

Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini

Coronavirus Disease 2019: Review of Current Literatures

Adityo Susilo^{1,2}, C. Martin Rumende^{1,2}, Ceva W Pitoyo^{1,2}, Widayat Djoko Santoso^{1,2}, Mira Yulianti^{1,2}, Herikurniawan^{1,2}, Robert Sinto^{1,2}, Gurmeet Singh^{1,2}, Leonard Nainggolan^{1,2}, Erni J Nelwan^{1,2}, Lie Khie Chen^{1,2}, Alvina Widhani², Edwin Wijaya², Bramantya Wicaksana², Maradewi Maksum², Firda Annisa², Chyntia OM Jasirwan², Evy Yuniastuti²

¹Tim Penanganan Kasus pasien dengan Penyakit Infeksi New Emerging dan Re-emerging Disease (PINERE) RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia - RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Adityo Susilo. Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia - RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo. Jln. Diponegoro No. 71, Jakarta 10430. Email: adityo_susilo@yahoo.com

ABSTRAK

Pada awal 2020, dunia dikejutkan dengan mewabahnya pneumonia baru yang bermula dari Wuhan, Provinsi Hubei yang kemudian menyebar dengan cepat ke lebih dari 190 negara dan teritori. Wabah ini diberi nama coronavirus disease 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Penyebaran penyakit ini telah memberikan dampak luas secara sosial dan ekonomi. Masih banyak kontroversi seputar penyakit ini, termasuk dalam aspek penegakkan diagnosis, tata laksana, hingga pencegahan. Oleh karena itu, kami melakukan telaah terhadap studi-studi terkait COVID-19 yang telah banyak dipublikasikan sejak awal 2020 lalu sampai dengan akhir Maret 2020.

Kata Kunci: COVID-19, pandemi, SARS-CoV-2, Wuhan,

ABSTRACT

In early 2020, the world was caught off guard by the outbreak of unknown pneumonia that began in Wuhan, Hubei Province. It spread rapidly throughout more than 190 countries and territories. This outbreak is named coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). The spread of this disease has had wide social and economic impacts. There are many controversies surrounding this disease, such as diagnosis, management, and prevention. Therefore, we conducted a review of current literatures related to COVID-19 that have been published since the beginning of 2020 until the end of March 2020.

Keywords: Wuhan, pandemic, COVID-19, SARS-CoV-2

PENDAHULUAN

Pada Desember 2019, kasus pneumonia misterius pertama kali dilaporkan di Wuhan, Provinsi Hubei. Sumber penularan kasus ini masih belum diketahui pasti, tetapi kasus pertama dikaitkan dengan pasar ikan di Wuhan.¹ Tanggal 18 Desember hingga 29 Desember 2019, terdapat lima pasien yang dirawat dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).² Sejak 31 Desember 2019 hingga 3 Januari 2020 kasus ini meningkat pesat, ditandai dengan dilaporkannya sebanyak 44 kasus. Tidak sampai satu bulan, penyakit ini telah menyebar di berbagai provinsi lain di China, Thailand, Jepang, dan Korea Selatan.³

Sampel yang diteliti menunjukkan etiologi *coronavirus* baru.² Awalnya, penyakit ini dinamakan sementara sebagai *2019 novel coronavirus* (2019-nCoV), kemudian WHO mengumumkan nama baru pada 11 Februari 2020 yaitu *Coronavirus Disease* (COVID-19) yang

disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2).⁴

Virus ini dapat ditularkan dari manusia ke manusia dan telah menyebar secara luas di China dan lebih dari 190 negara dan teritori lainnya.⁵ Pada 12 Maret 2020, WHO mengumumkan COVID-19 sebagai pandemik.⁶ Hingga tanggal 29 Maret 2020, terdapat 634.835 kasus dan 33.106 jumlah kematian di seluruh dunia.⁵ Sementara di Indonesia sudah ditetapkan 1.528 kasus dengan positif COVID-19 dan 136 kasus kematian.

EPIDEMIOLOGI

Sejak kasus pertama di Wuhan, terjadi peningkatan kasus COVID-19 di China setiap hari dan memuncak diantara akhir Januari hingga awal Februari 2020. Awalnya kebanyakan laporan datang dari Hubei dan provinsi di sekitar, kemudian bertambah hingga ke provinsi-provinsi

lain dan seluruh China.⁷ Tanggal 30 Januari 2020, telah terdapat 7.736 kasus terkonfirmasi COVID-19 di China, dan 86 kasus lain dilaporkan dari berbagai negara seperti Taiwan, Thailand, Vietnam, Malaysia, Nepal, Sri Lanka, Kamboja, Jepang, Singapura, Arab Saudi, Korea Selatan, Filipina, India, Australia, Kanada, Finlandia, Prancis, dan Jerman.⁸

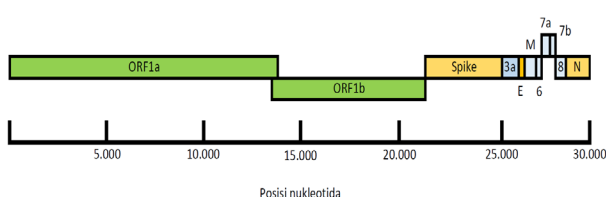
COVID-19 pertama dilaporkan di Indonesia pada tanggal 2 Maret 2020 sejumlah dua kasus.⁹ Data 31 Maret 2020 menunjukkan kasus yang terkonfirmasi berjumlah 1.528 kasus dan 136 kasus kematian.¹⁰ Tingkat mortalitas COVID-19 di Indonesia sebesar 8,9%, angka ini merupakan yang tertinggi di Asia Tenggara.^{5,11}

Per 30 Maret 2020, terdapat 693.224 kasus dan 33.106 kematian di seluruh dunia. Eropa dan Amerika Utara telah menjadi pusat pandemi COVID-19, dengan kasus dan kematian sudah melampaui China. Amerika Serikat menduduki peringkat pertama dengan kasus COVID-19 terbanyak dengan penambahan kasus baru sebanyak 19.332 kasus pada tanggal 30 Maret 2020 disusul oleh Spanyol dengan 6.549 kasus baru. Italia memiliki tingkat mortalitas paling tinggi di dunia, yaitu 11,3%.⁵

VIROLOGI

Coronavirus adalah virus RNA dengan ukuran partikel 120-160 nm. Virus ini utamanya menginfeksi hewan, termasuk di antaranya adalah kelelawar dan unta. Sebelum terjadinya wabah COVID-19, ada 6 jenis *coronavirus* yang dapat menginfeksi manusia, yaitu *alphacoronavirus* 229E, *alphacoronavirus* NL63, *betacoronavirus* OC43, *betacoronavirus* HKU1, *Severe Acute Respiratory Illness Coronavirus* (SARS-CoV), dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV).¹⁴

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*.¹⁵ Atas dasar ini, *International Committee on Taxonomy of Viruses* mengajukan nama SARS-CoV-2.¹⁶



Gambar 1. Struktur genom virus. ORF: open reading frame, E: envelope, M: membrane, N: nucleocapsid¹⁷

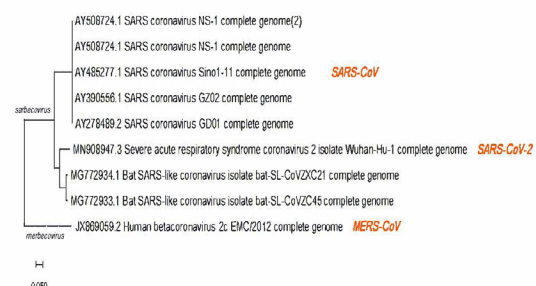
Struktur genom virus ini memiliki pola seperti *coronavirus* pada umumnya (Gambar 1). Sekuens SARS-CoV-2 memiliki kemiripan dengan *coronavirus* yang diisolasi pada kelelawar, sehingga muncul hipotesis bahwa SARS-CoV-2 berasal dari kelelawar yang kemudian bermutasi dan menginfeksi manusia.¹⁷ Mamalia dan burung diduga sebagai reservoir perantara.¹

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%).¹⁸ Genom SARS-CoV-2 sendiri memiliki homologi 89% terhadap *coronavirus* kelelawar ZXC21 dan 82% terhadap SARS-CoV.¹⁹

Hasil pemodelan melalui komputer menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 memiliki struktur tiga dimensi pada protein *spike* domain *receptor-binding* yang hampir identik dengan SARS-CoV. Pada SARS-CoV, protein ini memiliki afinitas yang kuat terhadap *angiotensin-converting-enzyme 2* (ACE2).²⁰ Pada SARS-CoV-2, data in vitro mendukung kemungkinan virus mampu masuk ke dalam sel menggunakan reseptor ACE2.¹⁷ Studi tersebut juga menemukan bahwa SARS-CoV-2 tidak menggunakan reseptor *coronavirus* lainnya seperti *Aminopeptidase N* (APN) dan *Dipeptidyl peptidase-4* (DPP-4).¹⁷

TRANSMISI

Saat ini, penyebaran SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia menjadi sumber transmisi utama sehingga penyebaran menjadi lebih agresif. Transmisi SARS-CoV-2 dari pasien simptomatik terjadi melalui *droplet* yang keluar saat batuk atau bersin.²² Selain itu, telah diteliti bahwa SARS-CoV-2 dapat viabel pada aerosol (dihasilkan melalui *nebulizer*) selama setidaknya 3 jam.²³ WHO memperkirakan *reproductive number* (R_0) COVID-19 sebesar 1,4 hingga 2,5. Namun, studi lain memperkirakan R_0 sebesar 3,28.²⁴



Gambar 2. Analisis filogenetik SARS-CoV-2 dibandingkan SARS-CoV, MERS-CoV, dan coronavirus pada kelelawar.²¹ Data sekuens genetik diambil dari GenBank® (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/>)

Tabel 1. Sebaran kasus dan *case fatality rate* COVID-19 berdasarkan usia dan jenis kelamin^{7, 12, 13}

Usia/jenis kelamin	China (n=72.314)		Korea Selatan (n=8.413)		Italia (n=35.731)	
	Kasus (%)	CFR (%)	Kasus (%)	CFR (%)	Kasus (%)	CFR (%)
Laki-laki	51,4	2,8	38,5	1,39	57,9	10,3
Perempuan	48,6	1,7	61,5	0,75	42,1	6,2
0-9	0,9	0	1,0	0	0,6	0
10-19	1,2	0,2	5,2	0	0,8	0
20-29	8,1	0,2	27,8	0	3,8	0
30-39	17,0	0,2	10,3	0,1	7,1	0,4
40-49	19,2	0,4	14,0	0,1	12,3	0,6
50-59	22,4	1,3	19,2	0,4	19,1	1,2
60-69	19,2	3,6	12,6	1,5	17,7	4,9
70-79	8,8	8	6,4	5,3	19,9	15,3
>79	3,2	14,8	3,4	10,8	18,1	23,6

