan tidak ada demam.

3. Sedang/Moderat

Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk $SpO_2 > 93\%$ dengan udara ruangan ATAU
Anak-anak : pasien dengan tanda klinis pneumonia tidak berat (batuk atau sulit bernapas + napas cepat dan/atau tarikan dinding dada) dan tidak ada tanda pneumonia berat).

Kriteria napas cepat : usia <2 bulan, ≥ 60 x/menit; usia 2–11 bulan, ≥ 50 x/menit ; usia 1–5 tahun, ≥ 40 x/menit ; usia >5 tahun, ≥ 30 x/menit.

4. Berat /Pneumonia Berat

Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas > 30 x/menit, distres pernapasan berat, atau $SpO_2 < 93\%$ pada udara ruangan.

ATAU

Pada pasien anak : pasien dengan tanda klinis pneumonia (batuk atau kesulitan bernapas), ditambah setidaknya satu dari berikut ini:

- sianosis sentral atau $SpO_2 < 93\%$;
- distres pernapasan berat (seperti napas cepat, grunting, tarikan dinding dada yang sangat berat);
- tanda bahaya umum : ketidakmampuan menyusui atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang.
- Napas cepat/tarikan dinding dada/takipnea : usia <2 bulan, ≥ 60 x/menit; usia 2–11 bulan, ≥ 50 x/menit; usia 1–5 tahun, ≥ 40 x/menit; usia >5 tahun, ≥ 30 x/menit.

5. Kritis

Pasien dengan Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), sepsis dan syok sepsis.

2.2.5. Pemeriksaan Penunjang

1. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium lain seperti hematologi rutin, hitung jenis, fungsi ginjal, elektrolit, analisis gas darah, hemostasis, laktat, dan prokalsitonin dapat dikerjakan sesuai dengan indikasi. Trombositopenia juga kadang dijumpai, sehingga kadang diduga sebagai pasien dengue. Yan, dkk. Di Singapura melaporkan adanya pasien positif palsu serologi dengue, yang kemudian diketahui positif COVID-19. Karena gejala awal COVID-19 tidak khas, hal ini harus diwaspadai (Yan et al, 2020).

2. Pencitraan

Modalitas pencitraan utama yang menjadi pilihan adalah foto toraks dan Computed Tomography Scan (CTscan) toraks. Pada foto toraks dapat ditemukan gambaran seperti opasifikasi ground-glass, infiltrat, penebalan peribronkial, konsolidasi fokal, efusi pleura, dan atelectasis. Foto toraks kurang sensitif dibandingkan CT scan, karena sekitar 40% kasus tidak ditemukan kelainan pada foto toraks. Studi dengan USG toraks menunjukkan pola B yang difus sebagai temuan utama. Konsolidasi subpleural posterior juga ditemukan walaupun jarang. Studi lain mencoba menggunakan 18F-FDG PET/CT, namun dianggap kurang praktis untuk praktik sehari-hari (Arentz et al, 2020)(Poggiali et al, 2020).

Gambaran CT scan dipengaruhi oleh perjalanan klinis:

1. Pasien asimtomatis:

Cenderung unilateral, multifokal, predominan gambaran ground-glass. Penebalan septum interlobularis, efusi pleura, dan limfadenopati jarang ditemukan.

2. Satu minggu sejak onset gejala: lesi bilateral dan difus, predominan gambaran ground-glass. Efusi pleura 5%, limfadenopati 10%.

3. Dua minggu sejak onset gejala: masih predominan gambaran ground-glass, namun mulai terdeteksi konsolidasi

4. Tiga minggu sejak onset gejala: predominan gambaran ground-glass dan pola retikular. Dapat ditemukan bronkiektasis, penebalan pleura, efusi pleura, dan limfadenopati (Arentz et al, 2020, Poggiali et al, 2020).

