

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 COVID-19

2.1.1 Definisi

Coronavirus adalah keluarga besar virus yang menyebabkan penyakit mulai dari gejala ringan sampai berat. 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). *Coronavirus Disease 2019* (Covid19) adalah penyakit jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Virus penyebab Covid -19 ini dinamakan Sars-CoV-2. Virus ini pertama kali muncul di Wuhan, Cina pada bulan Desember 2019. Infeksi Covid-19 sangat cepat menyebar diseluruh dunia dan menyebabkan pandemi global (Gandhi *et al.*, 2020).

Seperti penyakit infeksi virus pada umumnya, penyakit ini dapat sembuh dengan sendirinya (*selflimiting disease*). Namun, pada 20% pasien bergejala dapat terjadi pemburukan manifestasi, seperti pneumonia, sindrom akut respiratori distres, disfungsi multiorgan, hiperkoagulasi dan hiperinflamasi (Del-Rio *et al.*, 2020).

2.1.2 Epidemiologi

Otoritas kesehatan di Wuhan, Cina (ibukota Provinsi Hubei), melaporkan sekelompok kasus pneumonia yang tidak diketahui

penyebabnya (*pneumonia of unknown etiology*) pada 31 Desember 2019, dan penyelidikan diluncurkan pada awal Januari 2020. Sebagian besar kasus memiliki hubungan ke Pasar Grosir Makanan Laut Huanan, sehingga virus tersebut diduga berasal dari *zoonosis* (Rothan dan Byrareddy, 2020). Virus yang menyebabkan wabah ini dikenal sebagai SARS-CoV-2, virus yang baru ditemukan terkait erat dengan coronavirus pada kelelawar (Bai *et al.*, 2020).

Pada 12 April 2020, negara-negara yang mempublikasikan Karakteristik pengujian mereka rata-rata hanya menguji 1 persen dari penduduk. Banyak negara telah memiliki kebijakan resmi untuk tidak menguji mereka yang hanya memiliki gejala ringan. Analisis fase awal wabah hingga 23 Januari memperkirakan 86 persen infeksi COVID-19 belum terdeteksi, dan bahwa infeksi yang tidak terdokumentasi ini adalah sumber infeksi untuk 79 persen dari kasus yang terdokumentasi (Shereen *et al.*, 2020).

Analisis berdasarkan usia di Cina menunjukkan bahwa proporsi kasus yang relatif rendah terjadi pada individu di bawah usia 20 tahun. Namun, belum jelas apakah ini karena orang muda sebenarnya kurang mungkin terinfeksi, atau lebih kecil kemungkinannya untuk mengalami gejala yang berat, sehingga tidak mencari pertolongan medis dan tidak diuji. Perkiraan awal jumlah reproduksi dasar (R_0) untuk COVID-19 pada bulan Januari adalah antara 1,4-2,5 (Viceconte dan Petrosillo, 2020).

Jumlah kasus infeksi COVID-19 terkonfirmasi mencapai 571.678 kasus hingga 28 Maret 2020. Awalnya kasus terbanyak terdapat di Cina, namun saat ini kasus terbanyak terdapat di Italia dengan 86.498 kasus, diikuti oleh Amerika dengan 85.228 kasus dan Cina 82.230 kasus. Virus ini telah menyebar hingga ke 199 negara. Kematian akibat virus ini telah mencapai 26.494 kasus. Tingkat kematian akibat penyakit ini mencapai 4-5% dengan kematian terbanyak terjadi pada kelompok usia di atas 65 tahun. Indonesia melaporkan kasus pertama pada 2 Maret 2020, yang diduga tertular dari orang asing yang berkunjung ke Indonesia. Kasus di Indonesia pun terus bertambah, hingga tanggal 29 Maret 2020 telah terdapat 1.115 kasus dengan kematian mencapai 102 jiwa. Tingkat kematian Indonesia 9%, termasuk angka kematian tertinggi (WHO, 2020).

Berdasarkan Karakteristik yang ada umur pasien yang terinfeksi COVID-19 mulai dari usia 30 hari hingga 89 tahun. Menurut laporan 138 kasus di Kota Wuhan, didapatkan rentang usia 37-78 tahun dengan rerata 56 tahun (42-68 tahun) tetapi pasien rawat ICU lebih tua (median 66 tahun (57-78 tahun) dibandingkan rawat non-ICU (37-62 tahun) dan 54,3% laki-laki. Laporan 13 pasien terkonfirmasi COVID-19 di luar Kota Wuhan menunjukkan umur lebih muda dengan median 34 tahun (34-48 tahun) dan 77% laki laki (WHO, 2020).

2.1.3 Etiologi dan Patogenesis

Kebanyakan *Coronavirus* menginfeksi hewan dan bersirkulasi di hewan. *Coronavirus* menyebabkan sejumlah besar penyakit pada hewan dan kemampuannya menyebabkan penyakit berat pada hewan seperti babi, sapi, kuda, kucing dan ayam. *Coronavirus* disebut dengan virus *zoonotik* yaitu virus yang ditransmisikan dari hewan ke manusia. Banyak hewan liar yang dapat membawa patogen dan bertindak sebagai vektor untuk penyakit menular tertentu. Kelelawar, tikus bambu, unta dan musang merupakan host yang biasa ditemukan untuk *Coronavirus*. *Coronavirus* pada kelelawar merupakan sumber utama untuk kejadian *severe acute respiratory syndrome* (SARS) dan *Middle East respiratory syndrome* (MERS) (PDPI, 2020).

Patogenesis infeksi COVID-19 belum diketahui seutuhnya. 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 *batderived 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 (Lu R *et al*, 2019).

Penelitian lain menunjukkan protein (S) memfasilitasi masuknya virus corona ke dalam sel target. Proses ini bergantung pada pengikatan protein S ke reseptor selular dan priming protein S ke protease selular. Penelitian hingga saat ini menunjukkan kemungkinan proses masuknya COVID-19 ke dalam sel mirip dengan SARS (Hoffman *et al*, 2019).