Beberapa laporan kasus menunjukkan dugaan penularan dari karier asimtomatis, namun mekanisme pastinya belum diketahui. Kasus-kasus terkait transmisi dari karier asimtomatis umumnya memiliki riwayat kontak erat dengan pasien COVID-19.^{22, 25} Beberapa peneliti melaporkan infeksi SARS-CoV-2 pada neonatus. Namun, transmisi secara vertikal dari ibu hamil kepada janin belum terbukti pasti dapat terjadi. Bila memang dapat terjadi, data menunjukkan peluang transmisi vertikal tergolong kecil.^{22, 26} Pemeriksaan virologi cairan amnion, darah tali pusat, dan air susu ibu pada ibu yang positif COVID-19 ditemukan negatif.²⁶

SARS-CoV-2 telah terbukti menginfeksi saluran cerna berdasarkan hasil biopsi pada sel epitel gaster, duodenum, dan rektum. Virus dapat terdeteksi di feses, bahkan ada 23% pasien yang dilaporkan virusnya tetap terdeteksi dalam feses walaupun sudah tak terdeteksi pada sampel saluran napas. Kedua fakta ini menguatkan dugaan kemungkinan transmisi secara fekal-oral.²⁷

Stabilitas SARS-CoV-2 pada benda mati tidak berbeda jauh dibandingkan SARS-CoV. Eksperimen yang dilakukan van Doremalen, dkk.²³ menunjukkan SARS-CoV-2 lebih stabil pada bahan plastik dan *stainless steel* (>72 jam) dibandingkan tembaga (4 jam) dan kardus (24 jam). Studi lain di Singapura menemukan pencemaran lingkungan yang ekstensif pada kamar dan toilet pasien COVID-19 dengan gejala ringan. Virus dapat dideteksi di gagang pintu,udukan toilet, tombol lampu, jendela, lemari, hingga kipas ventilasi, namun tidak pada sampel udara.²⁸ Persistensi berbagai jenis *coronavirus* lainnya dapat dilihat pada **Tabel 2**.

PATOGENESIS

Patogenesis SARS-CoV-2 masih belum banyak diketahui, tetapi diduga tidak jauh berbeda dengan SARS-CoV yang sudah lebih banyak diketahui.³⁰ 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 membentuk virion baru yang muncul di permukaan sel.^{20, 24}

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.³¹

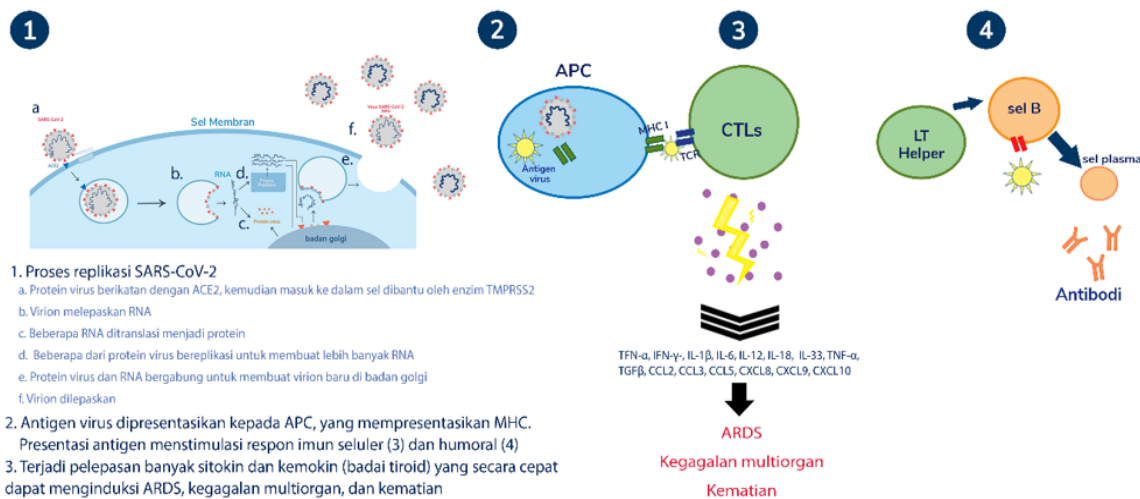
Pada SARS-CoV, Protein S dilaporkan sebagai determinan yang signifikan dalam masuknya virus ke dalam sel pejamu.³¹ Telah diketahui bahwa masuknya SARS-CoV ke dalam sel dimulai dengan fusi antara membran virus dengan plasma membran dari sel.³² Pada proses ini, protein S2' berperan penting dalam proses pembelahan proteolitik yang memediasi terjadinya proses fusi membran. Selain fusi membran, terdapat juga *clathrin-dependent* dan *clathrin-independent endocytosis* yang memediasi masuknya SARS-CoV ke dalam sel pejamu.³³

Faktor virus dan pejamu memiliki peran dalam infeksi SARS-CoV.³⁵ Efek sitopatik virus dan kemampuannya mengalahkan respons imun menentukan keparahan infeksi.³⁶ 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.³⁵

Tabel 2. Persistensi berbagai jenis coronavirus pada berbagai permukaan benda mati²⁹

Permukaan	Virus	Titer virus	Temperatur	Persistensi
Besi	MERS-CoV	10 ⁵	20°C	48 jam
			30°C	8-24 jam
Aluminium	HCoV	10 ³	21°C	5 hari
	HCoV	5 x 10 ³	21°C	2-8 jam
	SARS-CoV	10 ⁵	Suhu ruangan	5 hari
	SARS-CoV	10 ⁵	Suhu ruangan	4 hari
	SARS-CoV (Strain P9)	10 ⁵	Suhu ruangan	4-5 hari
Kaca	SARS-CoV (Strain GUV6109)	10 ⁶	Suhu ruangan	24 jam
		10 ⁵		3 hari
		10 ⁴		< 5 menit
		10 ⁵	Suhu ruangan	4 hari
Plastik	HCoV	10 ³	21°C	5 hari
	SARS-CoV (Strain HKU39849)	10 ⁵	22-25°C	≤5 hari
	MERS-CoV	10 ⁵	20°C	48 jam
PVC	SARS-CoV (Strain P9)	10 ⁵	Suhu ruangan	8-24 jam
		10 ⁷	Suhu ruangan	
		10 ⁷	Suhu ruangan	
		10 ³	21°C	5 hari
Karet silikon	HCoV	10 ³	21°C	5 hari
Sarung tangan bedah (lateks)	HCoV	5 x 10 ³	21°C	≤8 jam
Gaun bedah	SARS-CoV	10 ⁶	Suhu ruangan	2 hari
		10 ⁵		24 jam
		10 ⁴		1 jam
Keramik	HCoV	10 ³	21°C	5 hari
Teflon	HCoV	10 ³	21°C	5 hari

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



Gambar 3. Skema replikasi dan patogenesis virus, diadaptasi dari berbagai sumber.^{30-32, 34-37}

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.³⁰ Presentasi antigen selanjutnya menstimulasi respons imunitas humoral dan selular tubuh yang dimediasi oleh sel T dan

sel B yang spesifik terhadap virus.³⁰ 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.³⁰ 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.³⁸

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.³⁰

Respons Imun pada Pejamu pada 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.³⁷

Respons Imun pada Pejamu pada 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.³⁶ 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 granulin, dan 30,5% positif granulin dan perforin). Selain itu ditemukan pula

peningkatan konsentrasi Th17 CCR6+ yang proinflamasi.³⁹

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 3.^{3, 30} *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.⁴⁰

FAKTOR RISIKO

Berdasarkan data yang sudah ada, penyakit komorbid hipertensi dan diabetes melitus, jenis kelamin laki-laki, dan perokok aktif merupakan faktor risiko dari infeksi SARS-CoV-2. Distribusi jenis kelamin yang lebih banyak pada laki-laki diduga terkait dengan prevalensi perokok aktif yang lebih tinggi. Pada perokok, hipertensi, dan diabetes melitus, diduga ada peningkatan ekspresi reseptor ACE2.^{41, 42}

Diaz JH⁴³ menduga pengguna penghambat ACE (ACE-I) atau *angiotensin receptor blocker* (ARB) berisiko mengalami COVID-19 yang lebih berat. Terkait dugaan ini, *European Society of Cardiology* (ESC) menegaskan bahwa belum ada bukti meyakinkan untuk menyimpulkan manfaat positif atau negatif obat golongan ACE-i atau ARB, sehingga pengguna kedua jenis obat ini sebaiknya tetap melanjutkan pengobatannya.⁴⁴

Pasien kanker dan penyakit hati kronik lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2.^{45, 46} Kanker diasosiasikan dengan reaksi imunosupresif, sitokin yang berlebihan, supresi induksi agen proinflamasi, dan gangguan maturasi sel dendritik.⁴⁷ Pasien dengan sirosis atau penyakit hati kronik juga mengalami penurunan respons imun, sehingga lebih mudah terjangkit COVID-19, dan dapat mengalami luaran yang lebih buruk.⁴⁸ Studi Guan, dkk.⁴⁹ menemukan bahwa dari 261 pasien COVID-19 yang memiliki komorbid, 10 pasien di antaranya adalah dengan kanker dan 23 pasien dengan hepatitis B.

Infeksi saluran napas akut yang menyerang pasien HIV umumnya memiliki risiko mortalitas yang lebih besar dibanding pasien yang tidak HIV. Namun, hingga saat ini belum ada studi yang mengaitkan HIV dengan infeksi SARS-CoV-2.⁵⁰ Hubungan infeksi SARS-CoV-2 dengan hipersensitivitas dan penyakit autoimun juga belum

dilaporkan.⁵¹ Belum ada studi yang menghubungkan riwayat penyakit asma dengan kemungkinan terinfeksi SARS-CoV-2. Namun, studi meta-analisis yang dilakukan oleh Yang, dkk.⁵² menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan riwayat penyakit sistem respirasi akan cenderung memiliki manifestasi klinis yang lebih parah.