3. Pemeriksaan antigen-antibodi SARS-CoV-2

Pemeriksaan antigen-antibodi ada beberapa perusahaan yang mengklaim telah mengembangkan uji serologi untuk SARS-CoV-2, namun hingga saat ini belum banyak artikel hasil penelitian alat uji serologi yang dipublikasi. Salah satu kesulitan utama dalam melakukan uji diagnostik tes cepat yang sah adalah memastikan negatif palsu. IgM dan IgA dilaporkan terdeteksi mulai hari 3-6 setelah onset gejala, sementara IgG mulai hari 10-18 setelah onset gejala. Pemeriksaan jenis ini tidak direkomendasikan WHO sebagai dasar diagnosis utama. Pasien negatif serologi masih perlu observasi dan diperiksa ulang bila dianggap ada faktor risiko tertular (Guo et al, 2020, WHO, 2020).

4. Pemeriksaan virologi

Saat ini WHO merekomendasikan pemeriksaan molekuler untuk seluruh pasien yang termasuk dalam kategori suspek. Pemeriksaan pada individu yang tidak memenuhi kriteria suspek atau asimtomatis juga boleh dikerjakan dengan mempertimbangkan aspek epidemiologi, protokol skrining setempat, dan ketersediaan alat. Pengerjaan pemeriksaan molekuler membutuhkan fasilitas dengan biosafety level 2 (BSL-2), sementara untuk kultur minimal BSL-3. Kultur virus tidak direkomendasikan untuk diagnosis rutin. Metode yang dianjurkan untuk deteksi virus adalah amplifikasi asam nukleat dengan real-time reversetranscription polymerase chain reaction (rRT-PCR) dan dengan sequencing. Sampel dikatakan positif (konfirmasi SARS-CoV-2) bila rRT-PCR positif pada minimal dua target genom (N, E, S, atau RdRP) yang spesifik SARSCoV-2;

ATAU rRT-PCR positif betacoronavirus, ditunjang dengan hasil sequencing sebagian atau seluruh genom virus yang sesuai dengan SARS-CoV-2.76 Berbeda dengan WHO, CDC sendiri saat ini hanya menggunakan primer N dan RP untuk diagnosis molekuler (Centers for Disease Control and Prevention, 2020).

Berbeda dengan WHO, CDC sendiri saat ini hanya menggunakan primer N dan RP untuk diagnosis molekuler. (Centers for Disease Control and Prevention, 2020). Food and Drug Administration (FDA) Amerika Serikat juga telah menyetujui penggunaan tes cepat molekuler berbasis GenXpert® yang diberi nama Xpert® Xpress SARS-CoV-2. Tes cepat molekuler lebih mudah dikerjakan dan lebih cepat karena prosesnya otomatis sehingga sangat membantu mempercepat deteksi (Food And Drug Administration, 2020). Hasil negatif palsu pada tes virologi dapat terjadi bila kualitas pengambilan atau manajemen spesimen buruk, spesimen diambil saat infeksi masih sangat dini, atau gangguan teknis di laboratorium. Oleh karena itu, hasil negatif tidak menyingkirkan kemungkinan infeksi SARSCoV-2, terutama pada pasien dengan indeks kecurigaan yang tinggi. (WHO, 2020)

5. Diagnosis

Definisi operasional pada bagian ini, dijelaskan definisi operasional kasus COVID-19 yaitu kasus suspek, kasus probable, kasus konfirmasi, kontak erat (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

1. Kasus Suspek

Seseorang yang memiliki salah satu dari kriteria berikut:

Seseorang yang memenuhi salah satu kriteria klinis dan salah satu kriteria epidemiologis:

Kriteria Klinis:

- Demam akut ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)/riwayat demam dan batuk, atau
- Terdapat 3 atau lebih gejala/tanda akut berikut: demam/riwayat demam, batuk, kelelahan (fatigue), sakit kepala, myalgia, nyeri tenggorokan, coryza/ pilek/ hidung tersumbat, sesak nafas, anoreksia/mual/muntah, diare, penurunan kesadaran

Kriteria Epidemiologis:

- Pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat tinggal atau bekerja di tempat berisiko tinggi penularan; ATAU
- Pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat tinggal atau bepergian di negara/wilayah Indonesia yang melaporkan transmisi lokal; ATAU
- Pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala bekerja di fasilitas pelayanan kesehatan, baik melakukan pelayanan medis, dan non-medis, serta petugas yang melaksanakan kegiatan investigasi, pemantauan kasus dan kontak; ATAU
- Pada 14 hari terakhir sebelum timbul gejala memiliki riwayat kontak dengan kasus konfirmasi/probable COVID-19.