Proses imunologik dari host selanjutnya belum banyak diketahui. Kasus dari karakteristik yang ada pada pemeriksaan sitokin yang berperan pada ARDS menunjukkan hasil terjadinya badai sitokin (*cytokine storms*) seperti pada kondisi ARDS lainnya. Penelitian sejauh ini menemukan beberapa sitokin dalam jumlah tinggi, yaitu: *interleucin-1 beta* (IL-1 β), *interferon-gamma* (IFN- γ), *inducible protein/CXCL10* (IP10) dan *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP1) serta kemungkinan mengaktifkan *T-helper-1* (Th1). Selain sitokin tersebut, COVID-19 juga meningkatkan sitokin *T-helper-2* (Th2) (misalnya, IL4 and IL10) yang mensupresi inflamasi berbeda dari SARS-CoV. Karakteristik lain juga menunjukkan, pada pasien COVID-19 di ICU ditemukan kadar *granulocyte-colony stimulating factor* (GCSF), IP10, MCP1, *macrophage inflammatory proteins 1A* (MIP1A) dan TNF α yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang tidak memerlukan perawatan ICU. Hal ini mengindikasikan badai sitokin akibat infeksi COVID-19 berkaitan dengan derajat keparahan penyakit (Ceraolo, 2019).

2.1.4 Patofisiologi

Coronavirus hanya bisa memperbanyak diri melalui sel *host*-nya. Virus tidak bisa hidup tanpa sel *host*. Berikut siklus dari *Coronavirus* setelah menemukan sel *host* sesuai tropismenya. Pertama, penempelan dan masuk virus ke sel *host* diperantarai oleh Protein S yang ada di permukaan virus (PDPI, 2020).

Protein S penentu utama dalam menginfeksi spesies *host*-nya serta penentu tropismenya (Wang, 2020). Pada studi SARS-CoV protein S berikatan dengan reseptor di sel *host* yaitu enzim ACE-2 (*angiotensin-converting enzyme 2*). ACE-2 dapat ditemukan pada mukosa oral dan nasal, nasofaring, paru, lambung, usus halus, usus besar, kulit, timus, sumsum tulang, limpa, hati, ginjal, otak, sel epitel alveolar paru, sel enterosit usus halus, sel endotel arteri vena, dan sel otot polos. Setelah berhasil masuk selanjutnya translasi replikasi gen dari RNA genom virus. Selanjutnya replikasi dan transkripsi dimana sintesis virus RNA melalui translasi dan perakitan dari kompleks replikasi virus. Tahap selanjutnya adalah perakitan dan rilis virus (Fehr, 2015).

Setelah terjadi transmisi, virus masuk ke saluran napas atas kemudian bereplikasi di sel epitel saluran napas atas (melakukan siklus hidupnya). Setelah itu menyebar ke saluran napas bawah. Pada infeksi akut terjadi peluruhan virus dari saluran napas dan virus dapat berlanjut meluruh beberapa waktu di sel gastrointestinal setelah penyembuhan.

Masa inkubasi virus sampai muncul penyakit sekitar 3-7 hari (PDPI, 2020).

2.1.5 Penularan

Virus corona merupakan *zoonosis*, sehingga terdapat kemungkinan virus berasal dari hewan dan ditularkan ke manusia. COVID-19 sebelumnya belum diketahui dengan pasti proses penularan dari hewan ke manusia, tetapi Karakteristik filogenetik memungkinkan COVID-19 juga merupakan *zoonosis*. Perkembangan Karakteristik 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 Karakteristik dari Kota Shanghai, Cina ke Jerman dan diiringi penemuan hasil positif pada orang yang ditemui dalam kantor. Laporan pada kasus ini menyebutkan bahwa penularan terjadi pada saat kasus indeks belum mengalami gejala (asimtomatik) atau masih dalam masa inkubasi. (Zhou P *et al*, 2020).

Penularan ini terjadi umumnya melalui *droplet* dan kontak dengan virus kemudian virus dapat masuk ke dalam mukosa yang terbuka. Suatu analisis mencoba mengukur laju penularan berdasarkan masa inkubasi, gejala dan durasi antara gejala dengan pasien yang diisolasi. Analisis tersebut mendapatkan hasil penularan dari 1 pasien ke sekitar 3 orang di sekitarnya, tetapi kemungkinan penularan di masa inkubasi menyebabkan

masa kontak pasien ke orang sekitar lebih lama sehingga risiko jumlah kontak tertular dari 1 pasien mungkin dapat lebih besar (Zhu N *et al.*, 2019)

2.1.6 Manifestasi Klinis

Infeksi COVID-19 dapat menimbulkan gejala ringan, sedang atau berat. Gejala klinis utama yang muncul yaitu demam (suhu $>38^{\circ}\text{C}$), batuk dan kesulitan bernapas. Selain itu dapat disertai dengan sesak memberat, fatigue, mialgia, gejala gastrointestinal seperti diare dan gejala saluran napas lain. Setengah dari pasien timbul sesak dalam satu minggu. Pada kasus berat perburukan secara cepat dan progresif, seperti ARDS, syok septik, asidosis metabolik yang sulit dikoreksi dan perdarahan atau disfungsi sistem koagulasi dalam beberapa hari. Pada beberapa pasien, gejala yang muncul ringan, bahkan tidak disertai dengan demam. Kebanyakan pasien memiliki prognosis baik, dengan sebagian kecil dalam kondisi kritis bahkan meninggal. Berikut sindrom klinis yang dapat muncul jika terinfeksi (PDPI, 2020) :

a. Tidak berkomplikasi

Kondisi ini merupakan kondisi teringan. Gejala yang muncul berupa gejala yang tidak spesifik. Gejala utama tetap muncul seperti demam, batuk, dapat disertai dengan nyeri tenggorok, kongesti hidung, malaise, sakit kepala, dan nyeri otot. Perlu diperhatikan bahwa pada pasien dengan lanjut usia dan pasien *immunocompromises* presentasi gejala menjadi tidak khas atau

atipikal. Selain itu, pada beberapa kasus ditemui tidak disertai dengan demam dan gejala *relative* ringan. Pada kondisi ini pasien tidak memiliki gejala komplikasi diantaranya dehidrasi, sepsis atau napas pendek.

b. Pneumonia ringan

Gejala utama dapat muncul seperti demam, batuk, dan sesak, namun tidak ada tanda pneumonia berat. Pada anak-anak dengan pneumonia tidak berat ditandai dengan batuk atau susah bernapas

c. Pneumonia berat pada pasien dewasa:

- 1) Gejala yang muncul diantaranya demam atau curiga infeksi saluran napas
- 2) Tanda yang muncul yaitu takipnea (frekuensi napas: > 30x/menit), distress pernapasan berat atau saturasi oksigen pasien <90% udara luar.