Beberapa faktor risiko lain yang ditetapkan oleh *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) adalah kontak erat, termasuk tinggal satu rumah dengan pasien COVID-19 dan riwayat perjalanan ke area terjangkit. Berada dalam satu lingkungan namun tidak kontak dekat (dalam radius 2 meter) dianggap sebagai risiko rendah.⁵³ Tenaga medis merupakan salah satu populasi yang berisiko tinggi tertular. Di Italia, sekitar 9% kasus COVID-19 adalah tenaga medis.⁵⁴ Di China, lebih dari 3.300 tenaga medis juga terinfeksi, dengan mortalitas sebesar 0,6%.⁵⁵

MANIFESTASI KLINIS

Manifestasi klinis pasien COVID-19 memiliki spektrum yang luas, mulai dari tanpa gejala (asimtomatik), gejala ringan, pneumonia, pneumonia berat, ARDS, sepsis, hingga syok sepsis. Sekitar 80% kasus tergolong ringan atau sedang, 13,8% mengalami sakit berat, dan sebanyak 6,1% pasien jatuh ke dalam keadaan kritis. Berapa besar proporsi infeksi asimtomatik belum diketahui.²¹ Viremia dan *viral load* yang tinggi dari swab nasofaring pada pasien yang asimtomatik telah dilaporkan.⁵⁶

Gejala ringan didefinisikan sebagai pasien dengan infeksi akut saluran napas atas tanpa komplikasi, bisa disertai dengan demam, *fatigue*, batuk (dengan atau tanpa sputum), anoreksia, malaise, nyeri tenggorokan, kongesti nasal, atau sakit kepala. Pasien tidak membutuhkan suplementasi oksigen. Pada beberapa kasus pasien juga mengeluhkan diare dan muntah seperti terlihat pada tabel 3.^{3, 26} Pasien COVID-19 dengan pneumonia berat ditandai dengan demam, ditambah salah satu dari gejala: (1) frekuensi pernapasan >30x/menit (2) distress pernapasan berat, atau (3) saturasi oksigen 93% tanpa bantuan oksigen. Pada pasien geriatri dapat muncul gejala-gejala yang atipikal.⁵⁷

Sebagian besar pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 menunjukkan gejala-gejala pada sistem pernapasan seperti demam, batuk, bersin, dan sesak napas.¹ Berdasarkan data 55.924 kasus, gejala tersering adalah demam, batuk kering, dan *fatigue*. Gejala lain yang dapat ditemukan adalah batuk produktif, sesak napas, sakit tenggorokan, nyeri kepala, mialgia/artralgia, mual/muntah, kongesti nasal, diare, nyeri abdomen, hemoptisis, dan kongesti konjungtiva.²¹ Lebih dari 40% demam pada pasien COVID-19 memiliki suhu puncak antara 38,1-39°C,

sementara 34% mengalami demam suhu lebih dari 39°C.³

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 (**Gambar 4**)^{3, 49, 58, 60, 64-66} **Gambar 5** menunjukkan perjalanan penyakit pada pasien COVID-19 yang berat dan onset terjadinya gejala dari beberapa laporan.^{3, 49, 58, 60, 64}

PEMERIKSAAN PENUNJANG

A. 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.⁶⁷ 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. Profil temuan laboratorium pada pasien COVID-19 dapat dilihat pada **Tabel 3**.

B. Pencitraan

Modalitas pencitraan utama yang menjadi pilihan adalah foto toraks dan *Computed Tomography Scan* (CT-scan) toraks. Pada foto toraks dapat ditemukan gambaran seperti *opasifikasi ground-glass*, infiltrat, penebalan peribronkial, konsolidasi fokal, efusi pleura, dan atelectasis, seperti terlihat pada **Gambar 6**. Foto toraks kurang sensitif dibandingkan CT scan, karena sekitar 40% kasus tidak ditemukan kelainan pada foto toraks.^{49, 63}

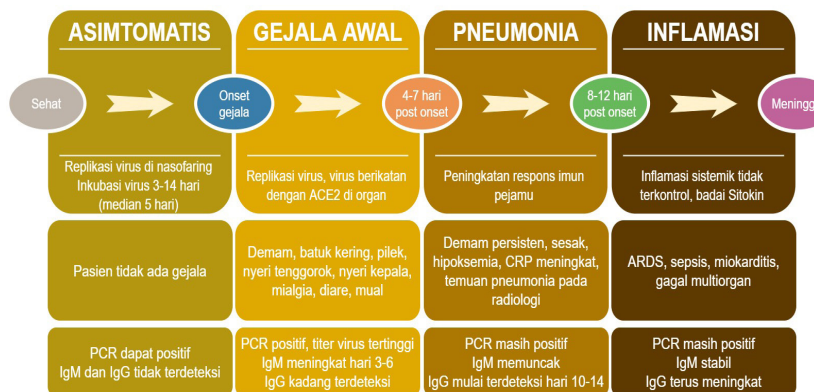
Studi dengan USG toraks menunjukkan pola B yang difus sebagai temuan utama. Konsolidasi subpleural posterior juga ditemukan walaupun jarang.⁶⁸ Studi lain mencoba menggunakan ¹⁸F-FDG PET/CT, namun dianggap kurang praktis untuk praktik sehari-hari.⁶⁹

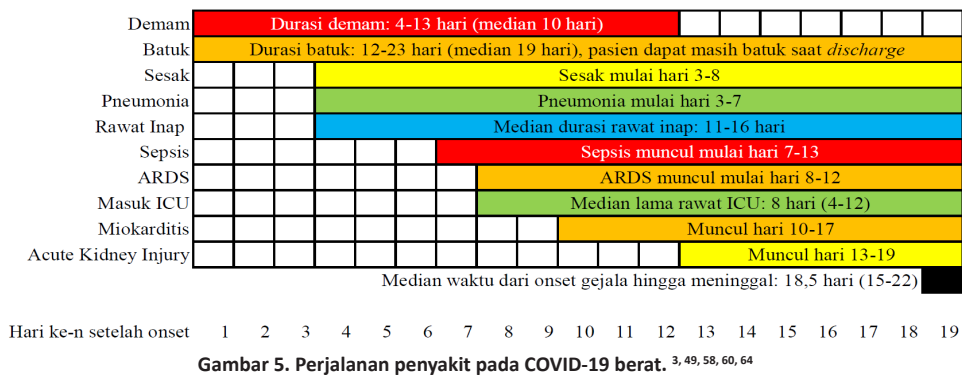
Berdasarkan telaah sistematis oleh Salehi, dkk.⁷⁰ temuan utama pada CT scan toraks adalah *opasifikasi ground-glass* (88%), dengan atau tanpa konsolidasi, sesuai dengan pneumonia viral. Keterlibatan paru cenderung

Tabel 3. Profil klinis dan laboratorium pasien COVID-19

Studi	Frekuensi (%) atau nilai median (minimum-maksimum)							
	Guan, dkk. ⁴⁹	Chen J, dkk. ⁵⁸	Huang C, dkk. ³	Young, dkk. ⁵⁹	Wang D, dkk. ⁶⁰	Mo, dkk. ⁶¹	Xu dkk. ⁶²	Arentz M, dkk. ⁶³
Subjek	1.099	249	41	18	138	155	62	21 (kritis)
Lokasi	China	Shanghai	Wuhan	Singapura	Wuhan	Wuhan	Zhejiang	Washington
Temuan Klinis								
Demam	43,4	87,1	98	72	98,6	81,3	77	52,4
Batuk	67,8	36,5	76	83	59,4	62,6	81	47,6
Pilek	4,8	6,8	-	6	-	-	-	-
Nyeri tenggorok	13,9	6,4	-	61	17,4	-	-	-
<i>Fatigue</i>	38,1	15,7	44	-	69,6	73,2	52	-
Nyeri kepala	13,6	11,2	8	-	6,5	9,8	34	-
Sesak	18,7	7,6	55	11	31,2	32,3	3	76,2
Diare	3,8	3,2	3	17	10,1	4,5	8	-
Temuan Laboratorium								
Leukosit (/mm ³)	4.700	4.710 (3.800-5.860)	6.200 (4.100-10.500)	4.600 (1.700-6.300)	4.500 (3.300-6.200)	4.360 (3.300-6.030)	4.700 (3.500-5.800)	9.365 (2.890-16.900)
Limfosit absolut (/mm ³)	1.000	1.120 (790-1.490)	800 (600-1.100)	1.200 (800-1.700)	800 (600-1.100)	900 (660-1.500)	1.000 (800-1.500)	889 (200-2.390)
Platelet (/mm ³)	168.000	-	164.000	-	163.000	170.000	176.000	215.000
ALT(U/L)	↑ 21,3%	23 (15-33)	32 (21-50)	-	24 (16-40)	23 (16-38)	22 (14-34)	273 (14-4.432)
AST (U/L)	↑ 22,2%	25 (20-33)	34 (26-48)	-	31 (24-51)	32 (24-48)	26 (20-32)	108 (11-1.414)
Kreatinin serum (mg/dL)	↑ 1,6%	-	↑ 10%	-	0,8 (0,67-0,98)	0,8 (0,67-0,98)	0,81 (0,67-0,94)	1.45 (0.1-4.5)
Bilirubin total (mmol/L)	↑ 10,5%	-	11,7 (9,5-13,9)	-	9,8 (8,4-14,1)	-	-	0.6 mg/dL (0.2-1.1)
LED (mm/jam)	-	54 (33-90)	-	-	-	25 (14-47)	-	-
CRP (mg/L)	↑ 60,7% ≥ 10 mg/L	-	16,3 (0,9-97,5)	-	-	33 (16-74)	-	-
PCT ≥ 0,5 ng/mL	5,5%	-	8%	-	35,5% ≥ 0,05 ng/mL	0.05 (0.05-0.09)	0.04 (0.03-0.06)	1.8 (0.12-9.56)
Laktat (mmol/L)	-	1,4 (1,1-2,1)	-	-	-	-	-	1.8 (0.8-4.9)
IL-6 (pg/mL)	-	-	-	-	-	45 (17-96)	-	-
LDH (U/L)	↑ 41,0%	229 (195-291)	↑ 73% > 245 U/L	512 (285-796)	261 (182-403)	277 (195-404)	205 (184-260,5)	-
D-dimer	↑ 46,4%	-	0,5 mg/L (0,3-1,3)	-	203 ng/mL (121-403)	191 ng/mL (123-358)	0,2 mg/L (0,2-0,5)	-
hs Trop I	-	-	↑ 12%	-	6,4 pg/mL (2,8-18,5)	-	-	↑ 14%

Keterangan: Hb: hemoglobin; ALT: alanin aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; LED: laju endap darah; CRP: C-reactive protein; PCT: prokalsitonin; IL-6: interleukin-6; LDH: laktat dehidrogenase; PT: prothrombin time; aPTT: activated partial thromboplastin time; hs Trop I: high-sensitivity cardiac troponin I.