b. Seseorang dengan ISPA Berat.

c. Seseorang dengan gejala akut anosmia (hilangnya kemampuan indra penciuman) atau ageusia (hilangnya

kemampuan indra perasa) dengan tidak ada penyebab lain yang dapat diidentifikasi

2. Kasus Probable

Kasus suspek yang meninggal dengan gambaran klinis yang meyakinkan COVID-19; dan memiliki salah satu kriteria sebagai berikut:

- a. Tidak dilakukan pemeriksaan laboratorium RT-PCR; ATAU
- b. Hasil pemeriksaan laboratorium RT-PCR satu kali negatif dan tidak dilakukan pemeriksaan laboratorium RT-PCR yang kedua.

3. Kasus Konfirmasi

Seseorang yang dinyatakan positif terinfeksi virus COVID-19 yang dibuktikan dengan pemeriksaan laboratorium RT-PCR.

Kasus konfirmasi dibagi menjadi 2:

- a. Kasus konfirmasi dengan gejala (simtomatis)
- b. Kasus konfirmasi tanpa gejala (asimtomatis)

4. Kontak Erat

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

- a. Kontak tatap muka/berdekatan dengan kasus probable atau kasus konfirmasi dalam radius 1 meter dan dalam jangka waktu 15 menit atau lebih.
- b. Sentuhan fisik langsung dengan kasus probable atau konfirmasi (seperti bersalaman, berpegangan tangan, dan lain-lain).

- c. Orang yang memberikan perawatan langsung terhadap kasus probable atau konfirmasi tanpa menggunakan APD yang sesuai standar.
- d. Situasi lainnya yang mengindikasikan adanya kontak berdasarkan penilaian risiko lokal yang ditetapkan oleh tim penyelidikan epidemiologi setempat. (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Song, dkk. mencoba membuat skor COVID-19 Early Warning Score (COVID-19 EWS) berdasarkan 1311 orang yang melakukan pemeriksaan SARS-CoV-2 RNA di China, seperti pada lampiran 1. Skor ini memasukkan gambaran pneumonia pada CT scan toraks, riwayat kontak erat, demam, gejala respiratorik bermakna, suhu tertinggi sebelum masuk rumah sakit, jenis kelamin laki-laki, usia, dan rasion neutrofil limfosit (RNL) sebagai parameter yang dinilai. Nilai skor COVID-19 EWS minimal 10 menunjukkan nilai prediksi yang baik untuk dugaan awal pasien COVID-19. Diagnosis komplikasi seperti ARDS, sepsis, dan syok sepsis pada pasien COVID-19 dapat ditegakkan menggunakan kriteria standar masing-masing yang sudah ditetapkan. Tidak terdapat standar khusus penegakan diagnosis ARDS, sepsis, dan syok sepsis pada pasien COVID-19 (Song et al, 2020).

6. Tatalaksana

Berdasarkan pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 3, tatalaksana pasien COVID-19 dibagi berdasarkan :

1. Tanpa Gejala

a. Isolasi dan Pemantauan

- Isolasi mandiri di rumah selama 10 hari sejak pengambilan spesimen diagnosis konfirmasi, baik isolasi mandiri di rumah maupun di fasilitas publik yang dipersiapkan pemerintah.
- Pasien dipantau melalui telepon oleh petugas Fasilitas Kesehatan Tingkat Pertama (FKTP)
- Kontrol di FKTP terdekat setelah 10 hari karantina untuk pemantauan klinis

b. Non-farmakologis

Edukasi tentang pola hidup bersih, mencuci tangan dengan sabun, menggunakan masker, berjemur pada pagi hari dan menjaga jarak dengan orang lain.

c. Farmakologis

- Bila terdapat penyakit penyerta / komorbid, dianjurkan untuk tetap melanjutkan pengobatan yang rutin dikonsumsi. Apabila pasien rutin meminum terapi obat antihipertensi dengan golongan obat ACE-inhibitor dan Angiotensin Reseptor Blocker perlu berkonsultasi ke Dokter Spesialis Penyakit Dalam atau Dokter Spesialis Jantung
- Vitamin C (untuk 14 hari), dengan pilihan ; - Tablet Vitamin C non acidic 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari) - Tablet isap vitamin C 500 mg/12 jam oral (selama 30 hari) - Multivitamin yang mengandung vitamin C 1-2 tablet /24 jam (selama 30 hari), -