2.1.7 Diagnosis

Diagnosis ditegakkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan penunjang. Anamnesis terutama gambaran riwayat perjalanan atau riwayat kontak erat dengan kasus terkonfirmasi atau bekerja di fasilitas pelayanan kesehatan yang merawat pasien infeksi COVID-19 atau berada dalam satu rumah atau lingkungan dengan pasien terkonfirmasi COVID-19 disertai gejala klinis dan komorbid (WHO, 2020).

Gejala klinis bervariasi tergantung derajat penyakit tetapi gejala yang utama adalah demam, batuk, mialgia, sesak, sakit kepala, diare, mual dan nyeri abdomen. Pemeriksaan penunjang lain sesuai dengan derajat morbiditas. Pada pneumonia dilakukan foto toraks, bisa dilanjutkan dengan *computed tomography scan* (CT scan) toraks dengan kontras. Gambaran foto toraks pneumonia yang disebabkan oleh infeksi COVID-19 mulai dari normal hingga *ground glass opacity*, konsolidasi. CT scan toraks dapat dilakukan untuk melihat lebih detail kelainan, seperti gambaran *ground glass opacity*, konsolidasi, efusi pleura dan gambaran pneumonia lainnya (P2P, 2020).

Pemeriksaan prokalsitonin (PCT) menunjukkan hasil normal kecuali bila dicurigai terjadinya infeksi bakteri maka PCT akan meningkat. Pemeriksaan lain dilakukan untuk melihat komorbid dan evaluasi kemungkinan komplikasi pneumonia yaitu fungsi ginjal, fungsi hati, albumin serta analisis gas darah (AGD), elektrolit, gula darah dan biakan kuman dan uji kepekaan untuk melihat kemungkinan penyebab bakteri atau bila dicurigai terjadi infeksi ganda dengan infeksi bakteri (Huang *C et al*, 2019).

Diagnosis pasti atau kasus terkonfirmasi ditentukan berdasarkan hasil pemeriksaan ekstraksi RNA *virus severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). COVID-19 menggunakan *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) untuk mengekstraksi 2 gen SARS-CoV-2. Contoh uji yang dapat digunakan

adalah dari sampel berupa swab tenggorok. Swab nasofaring baik untuk evaluasi influenza tetapi untuk virus corona lain swab nasofaring yang diambil menggunakan swab dari dacron atau rayon bukan kapas (WHO, 2020).

Contoh uji dari saluran napas bawah lebih baik dari pada yang diambil dari saluran napas atas terutama pada pasien dengan pneumonia, berupa sputum, aspirat trakea dan *bronchoalveolar lavage* (BAL) dengan memperhatikan pengendalian infeksi dan APD. Bila pasien menggunakan ventilasi mekanis dianjurkan untuk memprioritaskan contoh uji dari saluran napas bawah. Kelebihan contoh uji dari saluran napas bawah dapat digunakan juga untuk memeriksa biakan mikroorganisme dan jamur yang mungkin menyertai atau diagnosis banding. (WHO, 2020).

Pada anamnesis gejala yang dapat ditemukan yaitu, tiga gejala utama: demam, batuk kering (sebagian kecil berdahak) dan sulit bernapas atau sesak.

a. Pasien dalam pengawasan atau kasus suspek / *possible* Seseorang yang mengalami:

- 1) Demam ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) atau riwayat demam
- 2) Batuk atau pilek atau nyeri tenggorokan
- 3) Pneumonia ringan sampai berat berdasarkan klinis dan/atau gambaran radiologis. (pada pasien immunocompromised presentasi kemungkinan atipikal) dan disertai minimal satu

kondisi sebagai berikut :

- a) Memiliki riwayat perjalanan ke Tiongkok atau wilayah/negara yang terjangkit dalam 14 hari sebelum timbul gejala
 - b) Petugas kesehatan yang sakit dengan gejala sama setelah merawat pasien infeksi saluran pernapasan akut (ISPA) berat yang tidak diketahui penyebab / etiologi penyakitnya, tanpa memperhatikan riwayat bepergian atau tempat tinggal.
- b. Pasien infeksi pernapasan akut dengan tingkat keparahan ringan sampai berat dan salah satu berikut dalam 14 hari sebelum onset gejala :
- 1) Kontak erat dengan pasien kasus terkonfirmasi atau *probable* COVID-19, atau
 - 2) Riwayat kontak dengan hewan penular (jika hewan sudah teridentifikasi), atau
 - 3) Bekerja atau mengunjungi fasilitas layanan kesehatan dengan kasus terkonfirmasi atau *probable* infeksi COVID-19 di Tiongkok atau wilayah/negara yang terjangkit.
 - 4) Memiliki riwayat perjalanan ke Wuhan dan memiliki demam (suhu $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$) atau riwayat demam.
- c. Orang dalam Pemantauan

Seseorang yang mengalami gejala demam atau riwayat demam tanpa pneumonia yang memiliki riwayat perjalanan ke Tiongkok atau wilayah/negara yang terjangkit, dan tidak memiliki satu atau lebih

riwayat paparan diantaranya:

- 1) Riwayat kontak erat dengan kasus konfirmasi COVID-19
- 2) Bekerja atau mengunjungi fasilitas kesehatan yang berhubungan dengan pasien konfirmasi COVID-19 di Tiongkok atau wilayah/negara yang terjangkit (sesuai dengan perkembangan penyakit).
- 3) Memiliki riwayat kontak dengan hewan penular (jika hewan penular sudah teridentifikasi) di Tiongkok atau wilayah/negara yang terjangkit (sesuai dengan perkembangan penyakit).

d. Kasus *Probable*

Pasien dalam pengawasan yang diperiksakan untuk COVID-19 tetapi *inkonklusif* atau tidak dapat disimpulkan atau seseorang dengan hasil konfirmasi positif pan-coronavirus atau beta coronavirus.

e. Kasus terkonfirmasi

Seseorang yang secara laboratorium terkonfirmasi COVID-19.