Gambar 4. Skema perjalanan penyakit COVID-19, diadaptasi dari berbagai sumber.^{3, 49, 58, 60, 64-66}



Gambar 5. Perjalanan penyakit pada COVID-19 berat. 3, 49, 58, 60, 64

bilateral (87,5%), multilobular (78,8%), lebih sering pada lobus inferior dengan distribusi lebih perifer (76%). Penebalan septum, penebalan pleura, bronkiektasis, dan keterlibatan pada subpleural tidak banyak ditemukan. **Gambar 7** menunjukkan contoh gambaran CT scan toraks pada pasien COVID-19.

Gambaran CT scan yang lebih jarang ditemukan yaitu efusi pleura, efusi perikardium, limfadenopati, kavitas, *CT halo sign*, dan pneumotoraks. Walaupun gambaran-gambaran tersebut bersifat jarang, namun bisa saja ditemui seiring dengan progresivitas penyakit. Studi ini juga melaporkan bahwa pasien di atas 50 tahun lebih sering memiliki gambaran konsolidasi.

Gambaran CT scan dipengaruhi oleh perjalanan klinis:⁷¹

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.

C. Pemeriksaan Diagnostik 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, karena angka deteksi virus pada rRT-PCR sebagai

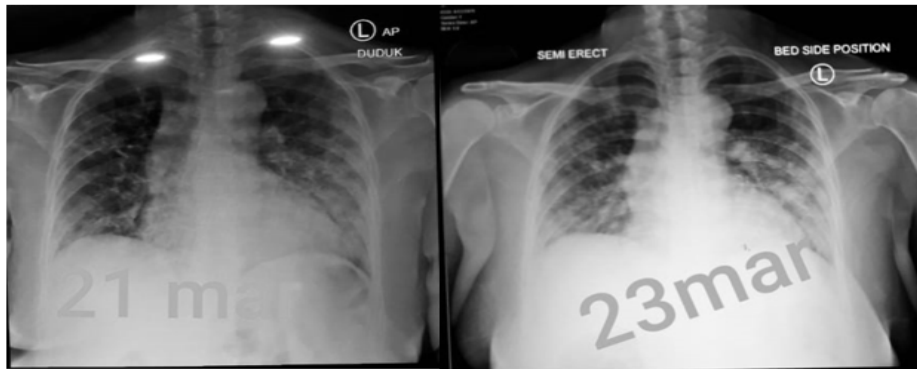
baku emas tidak ideal. Selain itu, perlu mempertimbangkan onset paparan dan durasi gejala sebelum memutuskan pemeriksaan serologi. IgM dan IgA dilaporkan terdeteksi mulai hari 3-6 setelah onset gejala, sementara IgG mulai hari 10-18 setelah onset gejala.⁶⁵ Pemeriksaan jenis ini tidak direkomendasikan WHO sebagai dasar diagnosis utama. Pasien negatif serologi masih perlu observasi dan diperiksa ulang bila dianggap ada faktor risiko tertular.⁷⁶

Pemeriksaan Virologi

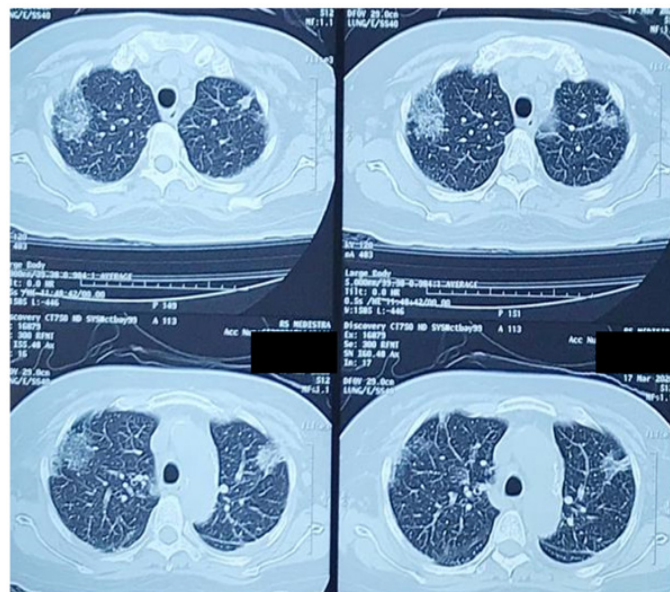
Saat ini WHO merekomendasikan pemeriksaan molekuler untuk seluruh pasien yang termasuk dalam kategori suspek. Pemeriksaan pada individu yang tidak memenuhi kriteria suspek atau asimtomatis juga boleh dikerjakan dengan mempertimbangkan aspek epidemiologi, protokol skrining setempat, dan ketersediaan alat. Pengerjaan pemeriksaan molekuler membutuhkan fasilitas dengan *biosafety level 2* (BSL-2), sementara untuk kultur minimal BSL-3.⁷⁶ Kultur virus tidak direkomendasikan untuk diagnosis rutin.⁷⁶

Metode yang dianjurkan untuk deteksi virus adalah amplifikasi asam nukleat dengan *real-time reverse transcription 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 SARS-CoV-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.⁷⁷ *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat juga telah menyetujui penggunaan tes cepat molekuler berbasis GenXpert® yang diberi nama Xpert® Xpress SARS-CoV-2.⁷⁸ Perusahaan lain juga sedang mengembangkan teknologi serupa. Tes cepat molekuler lebih mudah dikerjakan dan lebih cepat karena prosesnya otomatis sehingga sangat membantu mempercepat deteksi.⁷⁸



Gambar 6. Gambaran foto toraks pada COVID-19.



Gambar 7. Gambaran CT Scan pada COVID-19. Tampak gambaran ground-glass bilateral

Tabel 4. Profil studi-studi serologi untuk deteksi SARS-CoV-2

Studi	Subjek	Metode	Parameter	Kontrol	Sensitivitas	Spesifisitas
Zhengtu, dkk ⁷²	525 PDP	LFIA	Deteksi IgM dan/atau IgG	rRT-PCR	88,6%	90,63%
Pan Y, dkk ⁷³	27	Colloidal gold-based ICG	Deteksi IgM dan/atau IgG onset 1-7 hari	rRT-PCR	11,1%	55%
	28		8-14 hari		92,9%	16,6%
	31		> 14 hari		96,8%	28,5%
Xiang J, dkk ⁷⁴	98	ELISA	Deteksi IgM dan/atau IgG	rRT-PCR	87,3%	100%
	126	GICA			82,4%	100%
Xia N, dkk ⁷⁵	638	ELISA	Total Antibodi	Tidak dijelaskan	94,8%	100%
			IgM saja		86,9%	100%
	341	GICA	Total Antibodi		96,2%	95,2%
			IgM saja		87,9%	98,1%
	583	Chemiluminescence	Total Antibodi		86,9%	99,2%
			IgM saja		74,3%	99,2%

Keterangan: LFIA: lateral flow immunoassay; ICG: immunochromatographic; GICA: gold-based ICG assay; ELISA: enzyme-linked immunoassay

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 SARS-CoV-2, terutama pada pasien dengan indeks kecurigaan yang tinggi.⁷⁶

Pengambilan Spesimen

WHO merekomendasikan pengambilan spesimen pada dua lokasi, yaitu dari saluran napas atas (swab nasofaring atau orofaring) atau saluran napas bawah [sputum, *bronchoalveolar lavage* (BAL), atau aspirat endotrakeal].⁷⁶ Sampel diambil selama 2 hari berturut turut untuk PDP dan ODP, boleh diambil sampel tambahan bila ada perburukan klinis. Pada kontak erat risiko tinggi, sampel diambil pada hari 1 dan hari 14.⁷⁹

Zou, dkk.⁸⁰ melaporkan deteksi virus pada hari ketujuh setelah kontak pada pasien asimtomatis dan deteksi virus di hari pertama onset pada pasien dengan gejala demam. Titer virus lebih tinggi pada sampel nasofaring dibandingkan orofaring.⁸⁰ Studi lain melaporkan titer virus dari sampel swab dan sputum memuncak pada hari 4-6 sejak onset gejala.⁸¹ Bronkoskopi untuk mendapatkan sampel BAL merupakan metode pengambilan sampel dengan tingkat deteksi paling baik.⁸² Induksi sputum juga mampu meningkatkan deteksi virus pada pasien yang negatif SARS-CoV-2 melalui swab nasofaring/orofaring. Namun, tindakan ini tidak direkomendasikan rutin karena risiko aerosolisasi virus.⁸³

Sampel darah, urin, maupun feses untuk pemeriksaan virologi belum direkomendasikan rutin dan masih belum dianggap bermanfaat dalam praktek di lapangan. Virus hanya terdeteksi pada sekitar <10% sampel darah, jauh lebih rendah dibandingkan swab.^{82, 84} Belum ada yang berhasil mendeteksi virus di urin.⁸² SARS-CoV-2 dapat dideteksi dengan baik di saliva. Studi di Hong Kong melaporkan tingkat deteksi 91,7% pada pasien yang sudah positif COVID-19, dengan titer virus paling tinggi pada awal onset.⁸⁵

DIAGNOSIS

Definisi operasional pada kasus COVID-19 di Indonesia mengacu pada panduan yang ditetapkan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yang mengadopsi dari WHO (dirangkum dalam **Tabel 5**)⁷⁹

Kasus probable didefinisikan sebagai PDP yang diperiksa untuk COVID-19 tetapi hasil inkonklusif atau seseorang dengan hasil konfirmasi positif *pancoronavirus* atau *betacoronavirus*. **Kasus terkonfirmasi** adalah bila hasil pemeriksaan laboratorium positif COVID-19, apapun temuan klinisnya. Selain itu, dikenal juga istilah **orang tanpa gejala** (OTG), yaitu orang yang tidak memiliki gejala tetapi memiliki risiko tertular atau ada kontak erat dengan pasien COVID-19.⁷⁹

Kontak erat didefinisikan sebagai individu dengan kontak langsung secara fisik tanpa alat proteksi, berada dalam satu lingkungan (misalnya kantor, kelas, atau rumah), atau bercakap-cakap dalam radius 1 meter dengan pasien dalam pengawasan (**kontak erat risiko rendah**), *probable* atau konfirmasi (**kontak erat risiko tinggi**).^{79, 86} Kontak yang dimaksud terjadi dalam 2 hari sebelum kasus timbul gejala hingga 14 hari setelah kasus timbul gejala.

Song, dkk.⁸⁷ 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.