Dianjurkan multivitamin yang mengandung vitamin C,B, E, Zink

- Vitamin D - Suplemen: 400 IU-1000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet effervescent, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup) - Obat: 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)
- Obat-obatan suportif baik tradisional (Fitofarmaka) maupun Obat Modern Asli Indonesia (OMAI) yang teregistrasi di BPOM dapat dipertimbangkan untuk diberikan namun dengan tetap memperhatikan perkembangan kondisi klinis pasien.
- Obat-obatan yang memiliki sifat antioksidan dapat diberikan.

2. Gejala Ringan

a. Isolasi dan Pemantauan

Isolasi mandiri di rumah/ fasilitas karantina selama maksimal 10 hari sejak muncul gejala ditambah 3 hari bebas gejala demam dan gangguan pernapasan. Jika gejala lebih dari 10 hari, maka isolasi dilanjutkan hingga gejala hilang ditambah dengan 3 hari bebas gejala. Isolasi dapat dilakukan mandiri di rumah maupun di fasilitas publik yang dipersiapkan pemerintah.

b. Non Farmakologis

Edukasi terkait tindakan yang harus dilakukan (sama dengan edukasi tanpa gejala).

c. Farmakologis

- Vitamin C dengan pilihan:
 - Tablet Vitamin C non acidic 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari) - Tablet isap vitamin C 500 mg/12 jam oral (selama 30 hari)
 - Multivitamin yang mengandung vitamin c 1-2 tablet /24 jam (selama 30 hari),
 - Dianjurkan vitamin yang komposisi mengandung vitamin C, B, E, zink
- Vitamin D - Suplemen: 400 IU-1000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet effervescent, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup) Obat: 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)
- Azitromisin 1 x 500 mg perhari selama 5 hari
- Antivirus : - Oseltamivir (Tamiflu) 75 mg/12 jam/oral selama 5- 7 hari (terutama bila diduga ada infeksi influenza) ATAU - Favipiravir (Avigan sediaan 200 mg) loading dose 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5)
- Pengobatan simtomatis seperti parasetamol bila demam.
- Obat-obatan suportif baik tradisional (Fitofarmaka) maupun Obat Modern Asli Indonesia (OMAI) yang teregistrasi di BPOM dapat dipertimbangkan

untuk diberikan namun dengan tetap memperhatikan perkembangan kondisi klinis pasien.

- Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada

3. Derajat Sedang

a. Isolasi dan Pemantauan

- Rujuk ke Rumah Sakit ke Ruang Perawatan COVID-19/ Rumah Sakit Darurat COVID-19
- Isolasi di Rumah Sakit ke Ruang Perawatan COVID-19/ Rumah Sakit Darurat COVID-19

b. Non Farmakologis

- Istirahat total, asupan kalori adekuat, kontrol elektrolit, status hidrasi/terapi cairan, oksigen
- Pemantauan laboratorium Darah Perifer Lengkap berikut dengan hitung jenis, bila memungkinkan ditambahkan dengan CRP, fungsi ginjal, fungsi hati dan foto toraks secara berkala.

c. Farmakologis

- Vitamin C 200 – 400 mg/8 jam dalam 100 cc NaCl 0,9% habis dalam 1 jam diberikan secara drip Intravena (IV) selama perawatan
- Diberikan terapi farmakologis berikut:
 - Azitromisin 500 mg/24 jam per iv atau per oral (untuk 5-7 hari) atau sebagai alternatif Levofloksasin dapat diberikan apabila curiga ada infeksi bakteri: dosis 750 mg/24 jam per iv atau

per oral (untuk 5-7 hari). Ditambah salah satu antivirus berikut :

- Favipiravir (Avigan sediaan 200 mg) loading dose 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5)
- Remdesivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10)
- Antikoagulan LMWH/UFH berdasarkan evaluasi DPJP (lihat halaman 66-75)
- Pengobatan simptomatis (Parasetamol dan lain-lain).
- Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada

4. Derajat Berat atau Kritis

a. Isolasi dan Pemantauan

- Isolasi di ruang isolasi Rumah Sakit Rujukan atau rawat secara kohorting
- Pengambilan swab untuk PCR

b. Non Farmakologis

- Istirahat total, asupan kalori adekuat, kontrol elektrolit, status hidrasi (terapi cairan), dan oksigen
- Pemantauan laboratorium Darah Perifer Lengkap beriku dengan hitung jenis, bila memungkinkan ditambahkan dengan CRP, fungsi ginjal, fungsi hati, Hemostasis, LDH, D-dimer.
- Pemeriksaan foto toraks serial bila perburukan
- Monitor tanda-tanda sebagai berikut;

- Takipnea, frekuensi napas ≥ 30 /min, - Saturasi Oksigen dengan pulse oximetry $\leq 93\%$ (di jari),
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg,
 - Peningkatan sebanyak $>50\%$ di keterlibatan area paru-paru pada pencitraan thoraks dalam 24-48 jam,
 - Limfopenia progresif,
 - Peningkatan CRP progresif,
 - Asidosis laktat progresif.
- Monitor keadaan kritis - Gagal napas yg membutuhkan ventilasi mekanik, syok atau gagal multiorgan yang memerlukan perawatan ICU.
 - Bila terjadi gagal napas disertai ARDS pertimbangkan penggunaan ventilator mekanik (alur gambar 1) - 3 langkah yang penting dalam pencegahan perburukan penyakit, yaitu sebagai berikut :
 - Gunakan high flow nasal cannula (HFNC) atau non-invasive mechanical ventilation (NIV) pada pasien dengan ARDS atau efusi paru luas. HFNC lebih disarankan dibandingkan NIV.
 - Pembatasan resusitasi cairan, terutama pada pasien dengan edema paru.
 - Posisikan pasien sadar dalam posisi tengkurap (awake prone position).