2.1.8 Identifikasi Covid-19

Terdapat beberapa identifikasi virus corona, yaitu uji PCR atau *Polymerase Chain Reaction*, tes antibodi/ serologi (*antibody test*), dan tes antigen (*antigen test*). Uji PCR merupakan *gold standard* identifikasi virus corona. PCR adalah suatu pemeriksaan yang dilakukan untuk mendeteksi keberadaan material genetik dari sel, bakteri, atau virus. Identifikasi uji PCR ini dapat dilakukan dengan mengambil sampel dari

pasien berupa dahak, atau cairan dari nasofaring, orofaring, atau paru-paru. Biasanya pengambilan dahak, lendir ataupun cairan dapat dilakukan pemeriksaan menggunakan metode swab (CDC, 2020).

Tujuan pemeriksaan virus corona berdasarkan tes antibodi/serologi adalah menentukan pernah atau tidaknya seseorang terinfeksi SARS-CoV-2, walaupun tidak menunjukkan gejala. Mekanisme tes antibodi ini adalah mengukur respon imun humoral (IgM dan IgG) seseorang terhadap SARS-CoV-2. Pemeriksaan tes antibodi tidak bisa digunakan sebagai diagnosis Covid-19, namun pemeriksaan ini juga memiliki peranan penting dalam memutus penyebaran Covid-19 (CDC, 2020).

Baru – baru ini FDA menyetujui penggunaan darurat tes antigen sebagai identifikasi SARS-CoV2. Tes antigen merupakan *immunoassay* yang mendeteksi keberadaan antigen virus spesifik, sehingga dapat mengimplikasikan infeksi yang sedang berlangsung. Pemeriksaan tes antigen yang disetujui adalah melalui swab spesimen pada nasofaring atau nasal. Pemeriksaan tes antigen relative murah dan cepat (15 menit). Namun, tes antigen terhadap SARS-CoV-2 pada umumnya kurang sensitif dibandingkan dengan *real-time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) dalam mendeteksi level asam nukleat virus (CDC, 2020).

2.1.9 Tata Laksana

Prinsip tatalaksana secara keseluruhan menurut rekomendasi WHO yaitu, Triase : identifikasi pasien segera dan pisahkan pasien dengan *severe acute respiratory infection* (SARI) dan dilakukan dengan memperhatikan prinsip pencegahan dan pengendalian infeksi (PPI) yang sesuai, terapi suportif dan monitor pasien, pengambilan contoh uji untuk diagnosis laboratorium, tata laksana secepatnya pasien dengan hipoksemia atau gagal nafas dan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), syok sepsis dan kondisi kritis lainnya (P2P, 2020).

Tidak ada terapi spesifik anti virus nCoV 2019 dan anti virus corona lainnya hingga saat ini. Beberapa peneliti membuat hipotesis penggunaan baricitinib, suatu inhibitor janus kinase dan regulator endositosis sehingga masuknya virus ke dalam sel terutama sel epitel alveolar. Pengembangan lain adalah penggunaan rendesivir yang diketahui memiliki efek antivirus RNA dan kombinasi klorokuin, tetapi keduanya belum mendapatkan hasil. Vaksinasi juga belum ada sehingga tata laksana utama pada pasien adalah terapi suportif disesuaikan kondisi pasien, terapi cairan adekuat sesuai kebutuhan, terapi oksigen yang sesuai derajat penyakit mulai dari penggunaan kanul oksigen, masker oksigen. Bila dicurigai terjadi infeksi ganda diberikan antibiotika spektrum luas. Bila terdapat perburukkan klinis atau penurunan kesadaran pasien akan dirawat di ruang isolasi intensif (ICU) di rumah sakit rujukan dengan alur seperti algoritma di bawah ini (P2P, 2020).

Salah satu yang harus diperhatikan pada tata laksana adalah pengendalian komorbid. Gambaran klinis pasien COVID-19 diketahui komorbid berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas. Komorbid yang diketahui berhubungan dengan luaran pasien adalah usia lanjut, hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskular dan penyakit serebrovaskular (Wang D *et al.*, 2019).

2.1.10 Prognosis

Mortalitas Covid-19 hingga saat ini mencapai 2%. Jumlah kasus berat pada Covid-19 mencapai 10%. Prognosis bergantung pada derajat penyakit, ada tidaknya komorbid dan faktor usia. Semakin tinggi faktor komorbid dan faktor usia maka semakin tinggi prognosis terjadinya Covid-19.

2.1.11 Pencegahan

Pencegahan utama adalah membatasi mobilisasi orang yang berisiko hingga masa inkubasi. Pencegahan lain adalah meningkatkan daya tahan tubuh melalui asupan makanan sehat, memperbanyak cuci tangan, menggunakan masker bila berada di daerah berisiko atau padat, melakukan olah raga, istirahat cukup serta makan makanan yang dimasak hingga matang dan bila sakit segera berobat ke RS rujukan untuk dievaluasi. Hingga saat ini tidak ada vaksinasi untuk pencegahan primer. Pencegahan sekunder adalah segera menghentikan proses pertumbuhan virus, sehingga pasien tidak lagi menjadi sumber infeksi. Upaya

pencegahan yang penting termasuk berhenti merokok untuk mencegah kelainan parenkim paru (P2P, 2020).