TATA LAKSANA

Saat ini belum tersedia rekomendasi tata laksana khusus pasien COVID-19, termasuk antivirus atau vaksin. Tata laksana yang dapat dilakukan adalah terapi simptomatik dan oksigen. Pada pasien gagal napas dapat dilakukan ventilasi mekanik.⁸⁸ *National Health Commission* (NHC) China telah meneliti beberapa obat yang berpotensi mengatasi infeksi SARS-CoV-2, antara lain interferon alfa (IFN- α), lopinavir/ritonavir (LPV/r), ribavirin (RBV), klorokuin fosfat (CLQ/CQ), remdesvir dan umifenovir (arbidol).⁸⁸ Selain itu, juga terdapat beberapa obat antivirus lainnya yang sedang dalam uji coba di tempat lain.

Tabel 5. Definisi operasional PDP dan ODP⁷⁹

Temuan	Pasien dalam Pengawasan/PDP (suspek)				Orang dalam Pemantauan (ODP)	
	Kriteria 1	Kriteria 2	Kriteria 3	Kriteria 4		
1. Demam/riwayat demam	Ya	Ya	Ya	-	Salah satu dari kedua poin ini, tidak ada sebab lain yang jelas	Ya
2. Batuk/pilek/nyeri tenggorok/sesak (salah satu)	Ya	-	Ya	-		
3. Perjalanan ke area/negara terjangkit (14 hari terakhir)	Ya	-	-	Ya		
4. Kontak dengan kasus konfirmasi COVID-19	-	Ya	Ya	-	Ya	Ya
5. Pneumonia/ISPA berat tanpa sebab lain	-	-	-	Ya		

Keterangan: informasi area terjangkit terkini dapat diakses di <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/>

A. Terapi Etiologi/Definitif

Biarpun belum ada obat yang terbukti meyakinkan efektif melalui uji klinis, China telah membuat rekomendasi obat untuk penanganan COVID-19 dan pemberian tidak lebih dari 10 hari. Rincian dosis dan administrasi sebagai berikut:⁸⁹

- IFN-alfa, 5 juta unit atau dosis ekuivalen, 2 kali/hari secara inhalasi;
- LPV/r, 200 mg/50 mg/kapsul, 2 kali 2 kapsul/hari per oral;
- RBV 500 mg, 2-3 kali 500 mg/hari intravena dan dikombinasikan dengan IFN-alfa atau LPV/r;
- Klorokuin fosfat 500 mg (300 mg jika klorokuin), 2 kali/hari per oral;
- Arbidol (umifenovir), 200 mg setiap minum, 3 kali/hari per oral.

Selain China, Italia juga sudah membuat pedoman penanganan COVID-19 berdasarkan derajat keparahan penyakit:⁹⁰

1. Asintomatis, gejala ringan, berusia <70 tahun tanpa faktor risiko: observasi klinis dan terapi suportif.
2. Gejala ringan, berusia >70 tahun dengan faktor risiko dan bergejala demam, batuk, sesak napas, serta rontgen menunjukkan pneumonia: LPV/r 200 mg/50 mg, 2 x 2 tablet per hari; atau Darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg, 1 x 1 tablet per hari; atau Darunavir/cobicistat 800 mg/150 mg, 1 x 1 tablet per hari; DAN klorokuin fosfat 2 x 500 mg/hari atau hidroksiklorokuin (HCQ) 2 x 200 mg/hari. Terapi diberikan selama 5-20 hari berdasarkan perubahan klinis.
3. Pada kasus membutuhkan terapi oksigen atau perburuk secara cepat, terapi poin 2 dihentikan dan diganti remdesivir (RDV) 200 mg (hari 1) dilanjutkan 100 mg (hari 2-10) dan klorokuin 2 x 500 mg/hari atau HCQ 200 mg, 2 kali perhari. Obat selama 5-20 hari, berdasarkan perubahan klinis. Jika nilai *Brescia-*

COVID respiratory severity scale (BCRSS) ≥ 2 , berikan deksametason 20 mg/hari selama 5 hari dilanjutkan 10 mg/hari selama 5 hari dan/atau tocilizumab.

4. Pneumonia berat, ARDS/gagal napas, gagal hemodinamik, atau membutuhkan ventilasi mekanik: RDV 200 mg (hari 1), 100 mg (hari 2-10); DAN klorokuin fosfat 2 x 500 mg/hari atau HCQ 2 x 200 mg/hari. Kombinasi diberikan selama 5-20 hari. Jika RDV tidak tersedia, berikan suspensi LPV/r 5 mL, 2 kali per hari atau suspensi DRV/r; DAN HCQ 2 x 200 mg/hari.
5. Terapi ARDS: deksametason 20 mg/hari selama 5 hari dilanjutkan 10 mg/hari selama 5 hari atau tocilizumab. Rekomendasi dosis tocilizumab adalah 8 mg/kgBB pada ≥ 30 kg dan 12 mg/kgBB pada < 30 kg. Dapat diberikan sebanyak 3 kali dengan jarak 8 jam bila dengan satu dosis dianggap tidak ada perbaikan.

WHO sedang merencanakan uji klinis tidak tersamar dan multinasional terkait COVID-19 bernama SOLIDARITY. Uji tersebut akan membuat empat kelompok, yaitu kelompok LPV/r dan IFN-beta, kelompok LPV/r, kelompok CLQ atau HCQ, dan kelompok remdesivir.⁹¹ Daftar uji klinis yang sedang berlangsung dapat dilihat pada Lampiran.

Berikut adalah obat-obat yang diduga dapat bermanfaat untuk COVID-19:

1. Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)

Chu, dkk.⁹² menunjukkan kombinasi RBV dan LPV/r menurunkan angka kematian ARDS pada SARS-CoV dibandingkan RBV pada hari ke-21 pasca onset gejala. Kemudian, Cao, dkk.⁹³ melakukan uji klinis tak tersamar pada 199 subjek untuk menilai LPV/r dibandingkan pelayanan standar pada pasien COVID-19. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada waktu perbaikan klinis. Pada penilaian mortalitas 28-hari didapatkan angka yang lebih rendah pada kelompok LPV/r (19.2% vs 25.0%).⁹³

Baden, dkk.⁹⁴ berpendapat bahwa LPV/r memiliki kemampuan inhibisi replikasi, bukan supresi jumlah virus.

Oleh karena itu, mereka mengusulkan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk menyimpulkan efektivitasnya.

2. Remdesivir (RDV)

Remdesivir adalah obat antivirus spektrum luas yang telah digunakan secara luas untuk virus RNA, termasuk MERS/SARS-CoV, penelitian *in vitro* menunjukkan obat ini dapat menghambat infeksi virus secara efektif.⁹⁵ Uji klinis fase 3 acak tersamar terkontrol plasebo pada pasien COVID-19 telah dimulai di China. Studi ini membandingkan remdesivir dosis awal 200 mg diteruskan dosis 100 mg pada 9 hari dan terapi rutin (grup intervensi) dengan plasebo dosis sama dan terapi rutin (grup kontrol). Uji klinis ini diharapkan selesai pada April 2020.⁸⁹ Obat ini juga masuk dalam uji klinis SOLIDARITY.⁹¹

3. Klorokuin (CQ/CLQ) dan Hidroksiklorokuin (HCQ)

Klorokuin, obat antimalaria dan autoimun, diketahui dapat menghambat infeksi virus dengan meningkatkan pH endosomal dan berinteraksi dengan reseptor SARS-CoV. Efektivitas obat ini semakin baik karena memiliki aktivitas immunomodulator yang memperkuat efek antivirus. Selain itu, klorokuin didistribusi secara baik di dalam tubuh, termasuk paru.⁹⁵

Yao, dkk.⁹⁶ mengajukan HCQ sebagai alternatif klorokuin. Studi *in vitro* tersebut menelaah efektivitas kedua obat. Hasil studi menunjukkan HCQ lebih baik dalam pengobatan yang dibuktikan dengan nilai EC_{50} yang lebih rendah (0.72 vs 5.47 μ M). Selain itu, HCQ lebih ditoleransi. Penelitian pada manusia direkomendasikan dengan dosis anjuran yang memiliki potensi tiga kali lipat dibandingkan klorokuin, yaitu hidroksiklorokuin 400 mg dua kali sehari sebagai dosis awal dilanjutkan 200 mg dua kali sehari selama 4 hari sebagai dosis lanjutan.⁹⁶

Uji klinis tak tersamar tanpa acak yang dilaporkan Gautret, dkk.⁹⁷ meneliti efektivitas HCQ terhadap jumlah virus SARS-CoV-2 yang dilakukan evaluasi setiap harinya sampai 6 hari pasca perekrutan. Total sampel 42 dengan rincian 26 masuk kelompok HCQ. Dari 20 kelompok HCQ, enam diantaranya mendapat azitromisin sebagai profilaksis bakteri. Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar virus pada kelompok HCQ dan kelompok dengan tambahan azitromisin menunjukkan supresi virus sebanyak 100% dibandingkan kelompok HCQ. Hasil yang menjanjikan ini dapat menjadi landasan penggunaan HCQ sebagai pengobatan COVID-19. Namun, hasil ini perlu diwaspadai juga karena 6 dari pengguna HCQ lost to follow-up dan tidak dianalisis (termasuk 1 meninggal dan 3 dipindahkan ke perawatan intensif). Perlu juga diperhatikan interaksi obat HCQ dan azitromisin, karena

penggunaan bersama dapat menyebabkan pemanjangan gelombang QT.

4. Favipiravir (FAVI)

Favipiravir merupakan obat baru golongan inhibitor *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) yang dapat menghambat aktivitas polimerasi RNA. Hasil penelitian sementara di China menunjukkan bahwa favipiravir lebih poten dibandingkan LPV/r dan tidak terdapat perbedaan signifikan reaksi efek samping.⁸⁹ Studi uji klinis tanpa acak tak tersamar menunjukkan favipiravir lebih baik dalam median waktu bersihan virus dibandingkan LPV/r (4 hari vs 11 hari). Selain itu, favipiravir juga lebih baik dalam perbaikan gambaran CT scan dan kejadian lebih sedikit efek samping.⁹⁸

5. Umifenovir (Arbidol®)

Obat antivirus ini merupakan terapi rutin pada kasus influenza yang telah diketahui kemampuan inhibisinya pada SARS-CoV-2 berdasarkan penelitian *in vitro*.⁹⁵ Chen, dkk.⁹⁹ telah melakukan komparasi LPV/r dan umifenovir pada tatalaksana COVID-19, dan menemukan tidak terdapat perbedaan bermakna pada perbaikan gejala atau kadar virus.