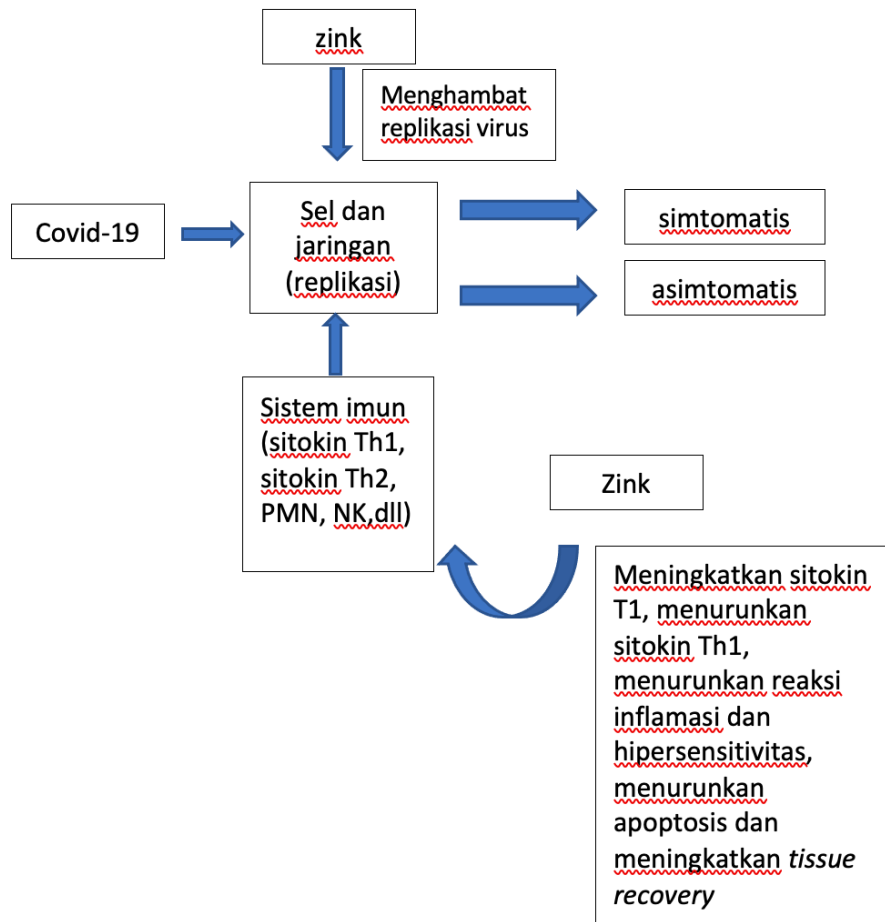
c. Farmakologis

- Vitamin C 200 – 400 mg/8 jam dalam 100 cc NaCl 0,9% habis dalam 1 jam diberikan secara drip Intravena (IV) selama perawatan
- Vitamin B1 1 ampul/24 jam/intravena
- Vitamin D - Suplemen: 400 IU-1000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet, kapsul, tablet effervescent, tablet kunyah, tablet hisap, kapsul lunak, serbuk, sirup)
Pedoman Tatalaksana COVID-19 21 - Obat: 1000-5000 IU/hari (tersedia dalam bentuk tablet 1000 IU dan tablet kunyah 5000 IU)
- Azitromisin 500 mg/24 jam per iv atau per oral (untuk 5-7 hari) atau sebagai alternatif Levofloksasin dapat diberikan apabila curiga ada infeksi bakteri: dosis 750 mg/24 jam per iv atau per oral (untuk 5-7 hari).
- Bila terdapat kondisi sepsis yang diduga kuat oleh karena ko-infeksi bakteri, pemilihan antibiotik disesuaikan dengan kondisi klinis, fokus infeksi dan faktor risiko yang ada pada pasien. Pemeriksaan kultur darah harus dikerjakan dan pemeriksaan kultur sputum (dengan kehati-hatian khusus) patut dipertimbangkan.
- Antivirus :
 - Favipiravir (Avigan sediaan 200 mg) loading dose 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5) Atau
 - Remdesivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10) •

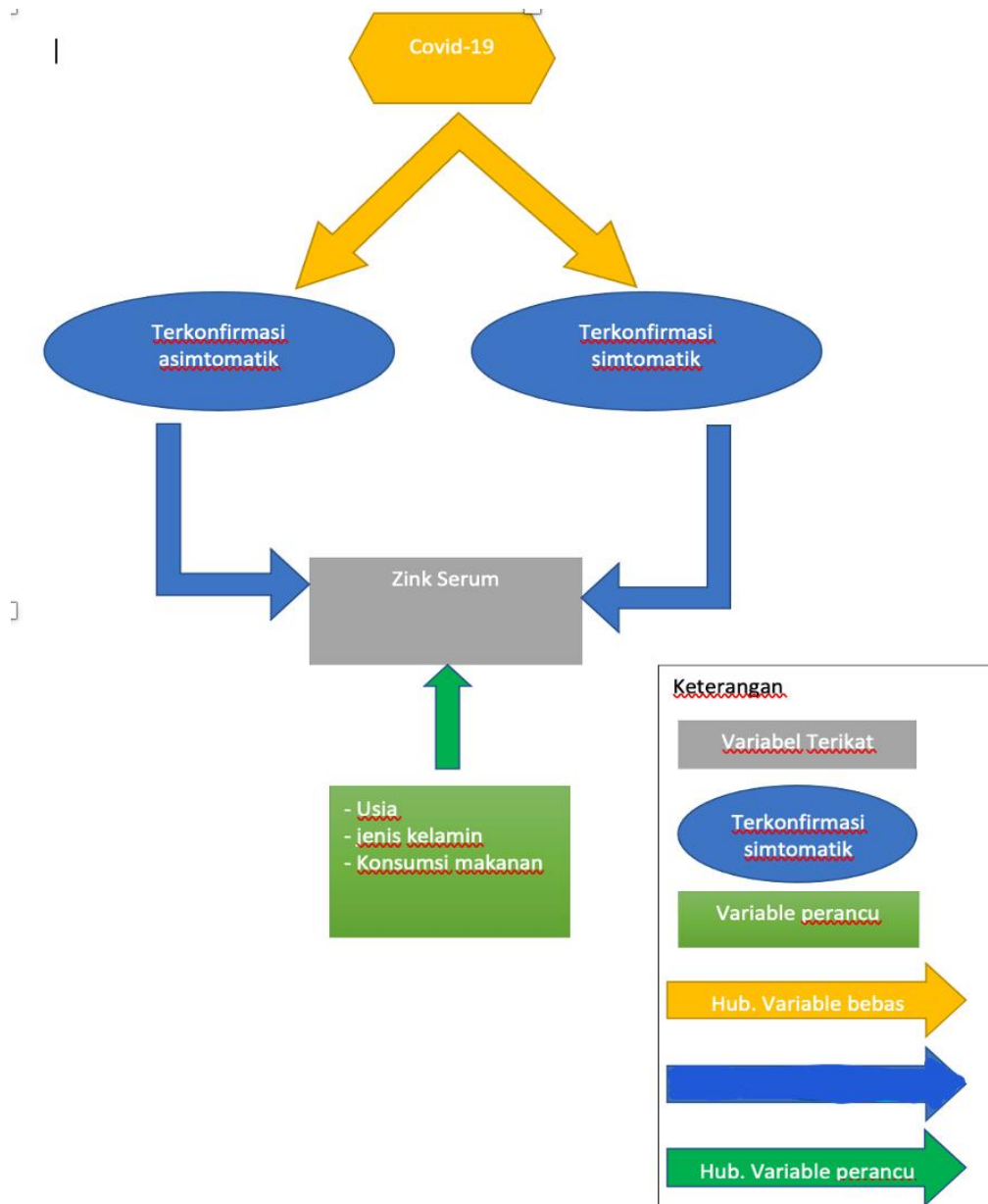
Antikoagulan LMWH/UFH berdasarkan evaluasi DPJP (lihat halaman 66-75)