Pencegahan pada petugas kesehatan juga harus dilakukan dengan cara memperhatikan penempatan pasien di ruang rawat atau ruang intensif isolasi. Pengendalian infeksi di tempat layanan kesehatan pasien terduga di ruang instalasi gawat darurat (IGD) isolasi serta mengatur alur pasien masuk dan keluar. Pencegahan terhadap petugas kesehatan dimulai dari pintu pertama pasien termasuk triase. Pada pasien yang mungkin mengalami infeksi COVID-19 petugas kesehatan perlu menggunakan APD standar untuk penyakit menular. Kewaspadaan standar dilakukan rutin, menggunakan APD termasuk masker untuk tenaga medis (N95), proteksi mata, sarung tangan dan gaun panjang (gown) (Siegel *et al*, 2007).

2.2 Vaksin

2.2.1 Definisi

Vaksin adalah antigen berupa mikroorganisme yang sudah mati, masih hidup tapi dilemahkan, masih utuh atau bagiannya, yang telah diolah, berupa toksin mikroorganisme yang telah diolah menjadi toksoid, protein rekombinan yang apabila diberikan kepada seseorang akan menimbulkan kekebalan spesifik secara aktif terhadap penyakit infeksi tertentu (Hanung E *et al*, 2021).

Vaksin merupakan komponen aktif (antigen) dan komponen tambahan. Alergi terhadap komponen tambahan, terutama alergi makanan tidak jarang terjadi pada anak kecil. Alergi telur mempengaruhi 2,5% bayi, dan alergi susu sapi 2,2% bayi. Vaksinasi harus hati-hati sebelum diinjeksikan. Oleh karena itu, orang tua harus ditanya apakah anak pernah memiliki tanda-tanda alergi atau gejala setelah vaksinasi jika mereka tidak didiagnosa alergi (Lidiana E.H *et al*, 2021).

Vaksin COVID-19 diberikan melalui suntikan *intramuscular* di bagian lengan kiri atas dengan dosis 0,5 ml. Dosis yang diberikan beserta waktu pemberian harus sesuai dengan yang direkomendasikan untuk setiap jenis vaksin. Dengan Vaksin SinoVac sasaran harus mendapatkan dua dosis vaksin COVID-19 0,5 ml dengan interval pemberian antara dosis pertama dan kedua minimal 14 hari (Nikmatillahi Y *et al*, 2021).

2.2.2 Keberhasilan Vaksin

Vaksin adalah satu dari dua metode dalam kesehatan masyarakat yang paling berhasil secara efektif dan efisien. Vaksin terbukti mengurangi kematian, mencegah sakit, dan meningkatkan kemungkinan sembuh. Keberhasilan vaksin telah terbukti jika melihat telah ada 3 penyakit yang dimusnahkan di dunia yaitu cacar yang dinyatakan musnah oleh WHO pada tahun 1978, polio (hanya tersisa beberapa penderita di Pakistan dan Afganistan, sementara sebagian besar negara di dunia sudah tidak mempunyai kasus pada manusia), dan rinderpest pada sapi (Greenwood B, 2014).

Peran besar vaksin menjadi lebih nyata ketika penyakit yang dituju tidak mempunyai obat mujarab. Ketiga penyakit yang disebutkan di atas tidak mempunyai obat definitif. Peran pencegahan menjadi lebih signifikan dalam hal ini. Vaksin juga menunjukkan keberhasilan yang luar biasa pada penyakit infeksi lain, paling tidak jika dilakukan perbandingan jumlah kasus pada era sebelum vaksin dengan situasi saat ini (Schuchat A, 2011).

Vaksin modern dipelopori oleh Edward Jenner yang mengimunisasi seorang anak berusia 8 tahun, James Phipps, dalam upaya mencegah penyakit cacar pada manusia. Sekalipun tindakan Jenner merupakan pelanggaran beberapa aspek etik dan sains, tindakan itu ternyata berhasil dan perkembangan vaksin kemudian menjadi lebih marak. Sampai tahun 2020 ini di dunia hanya ada sekitar 40 vaksin untuk manusia. Tujuh belas vaksin di antaranya, ditujukan untuk infeksi virus (Kaslow DC, 2020).

Rerata waktu yang diperlukan bagi sebuah vaksin sejak tahap preklinik hingga dipasarkan untuk manusia adalah 10 tahun. Vaksin tertentu seperti Ebola memerlukan 43 tahun dan baru dipasarkan sejak 2019. Vaksin dengue memerlukan waktu lebih dari 20 tahun. Vaksin CMV dan HIV belum terealisasi hingga saat ini sekalipun miliaran dolar telah dihabiskan. Pada setiap vaksin selalu tersedia banyak kandidat di fase awal. Secara umum hanya sekitar 6% vaksin yang akan berhasil

hingga ke tingkat manusia dalam skala besar sedangkan sisanya akan gugur dalam berbagai fase (Mullard A, 2020).

2.2.3 Jenis Kandidat Vaksin

Pada saat ini ada vaksin SARS-CoV-2 yang merupakan modifikasi dari kedua vaksin di atas tetapi lebih banyak lagi kandidat yang relatif baru dibuat dan diteliti. Tabel 1 menampilkan platform atau metode vaksin yang digunakan dalam penelitian kandidat vaksin SARS-CoV-2

Tabel 2.1. Metode dan Antigen pada kandidat vaksin SARS-CoV-2

<i>Platform</i>	<i>Imunogen</i>
DNA	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Full length spike</i> atau <i>S1</i> - IM diikuti oleh <i>electroporation</i>
Vektor virus	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Full length spike</i> atau <i>S1</i> - Vektor: ChAd atau MVA
<i>Subunit</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Full length</i>, <i>S1</i>, <i>RBD</i> (receptor binding domain) atau nukleokapsid - Diformulasi dengan berbagai adjuvan dan atau digabung dengan Fe
<i>Virus-like particles</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>RBD</i>, <i>S</i>, atau <i>co-expressing S1</i>, <i>M</i>, dan <i>E</i> - Diproduksi di <i>baculovirus</i>
<i>Inactivated</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Seluruh virus - <i>Inactivated</i> dengan <i>formaldehyde</i> atau radiasi <i>gamma</i>
Virus hidup dilemahkan (<i>live attenuated virus</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - MERS-CoV mutan dan SARS-CoV atau rekombinasi dengan virus hidup dilemahkan lain