6. Oseltamivir

Guan, dkk.⁴⁹ menemukan bahwa dari 1.099 pasien di China, 393 (35.8%) diberikan oseltamivir dan 36 di antaranya masuk ICU, menggunakan ventilator atau meninggal. Studi ini tidak melanjutkan dengan analisis sehingga tidak dapat disimpulkan manfaat dari oseltamivir.⁴⁹ Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa kelompok inhibitor neuraminidase tidak memiliki aktivitas antivirus pada *coronavirus*.¹⁰⁰

7. Interferon- α (IFN- α)

IFN- α terbukti menghambat produksi SARS-CoV secara *in vitro*.¹⁰¹ Uji klinis penggunaannya sedang berlangsung.

8. Tocilizumab (inhibitor reseptor IL-6)

Obat ini telah dicoba pada 21 pasien COVID-19 berat atau kritis di China dalam studi observasi. Tocilizumab digunakan bersamaan dengan terapi standar lainnya, yaitu LPV/r dan metilprednisolon. Dilaporkan bahwa demam pada semua pasien hilang dalam satu hari setelah mendapatkan tocilizumab, diikuti dengan perbaikan klinis dan radiologis. Demikian juga dengan kadar CRP, kebutuhan dan saturasi oksigennya. Laporan ini tentunya menjanjikan, tetapi perlu disikapi dengan cermat karena

studi masih dalam skala kecil dan tidak ada kelompok pembanding.¹⁰²

9. Meplazumab/antibodi anti-CD147

Antibodi anti-CD147 diketahui mampu menghambat kemotaksis sel T yang diinduksi CyPA dan berdampak berkurang inflamasi. Selain itu, antibodi ini juga dapat menghambat replikasi SARS-CoV-2 berdasarkan studi *in vitro* yang membuat pengetahuan baru, ada kemungkinan virus masuk melalui reseptor CD147. Bian, dkk.¹⁰³ menunjukkan penambahan meplazumab mempercepat waktu rawat, perbaikan klinis dan bersihan virus.

10. Nitazoxanide

Wang, dkk. melakukan uji *in vitro* guna mengetahui efektivitas nitazoxanide. Obat antipprotozoa ini diketahui memiliki potensi antivirus karena dapat menghambat SARS-CoV-2 ($EC_{50}=2.12 \mu M$) dengan meningkatkan regulasi mekanisme antivirus bawaan via amplifikasi jalur IFN tipe I dan *sensing* sitoplasmik RNA. Dosis yang diajukan 600 mg, 2 kali sehari atau 500 mg, 3 kali sehari selama 7 hari.^{95, 104}

11. Direct-acting Antiviral (DAA)

Sofosbuvir, salah satu obat DAA yang biasanya digunakan untuk terapi HCV, diketahui memiliki kemampuan untuk menempel pada tempat aktif RdRp, bersaing dengan nukleotida fisiologis. Efilky¹⁰⁵ melakukan uji genetik untuk melihat kekuatan afinitas sofosbuvir dan obat lainnya. Hasilnya menunjukkan bahwa sofosbuvir memiliki afinitas yang kuat terhadap COVID-19 dan SARS-CoV dan atas dasar ini sofosbuvir berpotensi sebagai antivirus SARS-CoV-2.

12. Immunoglobulin Intravena (IVIg)

Cao W, dkk.¹⁰⁶ melaporkan serial kasus COVID-19 yang menambahkan IVIg (dosis 0,3-0,5 g/kgBB) selama lima hari pada terapi standar. Seluruh pasien yang diberikan merupakan pasien kategori berat. Hasil terapi menunjukkan terdapat percepatan perbaikan klinis demam dan sesak napas serta perbaikan secara CT-scan.

13. Obat Lain

Obat lain yang sedang dalam uji klinis dan berpotensi dalam penanganan SARS-CoV-2 adalah darunavir, *type II transmembrane serine protease inhibitor* (TMSPSS2) dan *BCR-ABL kinase inhibitor imatinib*. Darunavir terbukti menghambat replikasi virus pada penelitian *in vitro*. TMSPSS2 bekerja dengan menghambat jalur masuk virus dan imatinib menghambat fusi virus dengan membran endosomal namun untuk dua obat ini belum terdapat

studinya.⁸⁹

Penggunaan obat-obatan secara bersamaan harus diperhatikan karena interaksi satu sama lain. Lopinavir/ritonavir menyebabkan peningkatan konsentrasi klorokuin atau HCQ. Tidak diperbolehkan mengombinasikan klorokuin dan HCQ karena efek samping jantung berupa pemanjangan QT atau interval PR. Oleh karena itu, setiap pemberian klorokuin atau HCQ perlu dilakukan pemantauan elektrokardiografi secara berkala.¹⁰⁷

Oseltamivir diketahui tidak memiliki interaksi dengan obat COVID-19 lainnya. Penggunaan bersamaan dengan metotreksat harus berhati-hati karena meningkatkan efek samping. Penggunaan bersama dengan klopidoogrel dapat menurunkan kadar oseltamivir dalam darah. Interaksi minor terjadi pada penggunaan bersama dengan probenecid dan warfarin.¹⁰⁸ Keterangan lebih lengkap interaksi obat COVID-19 dengan obat lain tercantum di **Lampiran 2**.¹⁰⁷

B. Manajemen Simtomatik dan Suportif

1. Oksigen

Pastikan patensi jalan napas sebelum memberikan oksigen. Indikasi oksigen adalah distress pernapasan atau syok dengan desaturase, target kadar saturasi oksigen >94%. Oksigen dimulai dari 5 liter per menit dan dapat ditingkatkan secara perlahan sampai mencapai target. Pada kondisi kritis, boleh langsung digunakan *nonbreathing mask*.⁵⁷

2. Antibiotik

Pemberian antibiotik hanya dibenarkan pada pasien yang dicurigai infeksi bakteri dan bersifat sedini mungkin. Pada kondisi sepsis, antibiotik harus diberikan dalam waktu 1 jam. Antibiotik yang dipilih adalah antibiotik empirik berdasarkan dengan profil mikroba lokal.⁵⁷

3. Kortikosteroid

Shang, dkk.¹⁰⁹ merekomendasikan pemberian kortikosteroid. Landasannya adalah studi Chen, dkk.¹¹⁰ pada 401 penderita SARS yang diberikan kortikosteroid, 152 di antaranya termasuk kategori kritis. Hasil studi menunjukkan kortikosteroid menurunkan mortalitas dan waktu perawatan pada SARS kritis. Dosis yang diberikan adalah dosis rendah-sedang ($\leq 0.5-1 \text{ mg/kgBB}$ metilprednisolon atau ekuivalen) selama kurang dari tujuh hari. Dosis ini berdasarkan konsensus ahli di China.¹¹⁰

Russel CD, dkk.¹¹¹ justru merekomendasikan untuk menghindari pemberian kortikosteroid bagi pasien COVID-19 karena bukti yang belum kuat dan penyebab syok pada COVID-19 adalah sekuens non-vasogenik. Hal

Tabel 6. Resume bukti terkini pengobatan COVID-19

Peneliti	Desain	Partisipan	Obat	Dosis	Hasil penelitian
Cao, dkk. ⁹³	Uji klinis tanpa acak terbuka	199 kasus dewasa kondisi berat (saturasi ≤ 94)	LPV/r	400 mg/100 mg, 2 kali, selama 14 hari	Tidak terdapat hubungan antara LPV/r dengan waktu perbaikan klinis, durasi rawat inap, lama rawat ICU, mortalitas dan perubahan jumlah virus.
Yao, dkk. ⁹⁶	<i>In vitro</i>	-	HCQ vs klorokuin	-	HCQ lebih poten dibandingkan klorokuin dalam inhibisi SARS-CoV-2 (EC50 0.72 μ M vs 5.47 μ M)
Gautret, dkk. ⁹⁷	Uji klinis tanpa acak terbuka	42 kasus, usia mulai 12 tahun	HCQ	200 mg, 3 kali selama 10 hari	Rekomendasi dosis: HCQ 2 x 400 mg (hari 1), 2 x 200 mg (hari 2-5) Enam orang <i>drop-out</i> .
Cai, dkk. ⁹⁸	Uji klinis tanpa acak terbuka	80 kasus dewasa, gejala ringan (tanpa ARDS)	Favipiravir vs LPV/r	Favipiravir: 1200 mg, 2 kali (hari 1) 600 mg, 2 kali (2-14) LPV/r: 400mg/ 100 mg, 2 kali	Terdapat perbedaan bermakna pada kelompok HCQ dibandingkan kontrol dalam penyembuhan secara virologi pada hari ke-6 ($p=0,001$). Hasil yang sama didapatkan ketika membandingkan HCQ dan HCQ dengan azitromisin ($p<0,001$) Favipiravir lebih poten dibandingkan LPV/r dalam bersihan virus (4 hari vs. 11 hari) dan perbaikan CT-scan (91,4% vs 62,2%)
Bian, dkk. ¹⁰³	Uji klinis tanpa acak terbuka	28 kasus dewasa	Meplazumab +terapi standar vs terapi standar	10 mg, hari ke-1, 2, dan 5	Kelompok meplazumab memiliki median waktu bersihan virus, waktu <i>discharge</i> , dan waktu perbaikan yang lebih baik.
Xu, dkk. ¹⁰	retrospektif	21 kasus dewasa, berat atau kritis	Tocilizumab+ terapi standar (LPV/r dan metilprednisolon)	400 mg iv satu kali	Perbaikan demam, kebutuhan oksigen, penurunan CRP, dan gambaran radiologis cepat
Cao, dkk. ¹⁰⁶	Serial kasus	3 kasus dewasa, berat	IVIg+ terapi standar	0,3-0,5 g/kgBB 5 hari	Pada 3 kasus, terdapat percepatan perbaikan klinis

ini didukung studi telaah sistematis Stockman, dkk.¹⁰¹ yang menyatakan bahwa belum dapat disimpulkan apakah terapi ini memberi manfaat atau justru membahayakan.