- Deksametason dengan dosis 6 mg/24 jam selama 10 hari atau kortikosteroid lain yang setara seperti hidrokortison pada kasus berat yang mendapat terapi oksigen atau kasus berat dengan ventilator.
- Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada
- Apabila terjadi syok, lakukan tatalaksana syok sesuai pedoman tatalaksana syok yang sudah ada (lihat hal. 55).
- Obat suportif lainnya dapat diberikan sesuai indikasi
- Pertimbangkan untuk diberikan terapi tambahan, sesuai dengan kondisi klinis pasien dan ketersediaan di fasilitas pelayanan kesehatan masing-masing apabila terapi standar tidak memberikan respons perbaikan. Pemberian dengan pertimbangan hati-hati dan melalui diskusi dengan tim COVID-19 rumah sakit. Contohnya anti-IL 6 (tocilizumab), plasma konvalesen, IVIG atau Mesenchymal Stem Cell (MSCs) / Sel Punca, terapi plasma exchange (TPE) dan lain-lain. (Kemenkes, 2021)

2.3. Kerangka teori



2.4. Kerangka Konsep



2.5. Hipotesis

Terdapat perbedaan kadar zink pada pasien COVID 19 yang terkonfirmasi asimtomatis dengan pasien COVID-19 yang terkonfirmasi simtomatis.

2.6. Definisi Operasional

1. Infeksi COVID-19

Infeksi COVID-19 didefinisikan sebagai infeksi pada pasien yang terkonfirmasi infeksi COVID-19 dengan pemeriksaan RT-PCR (CT value < 40) COVID-19 positif baik pasien yang tanpa gejala klinis maupun pasien yang memiliki gejala klinis.

2. Konfirmasi Tanpa gejala (asimtomatik)

Seseorang yang dinyatakan positif terinfeksi virus COVID-19 yang dibuktikan dengan pemeriksaan laboratorium RT-PCR Positif dan tidak memiliki gejala penyerta.

3. Konfirmasi dengan gejala (simtomatik)

Seseorang yang dinyatakan positif terinfeksi virus COVID-19 yang dibuktikan dengan pemeriksaan laboratorium RT-PCR Positif dan tidak memiliki gejala penyerta.

4. Kadar Zink

Kadar Zink ditentukan dengan mengukur kadar serum dalam darah pasien dengan pengambilan darah vena pada pagi hari kurang lebih 5cc dan disimpan dalam tabung khusus *trace element*.

Nilai rujukan normal yang dipakai 60-130 µg/dL.