Kriteria yang dikehendaki untuk vaksin SARS-CoV-2, selain yang berlaku untuk vaksin secara umum, antara lain adalah :

- (1) Meminimalkan efek samping seperti imunopotensiasi,

- (2) Sesuai untuk tenaga kesehatan,
- (3) Sesuai untuk orang berusia di atas 60 tahun atau yang mempunyai penyakit diabetes dan hipertensi, serta
- (4) Dapat disimpan untuk jangka waktu lama, Poin 2 dan 3 di atas adalah target utama yang merupakan kelompok yang paling rentan dalam pandemi kali ini (Chen WH *et al.*, 2014). Kandidat vaksin yang telah dilakukan uji klinik pada manusia dapat dilihat pada table 2.2 dibawah ini.

Tabel 2.2. Kandidat vaksin SARS-CoV-2 yang Memasuki Uji Klinik pada Manusia

No	Nama	Peneliti	Metode	Fase
1	<i>ChAdOx1-S (AZD1222)</i>	<i>Uni Oxford / Astra Zeneca</i>	<i>Non replicating</i>	2b - 3
2	<i>Adenovirus type 5 vector (Ad5-nCoV)</i>	<i>CunSino / Beijing Institute Biotech</i>	<i>Viral vector</i>	1 - 2
3	<i>LNP encapsulated mRNA (mRNA-1273)</i>	<i>Moderna/NIAID</i>	<i>RNA</i>	2 - 3
4	<i>3 LNP-mRNAs</i>	<i>BioNTech / Fosun Pharma / Pfizer</i>	<i>RNA</i>	1 - 2
5	<i>BNT162 DNA plasmid vaccine</i>	<i>Inovio Pharmaceuticals</i>	<i>DNA</i>	1
6	<i>Inactivated (Unnamed)</i>	<i>Wuhan Institute of Biological Product / Sinopharm</i>	<i>Inactivated</i>	1 - 2
7	<i>Inactivated (Unnamed)</i>	<i>Wuhan Institute of Biological Product / Sinopharm</i>		1 - 2
8	<i>Inactivated+alum (PiCoVacc)</i>	<i>Sinovac</i>		1 - 2
9	<i>Inactivated (Unnamed)</i>	<i>Institute Medical Biology / Chinese Academy of Medical Science</i>		
10	<i>Full length recombinant glycoprotein nanoparticle adjuvanted with Matrix M (NVX-CoV2373)</i>	<i>Novavax</i>	<i>Protein subunit</i>	1 - 2

2.3 KIPI

2.3.1 Definisi

KIPI atau *Adverse Events Following Immunization* (AEFI) adalah kejadian medik yang berhubungan dengan imunisasi baik berupa efek vaksin ataupun efek samping, toksisitas, reaksi sensitivitas, efek farmakologis, atau kesalahan program, koinsidensi, reaksi suntikan, atau hubungan kausal yang tidak dapat ditentukan (Akip AP *et al.* 2014).

Pada umumnya reaksi terhadap obat atau vaksin dapat merupakan reaksi simpang (*adverse events*), atau kejadian lain yang bukan terjadi akibat efek langsung vaksin. Reaksi simpang vaksin antara lain dapat berupa efek farmakologi, efek samping (*side effects*), interaksi obat, intoleransi, reaksi idiosinkrasi, dan reaksi alergi yang umumnya secara klinis sulit dibedakan satu dengan lain. Reaksi alergi dapat terjadi terhadap protein telur (vaksin campak, gondong, influenza, dan demam kuning), antibiotik, bahan pengawet (neomisin, merkuri), atau unsur lain yang terkandung dalam vaksin (Akip AP *et al.* 2014).

2.3.2 Jenis

World Health Organization (WHO) telah mendefinisikan KIPI sebagai setiap kejadian medis yang tidak diinginkan setelah imunisasi dan yang tidak selalu memiliki hubungan kausal dengan penggunaan vaksin. Efek samping dapat berupa tanda yang tidak menyenangkan atau tidak diinginkan, temuan laboratorium, gejala atau penyakit yang abnormal. Sebagaimana dapat dilihat dari definisi KIPI, setiap kejadian

buruk yang dilaporkan tidak secara otomatis menyatakan bahwa vaksin telah menyebabkan kejadian tersebut. Lima subkategori definisi spesifik penyebab KIPi menurut WHO adalah *vaccine product-related reaction*, *vaccine quality defect-related reaction*, *immunization error-related reaction*, *immunization anxiety-related reaction*, dan *coincidental event*.

Meskipun semua vaksin yang digunakan dalam program imunisasi nasional aman dan efektif jika digunakan dengan benar, namun dalam praktiknya, tidak ada vaksin yang benar-benar bebas risiko dan kadang-kadang efek samping dapat terjadi setelah imunisasi. Lima subkategori definisi spesifik penyebab KIPi telah didefinisikan oleh WHO, yaitu reaksi terkait produk vaksin, reaksi terkait defek pada kualitas vaksin, reaksi terkait kesalahan pada imunisasi, reaksi terkait ansietas pada imunisasi, dan kejadian *coincidental* :

- a. *Vaccine product-related reaction* : KIPi yang disebabkan atau dipicu oleh vaksin karena satu atau lebih sifat yang melekat pada produk vaksin. Sebagai contoh; pembengkakan ekstremitas ekstensif setelah vaksinasi DTP. Kategori ini dapat dibedakan menjadi ringan, berat, dan serius
- b. *Vaccine quality defect-related reaction* : KIPi yang disebabkan atau dipicu oleh vaksin yang disebabkan oleh satu atau lebih cacat kualitas produk vaksin, termasuk perangkat administrasinya, seperti yang disediakan oleh produsen.