Australia melaporkan studi observasional terapi kortikosteroid pada 11 dari 31 pasien yang berasal dari China. Tidak didapatkan hubungan kortikosteroid dengan waktu pembersihan virus, lama perawatan dan durasi gejala.¹¹² Pedoman di Italia merekomendasikan deksametason 20 mg/hari selama 5 hari dilanjutkan 10 mg/hari selama 5 hari pada kasus pasien COVID-19 dengan ARDS.⁹⁰ *Society of Critical Care Medicine* merekomendasikan hidrokortison 200 mg/hari boleh dipertimbangkan pada kasus COVID-19 yang kritis.¹¹³

4. Vitamin C

Vitamin C diketahui memiliki fungsi fisiologis pleiotropik yang luas. Kadar vitamin C suboptimal umum ditemukan pada pasien kritis yang berkorelasi dengan gagal organ dan luaran buruk. Penurunan kadar vitamin C disebabkan oleh sitokin inflamasi yang mendepleksi absorpsi vitamin C. Kondisi ini diperburuk dengan peningkatan konsumsi vitamin C pada sel somatik. Oleh

karena itu, dipikirkan pemberian dosis tinggi vitamin C untuk mengatasi sekuens dari kadar yang suboptimal pada pasien kritis.¹¹⁴

CITRIS-ALI merupakan studi terbaru yang menilai efektivitas dosis tinggi vitamin C pada sepsis dan gagal napas. Hasil studi menunjukkan tidak terdapat perbedaan antara grup vitamin C dengan dosis 50 mg/kgBB setiap 6 jam selama 96 jam dengan plasebo pada penurunan skor SOFA. Namun, terdapat perbedaan bermakna pada mortalitas 28-hari, bebas ICU sampai 28 hari dan bebas perawatan rumah sakit sampai 60 hari.¹¹⁵

Oleh karena itu, dosis tinggi vitamin C dapat dipertimbangkan pada ARDS walaupun perlu dilakukan studi pada populasi khusus COVID-19. Saat ini, terdapat satu uji klinis yang melihat efektivitas vitamin C dosis 12 gram terhadap waktu bebas ventilasi pada COVID-19.¹¹⁶

5. Ibuprofen dan Tiazolidindion

Muncul kontroversi akibat artikel yang menuliskan ibuprofen dan golongan tiazolidindion dapat meningkatkan ekspresi ACE2 sehingga dikhawatirkan akan terjadi infeksi yang lebih berat.⁴² Pernyataan ini dibuat tanpa sitasi bukti

yang sah sehingga saat ini tidak ada rekomendasi untuk melarang penggunaan kedua obat ini.

6. Profilaksis Tromboemboli Vena

Profilaksis menggunakan antikoagulan *low molecular-weight heparin* (LMWH) subkutan dua kali sehari lebih dipilih dibandingkan heparin. Bila ada kontraindikasi, WHO menyarankan profilaksis mekanik, misalnya dengan *compression stocking*.⁵⁷

7. Plasma Konvalesen

Plasma dari pasien yang telah sembuh COVID-19 diduga memiliki efek terapeutik karena memiliki antibodi terhadap SARS-CoV-2. Shen C, dkk. melaporkan lima serial kasus pasien COVID-19 kritis yang mendapatkan terapi plasma ini. Seluruh pasien mengalami perbaikan klinis, tiga diantaranya telah dipulangkan.¹¹⁷ Walaupun studi masih skala kecil dan tanpa kontrol, plasma konvalesen telah disetujui FDA untuk terapi COVID-19 yang kritis. Donor plasma harus sudah bebas gejala selama 14 hari, negatif pada tes deteksi SARS-CoV-2, dan tidak ada kontraindikasi donor darah.¹¹⁸

8. Imunoterapi

Wang C, dkk¹¹⁹ melakukan identifikasi antibodi yang berpotensi sebagai vaksin dan antibodi monoklonal. Mereka menggunakan ELISA untuk menemukan antibodi yang sesuai, sampel berasal dari tikus percobaan. Hasil akhir menemukan bahwa antibodi 47D11 memiliki potensi untuk menetralkan SARS-CoV-2 dengan berikatan pada protein S. Penelitian selanjutnya diperlukan untuk mempelajari perannya dalam COVID-19.¹¹⁹

C. Manajemen Pasien COVID-19 yang Kritis

Median waktu onset gejala sampai masuk *intensive care unit* (ICU) adalah 9 – 10 hari dengan penyebab utama ARDS. Faktor risiko meliputi usia di atas 60 tahun, memiliki komorbid, umumnya hipertensi, penyakit jantung dan diabetes melitus, dan neonatus. Umumnya anak memiliki spektrum penyakit ringan. Tatalaksana pasien kritis COVID-19 memiliki prinsip penanganan yang sama dengan ARDS pada umumnya. Pedoman penanganan meliputi:^{57, 113,}

120

- Terapi cairan konservatif;
- Resusitasi cairan dengan kristaloid;
- Norepinefrin sebagai lini pertama agen vasoaktif pada COVID-19 dengan syok;
- Antibiotik spektrum luas sedini mungkin pada dugaan koinfeksi bakteri sampai ditemukan bakteri spesifik;

- Pilihan utama obat demam adalah acetaminofen;
- Penggunaan imunoglobulin intravena (IVIg) dan plasma konvalesen COVID-19 telah dilaporkan, tetapi belum direkomendasikan rutin;
- Mobilisasi pasien setiap 2 jam untuk mencegah ulkus dekubitus;
- Berikan nutrisi enteral dalam 24-48 jam pertama.

Pada kondisi pelayanan tidak memadai untuk ventilasi invasif, dapat dipertimbangkan pemberian oksigen nasal dengan aliran tinggi atau ventilasi noninvasif dengan tetap mengutamakan kewaspadaan karena risiko dispersi dari aerosol virus lebih tinggi.¹²⁰

D. Ventilasi Mekanik pada COVID-19

Saat melakukan ventilasi mekanik invasif, operator wajib waspada, mengenakan alat pelindung diri lengkap, dan memakai masker N95 ketika prosedur intubasi. Upayakan *rapid sequence intubation* (RSI). Strategi ventilasi yang direkomendasikan *Society of Critical Care Medicine* pada *Surviving Sepsis Campaign*.¹¹³

- Pertahankan volume tidal rendah (4-8 mL/kg berat badan prediksi);
- Target *plateau pressure* (Pplat) < 30 cm H₂O;
- PEEP lebih tinggi pada pasien ARDS berat, waspada barotrauma;
- Ventilasi posisi pronasi selama 12-16 jam (dikerjakan tenaga ahli);
- Agen paralitik dapat diberikan pada ARDS sedang/berat untuk proteksi ventilasi paru. Hindari infus kontinu agen paralitik. Bolus intermiten lebih dipilih;
- Untuk hipoksemia refrakter, dipertimbangkan *venovenous extracorporeal membrane oxygenation* (VV ECMO).

Ventilasi mekanik noninvasif dapat dipertimbangkan jika didukung dengan sistem fasilitas kesehatan yang dapat memastikan tidak terjadi penyebaran secara luas dari udara ekshalasi pasien. Teknik ini dapat digunakan pada pasien derajat tidak berat dan patut dipertimbangkan mengganti ke ventilasi mekanik noninvasif jika tidak terdapat perbaikan.⁸⁸

E. Perawatan di Rumah (Home Care)

Pasien dengan infeksi ringan boleh tidak dirawat di rumah sakit, tetapi pasien harus diajarkan langkah pencegahan transmisi virus. Isolasi di rumah dapat dikerjakan sampai pasien mendapatkan hasil tes virologi negatif dua kali berturut-turut dengan interval pengambilan sampel minimal 24 jam. Bila tidak memungkinkan, maka pasien diisolasi hingga dua minggu setelah gejala hilang.¹²¹

Beberapa pertimbangan indikasi rawat di rumah antara lain: pasien dapat dimonitor atau ada keluarga yang dapat merawat; tidak ada komorbid seperti jantung, paru, ginjal, atau gangguan sistem imun; tidak ada faktor yang meningkatkan risiko mengalami komplikasi; atau fasilitas rawat inap tidak tersedia atau tidak adekuat.¹²¹

Selama di rumah, pasien harus ditempatkan di ruangan yang memiliki jendela yang dapat dibuka dan terpisah dengan ruangan lainnya. Anggota keluarga disarankan tinggal di ruangan yang berbeda. Bila tidak memungkinkan, jaga jarak setidaknya satu meter. Penjaga rawat (*caregiver*) sebaiknya satu orang saja dan harus dalam keadaan sehat. Pasien tidak boleh dijenguk selama perawatan rumah.¹²¹

Pasien sebaiknya memakai masker bedah dan diganti setiap hari, menerapkan etika batuk, melakukan cuci tangan dengan langkah yang benar, dan menggunakan tisu sekali pakai saat batuk/bersin. Penjaga rawat menggunakan masker bedah bila berada dalam satu ruangan dengan pasien dan menggunakan sarung tangan medis bila harus berkontak dengan sekret, urin, dan feses pasien. Pasien harus disediakan alat makan tersendiri yang setiap pakai dicuci dengan sabun dan air mengalir. Lingkungan pasien seperti kamar dan kamar mandi dapat dibersihkan dengan sabun dan detergen biasa, kemudian dilakukan desinfeksi dengan sodium hipoklorit 0,1%.¹²¹

F. Kriteria Pulang dari Rumah Sakit

WHO merekomendasikan pasien dapat dipulangkan ketika klinis sudah membaik dan terdapat hasil tes virologi yang negatif dua kali berturut-turut. Kedua tes ini minimal dengan interval 24 jam.⁵⁷

PENCEGAHAN

COVID-19 merupakan penyakit yang baru ditemukan oleh karena itu pengetahuan terkait pencegahannya masih terbatas. Kunci pencegahan meliputi pemutusan rantai penularan dengan isolasi, deteksi dini, dan melakukan proteksi dasar.^{79, 122}

Vaksin

Salah satu upaya yang sedang dikembangkan adalah pembuatan vaksin guna membuat imunitas dan mencegah transmisi.¹²³ Saat ini, sedang berlangsung 2 uji klinis fase I vaksin COVID-19. Studi pertama dari *National Institute of Health* (NIH) menggunakan mRNA-1273 dengan dosis 25, 100, dan 250 µg.¹²⁴ Studi kedua berasal dari China menggunakan *adenovirus type 5 vector* dengan dosis ringan, sedang dan tinggi.¹²⁵

Deteksi dini dan Isolasi

Seluruh individu yang memenuhi kriteria suspek atau pernah berkontak dengan pasien yang positif COVID-19 harus segera berobat ke fasilitas kesehatan.⁸⁶ WHO juga sudah membuat instrumen penilaian risiko bagi petugas kesehatan yang menangani pasien COVID-19 sebagai panduan rekomendasi tindakan lanjutan. Bagi kelompok risiko tinggi, direkomendasikan pemberhentian seluruh aktivitas yang berhubungan dengan pasien selama 14 hari, pemeriksaan infeksi SARS-CoV-2 dan isolasi. Pada kelompok risiko rendah, diimbau melaksanakan pemantauan mandiri setiap harinya terhadap suhu dan gejala pernapasan selama 14 hari dan mencari bantuan jika keluhan memberat.¹²⁶ Pada tingkat masyarakat, usaha mitigasi meliputi pembatasan berpergian dan kumpul massa pada acara besar (*social distancing*).¹²⁷