- c. *Immunization error-related reaction* : KIFI yang disebabkan oleh penanganan, peresapan atau pemberian vaksin yang tidak tepat dan dengan demikian, menurut sifatnya, dapat dicegah.
- d. *Immunization anxiety-related reaction* : KIFI yang timbul karena kecemasan terhadap imunisasi. Individu bereaksi sebagai antisipasi yang dihasilkan dari injeksi apa pun. Reaksi ini tidak terkait dengan vaksin, tetapi takut terhadap injeksi.
- e. *Coincidental event* : KIFI yang disebabkan oleh hal lain selain produk vaksin, kesalahan imunisasi atau kecemasan imunisasi

2.3.3 Epidemiologi

Karakteristik di Indonesia tahun 2008-2010 menemukan kasus KIFI 544 kasus. 133 kasus diantaranya ditemukan hubungan kausalitas kategori certain dan 36 kasus termasuk dalam kategori *probable*. Pada beberapa kasus reaksi disebabkan oleh vaksin, pada kasus lain penyebabnya adalah kesalahan pemberian vaksin, tetapi sebagian besar umumnya tidak berhubungan dengan vaksin. Empat kasus KIFI campak berupa demam terjadi 1/6 dosis, ruam kulit ringan 1/20 dosis, kejang yang disebabkan demam 1/3000 dosis, reaksi alergi serius 1/1.000.000 dosis (Akip AP *et al*, 2014).

Jumlah laporan KIFI terkait vaksinasi Covid-19 masih sangat terbatas. Hal ini disebabkan program vaksinasi Covid-19 belum tersebar secara merata di seluruh dunia sehingga jumlah penerima vaksin masih

terbatas. Selain itu, pelaporan terkait KUPI pada vaksinasi Covid-19 juga masih terbatas.

Namun, beberapa wilayah telah melaporkan adanya KUPI pada penerima vaksin Covid-19, salah satunya adalah Ontario. Di Ontario, KUPI terutama dilaporkan ke unit kesehatan masyarakat setempat/ *Public Health Unit (PHU)* oleh penyedia layanan kesehatan dan penerima vaksin. Terdapat total 287 laporan KUPI yang diterima setelah 379.184 dosis vaksin COVID-19 yang diberikan di Ontario (13 Desember 2020 - 6 Februari 2021) dengan tingkat pelaporan 75,7 per 100.000 dosis yang diberikan.²⁷ Dari total 287 laporan KUPI yang diterima dari tanggal 13 Desember 2020 hingga 6 Februari 2021, terdapat 283 laporan KUPI tidak serius (98,6% dari total laporan KUPI), empat laporan KUPI yang memenuhi definisi serius (1,4% dari total Laporan KUPI), efek samping yang paling sering dilaporkan adalah reaksi alergi pada kulit dan nyeri/ kemerahan/ bengkak di tempat suntikan, dilaporkan pada 29,6% dan 22,6% dari total laporan KUPI, terdapat 15 laporan kejadian yang anafilaksis. Berbagai gejala yang dilaporkan antara lain adalah reaksi alergi kulit seperti nyeri/ kemerahan/ bengkak, demam, *anaesthesia/ paraesthesia*, *adenopathy/ lymphadenopathy*, *selulitis*, *anafilaksis*, *arthritis/arthralgia*, muntah/diare, kejang, *bell's palsy*, *acute kidney injury (AKI)*, dan *oculorespiratory syndrome (ORS)*. Reaksi anafilaksis dan kejang yang terdapat dalam pelaporan ini belum dapat dipastikan

sebagai ISRR karena membutuhkan investigasi lebih lanjut (*Public Health Ontario, 2020*).

Meskipun demikian, seiring dengan berjalannya program vaksinasi COVID-19 di Indonesia, petugas kesehatan harus lebih mengetahui mengenai gejala dan tanda *Immunization Stress-Related Response* (ISRR), serta dapat membuat pelaporan yang sesuai agar insiden KIPi ini dapat terdokumentasi dengan baik. Kekhawatiran terjadinya ISRR sangat logis mengingat ISRR sering terjadi pada "histeria epidemi" atau sering disebut juga "penyakit psikogenik massal". Semakin banyak rumor negatif yang beredar mengenai vaksin COVID-19, maka semakin besar juga peluang terjadinya kluster ISRR di tengah penerima vaksin. Keragu-raguan untuk menerima vaksin Covid-19 di kalangan masyarakat telah dilaporkan di beberapa negara. Di Perancis, dari total 1942 survey terhadap orang dewasa, 560 (28,8%) diantaranya memilih untuk tidak divaksin. Penolakan dan keraguan terhadap vaksin secara signifikan terkait dengan jenis kelamin perempuan, usia, tingkat pendidikan yang lebih rendah, kepatuhan yang buruk terhadap vaksinasi yang direkomendasikan di masa lalu, dan tingkat keparahan Covid-19 yang dirasakan lebih rendah.

2.4 Apotek

Apotek menurut Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 1027/MENKES/SK/IX/2004 yaitu sebagai suatu tempat dilakukannya

pekerjaan kefarmasian, penyaluran sediaan farmasi dan perbekalan kesehatan lainnya kepada masyarakat. Menurut Peraturan Pemerintah Republik Indonesia No. 9 Tahun 2017 tentang Apotek Pasal 1, yang dimaksud dengan apotek adalah sarana pelayanan kefarmasian tempat dilakukan praktek kefarmasian oleh apoteker. Hartini dan Sulasmonto (2006) menjelaskan bahwa apotek merupakan sarana kesehatan untuk mencapai derajat kesehatan maupun tempat mengabdikan dan praktek Apoteker dalam melakukan kefarmasian.

2.5 Profil Apotek Kimia Farma

Kimia Farma adalah perusahaan industri farmasi pertama di Indonesia yang didirikan oleh Pemerintah Hindia Belanda tahun 1817. Nama perusahaan ini pada awalnya adalah *NV Chemicalien Handle Rathkamp & Co*. Berdasarkan kebijaksanaan nasionalisasi atas eks perusahaan Belanda di masa awal kemerdekaan, pada tahun 1958, Pemerintah Republik Indonesia melakukan peleburan sejumlah perusahaan farmasi menjadi PNF (Perusahaan Negara Farmasi) Bhinneka Kimia Farma. Kemudian pada tanggal 16 Agustus 1971, bentuk badan hukum PNF diubah menjadi Perseroan Terbatas, sehingga nama perusahaan berubah menjadi PT Kimia Farma (Persero).

Pada tanggal 4 Juli 2001, PT Kimia Farma (Persero) kembali mengubah statusnya menjadi perusahaan publik, PT Kimia Farma (Persero) Tbk, dalam penulisan berikutnya disebut Perseroan. Bersamaan dengan perubahan tersebut, Perseroan telah dicatatkan pada Bursa Efek Jakarta dan Bursa Efek

Surabaya (sekarang kedua bursa telah merger dan kini bernama Bursa Efek Indonesia). Berbekal pengalaman selama puluhan tahun, Perseroan telah berkembang menjadi perusahaan dengan pelayanan kesehatan terintegrasi di Indonesia. Perseroan semakin diperhitungkan dalam pengembangan dan pembangunan bangsa, khususnya pembangunan kesehatan masyarakat Indonesia.

Berdasarkan persetujuan dari Menteri Hukum dan Hak Asasi Manusia Republik Indonesia dengan Surat Keputusannya Nomor AHU-0017895.AH.01.02 Tahun 2020 tanggal 28 Februari 2020 dan Surat Nomor AHU-AH.01.03-0115053 tanggal 28 Februari serta tertuang dalam Akta isalah RUPSLB Nomor 18 tanggal 18 September 2019, terjadi perubahan nama perusahaan yang semula PT Kimia Farma (Persero) Tbk menjadi PT Kimia Farma Tbk, efektif per tanggal 28 Februari 2020.

2.6 Landasan Teori

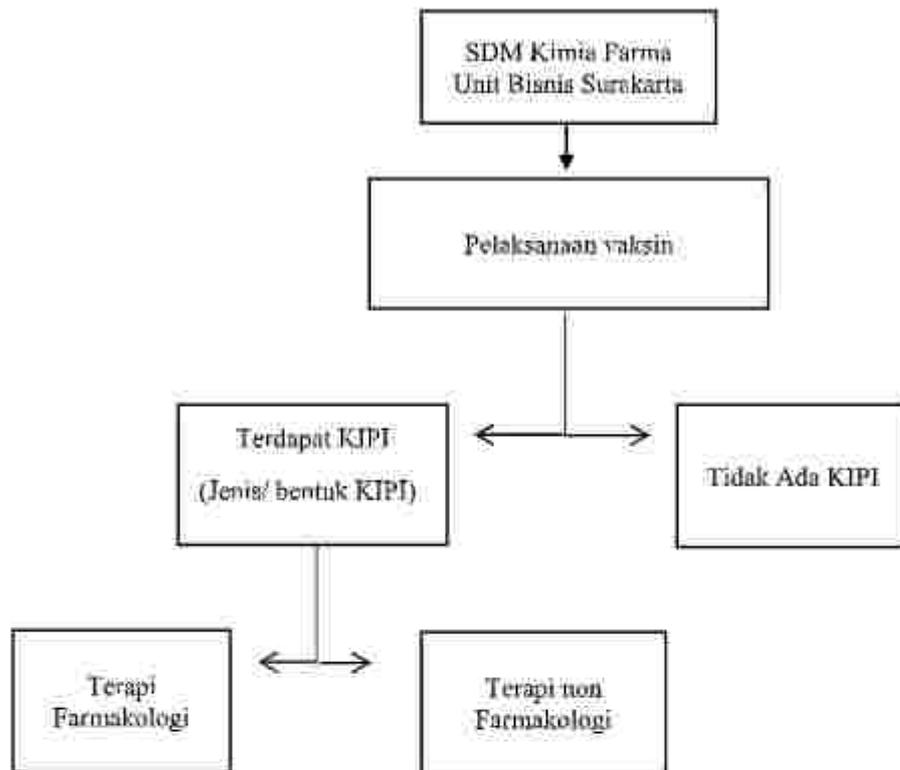
Coronavirus adalah keluarga besar virus yang menyebabkan penyakit mulai dari gejala ringan sampai berat. Ada setidaknya dua jenis *coronavirus* yang diketahui menyebabkan penyakit yang dapat menimbulkan gejala berat seperti *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). *Coronavirus Disease 2019* (Covid19) adalah penyakit jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya pada manusia. Virus penyebab Covid -19 ini dinamakan Sars-CoV-2. Virus ini pertama kali muncul di Wuhan, Cina pada bulan Desember 2019. Infeksi

COVID-19 sangat cepat menyebar diseluruh dunia dan menyebabkan pandemi global (Gandhi *et al.*, 2020).

Vaksin merupakan komponen aktif (antigen) dan komponen tambahan. Vaksin adalah satu dari dua metode dalam kesehatan masyarakat yang paling berhasil secara efektif dan efisien. Vaksin terbukti mengurangi kematian, mencegah sakit, dan meningkatkan kemungkinan sembuh (Greenwood B, 2014). Vaksinasi juga menimbulkan reaksi terhadap beberapa orang, reaksi setelah vaksin biasa disebut KIPV Vaksin dengan keadaan yang berbeda-beda tiap orang.

KIPV adalah kejadian medik yang berhubungan dengan imunisasi baik berupa efek vaksin ataupun efek samping, toksisitas, reaksi sensitivitas, efek farmakologis, atau kesalahan program, koincidensi, reaksi suntikan, atau hubungan kausal yang tidak dapat ditentukan. Reaksi simpang vaksin antara lain dapat berupa efek farmakologi, efek samping (*side effects*), interaksi obat, intoleransi, reaksi idiosinkrasi, dan reaksi alergi yang umumnya secara klinis sulit dibedakan satu dengan lain (Akip AP *et al*, 2014).

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 1. Kerangka Konsep

2.8 Keterangan Empiris

Keterangan empiris dari penelitian ini adalah mendapatkan informasi gambaran KIPI vaksin covid-19 dan terapinya pada SDM di Unit Bisnis Kimia Farma Surakarta.