Higiene, Cuci Tangan, dan Disinfeksi

Rekomendasi WHO dalam menghadapi wabah COVID-19 adalah melakukan proteksi dasar, yang terdiri dari cuci tangan secara rutin dengan alkohol atau sabun dan air, menjaga jarak dengan seseorang yang memiliki gejala batuk atau bersin, melakukan etika batuk atau bersin, dan berobat ketika memiliki keluhan yang sesuai kategori suspek. Rekomendasi jarak yang harus dijaga adalah satu meter.¹²² Pasien rawat inap dengan kecurigaan COVID-19 juga harus diberi jarak minimal satu meter dari pasien lainnya, diberikan masker bedah, diajarkan etika batuk/bersin, dan diajarkan cuci tangan.⁵⁷

Perilaku cuci tangan harus diterapkan oleh seluruh petugas kesehatan pada lima waktu, yaitu sebelum menyentuh pasien, sebelum melakukan prosedur, setelah terpajan cairan tubuh, setelah menyentuh pasien dan setelah menyentuh lingkungan pasien. Air sering disebut sebagai pelarut universal, namun mencuci tangan dengan air saja tidak cukup untuk menghilangkan *coronavirus* karena virus tersebut merupakan virus RNA dengan selubung *lipid bilayer*.¹⁴

Sabun mampu mengangkat dan mengurai senyawa hidrofobik seperti lemak atau minyak.¹⁴ Selain menggunakan air dan sabun, etanol 62-71% dapat mengurangi infektivitas virus.²⁹ Oleh karena itu, membersihkan tangan dapat dilakukan dengan *hand rub* berbasis alkohol atau sabun dan air. Berbasis alkohol lebih dipilih ketika secara kasat mata tangan tidak kotor sedangkan sabun dipilih ketika tangan tampak kotor.¹²⁶

Hindari menyentuh wajah terutama bagian wajah, hidung atau mulut dengan permukaan tangan. Ketika tangan terkontaminasi dengan virus, menyentuh wajah dapat menjadi portal masuk. Terakhir, pastikan

menggunakan tisu satu kali pakai ketika bersin atau batuk untuk menghindari penyebaran droplet.¹²²

Alat Pelindung Diri

SARS-CoV-2 menular terutama melalui droplet. Alat pelindung diri (APD) merupakan salah satu metode efektif pencegahan penularan selama penggunaannya rasional. Komponen APD terdiri atas sarung tangan, masker wajah, kacamat pelindung atau face shield, dan gaun nonsteril lengan panjang. Alat pelindung diri akan efektif jika didukung dengan kontrol administratif dan kontrol lingkungan dan teknik.¹²⁸

Penggunaan APD secara rasional dinilai berdasarkan risiko pajanan dan dinamika transmisi dari patogen. Pada kondisi berinteraksi dengan pasien tanpa gejala pernapasan, tidak diperlukan APD. Jika pasien memiliki gejala pernapasan, jaga jarak minimal satu meter dan pasien dipakaikan masker. Tenaga medis disarankan menggunakan APD lengkap.¹²⁶ Alat seperti stetoskop, thermometer, dan spigmomanometer sebaiknya disediakan khusus untuk satu pasien. Bila akan digunakan untuk pasien lain, bersihkan dan desinfeksi dengan alcohol 70%.¹²⁶

World Health Organization tidak merekomendasikan penggunaan APD pada masyarakat umum yang tidak ada gejala demam, batuk, atau sesak.¹²⁹

Penggunaan Masker N95 dibandingkan Surgical Mask

Berdasarkan rekomendasi CDC, petugas kesehatan yang merawat pasien yang terkonfirmasi atau diduga COVID-19 dapat menggunakan masker N95 standar.¹³⁰ Masker N95 juga digunakan ketika melakukan prosedur yang dapat menghasilkan aerosol, misalnya intubasi, ventilasi, resusitasi jantung-paru, nebulisasi, dan bronkoskopi.¹²⁹

Masker N95 dapat menyaring 95% partikel ukuran 300 nm meskipun penyaringan ini masih lebih besar dibandingkan ukuran SARS-CoV-2 (120-160 nm).¹³¹ Studi retrospektif di China menemukan tidak ada dari 278 staf divisi infeksi, ICU, dan respirologi yang tertular infeksi SARS-CoV-2 (rutin memakai N95 dan cuci tangan). Sementara itu, terdapat 10 dari 213 staf di departemen bedah yang tertular SARS-CoV-2 karena di awal wabah dianggap berisiko rendah dan tidak memakai masker apapun dalam melakukan pelayanan.¹³⁰

Saat ini, tidak ada penelitian yang spesifik meneliti efikasi masker N95 dibandingkan masker bedah untuk perlindungan dari infeksi SARS-CoV-2. Meta-analisis oleh Offeddu, dkk.¹³² pada melaporkan bahwa masker N95 memberikan proteksi lebih baik terhadap penyakit

respirasi klinis dan infeksi bakteri tetapi tidak ada perbedaan bermakna pada infeksi virus atau *influenza-like illness*. Radonovich, dkk.¹³³ tidak menemukan adanya perbedaan bermakna kejadian influenza antara kelompok yang menggunakan masker N95 dan masker bedah. Meta-analisis Long Y, dkk.¹³⁴ juga mendapatkan hal yang serupa.

Profilaksis Pascapajanan

Arbidol dapat menjadi pilihan profilaksis SARS-CoV-2 berdasarkan studi kasus kontrol Zhang J, dkk.¹³⁵ Arbidol protektif di lingkungan keluarga dan petugas kesehatan. Hasil studi menunjukkan dari 45 orang yang terpajan SARS-CoV-2 dan mengonsumsi arbidol sebagai profilaksis, hanya ada satu kejadian infeksi. Temuan yang serupa juga didapatkan pada kelompok petugas kesehatan. Dosis arbidol sebagai profilaksis adalah 200 mg sebanyak tiga kali sehari selama 5-10 hari. Namun, studi ini belum di *peer-review* dan masih perlu direplikasi dalam skala yang lebih besar sebelum dijadikan rekomendasi rutin.¹³⁵

India merekomendasikan pemberian HCQ sebagai profilaksis pada petugas kesehatan dan anggota keluarga berusia > 15 tahun yang kontak dengan penderita COVID-19. Namun, belum terdapat bukti efektivitas HCQ untuk pencegahan. Rincian rekomendasi sebagai berikut:¹³⁶

- Petugas kesehatan asimtomatis yang merawat suspek atau konfirmasi COVID-19 diberi HCQ 2 x 400 mg pada hari pertama, diikuti 1 x 400 mg sampai dengan hari ketujuh.
- Anggota keluarga asimtomatis yang kontak dengan penderita COVID-19 diberi HCQ 2 x 400 mg dilanjutkan 1 x 400 mg sampai dengan hari ke-21.

Penanganan Jenazah

Penanganan jenazah dengan COVID-19 harus mematuhi prosedur penggunaan APD baik ketika pemeriksaan luar atau autopsi. Seluruh prosedur autopsi yang memiliki potensi membentuk aerosol harus dihindari. Misalnya, penggunaan mesin gergaji jika terpaksa harus dikerjakan, tambahkan vakum untuk menyimpan aerosol. Belum terdapat data terkait waktu bertahan SARS-CoV-2 pada tubuh jenazah.¹³⁷

Mempersiapkan Daya Tahan Tubuh

Terdapat beragam upaya dari berbagai literatur yang dapat memperbaiki daya tahan tubuh terhadap infeksi saluran napas. Beberapa di antaranya adalah berhenti merokok dan konsumsi alkohol, memperbaiki kualitas tidur, serta konsumsi suplemen.

Berhenti merokok dapat menurunkan risiko infeksi

saluran napas atas dan bawah. Merokok menurunkan fungsi proteksi epitel saluran napas, makrofag alveolus, sel dendritik, sel NK, dan sistem imun adaptif. Merokok juga dapat meningkatkan virulensi mikroba dan resistensi antibiotika.¹³⁸

Suatu meta-analisis dan telaah sistematis menunjukkan bahwa konsumsi alkohol berhubungan dengan peningkatan risiko pneumonia komunitas.¹³⁹ ARDS juga berhubungan dengan konsumsi alkohol yang berat. Konsumsi alkohol dapat menurunkan fungsi neutrofil, limfosit, silia saluran napas, dan makrofag alveolus.¹⁴⁰

Kurang tidur juga dapat berdampak terhadap imunitas. Gangguan tidur berhubungan dengan peningkatan kerentanan terhadap infeksi yang ditandai dengan gangguan proliferasi mitogenik limfosit, penurunan ekspresi HLA-DR, upregulasi CD14+, dan variasi sel limfosit T CD4+ dan CD8+.¹⁴¹

Salah satu suplemen yang didapatkan bermanfaat yaitu vitamin D. Suatu meta-analisis dan telaah sistematis menunjukkan bahwa suplementasi vitamin D dapat secara aman memproteksi terhadap infeksi saluran napas akut. Efek proteksi tersebut lebih besar pada orang dengan kadar 25-OH vitamin D kurang dari 25 nmol/L dan yang mengonsumsi harian atau mingguan tanpa dosis bolus.¹⁴²

Suplementasi probiotik juga dapat memengaruhi respons imun. Suatu *review* Cochrane mendapatkan pemberian probiotik lebih baik dari plasebo dalam menurunkan episode infeksi saluran napas atas akut, durasi episode infeksi, penggunaan antibiotika dan absensi sekolah. Namun kualitas bukti masih rendah. Terdapat penelitian yang memiliki heterogenitas besar, besar sampel kecil dan kualitas metode kurang baik.¹⁴³

Defisiensi seng juga berhubungan dengan penurunan respons imun. Suatu meta-analisis tentang suplementasi seng pada anak menunjukkan bahwa suplementasi rutin seng dapat menurunkan kejadian infeksi saluran napas bawah akut.¹⁴⁴

KOMPLIKASI

Komplikasi utama pada pasien COVID-19 adalah ARDS, tetapi Yang, dkk.¹⁴⁵ menunjukkan data dari 52 pasien kritis bahwa komplikasi tidak terbatas ARDS, melainkan juga komplikasi lain seperti gangguan ginjal akut (29%), jejas kardiak (23%), disfungsi hati (29%), dan pneumotoraks (2%). Komplikasi lain yang telah dilaporkan adalah syok sepsis, koagulasi intravaskular diseminata (KID), rabdomiolisis, hingga pneumomediastinum.^{3, 49, 146}

Pankreas

Liu, dkk.¹⁴⁷ menunjukkan bahwa ekspresi ACE2

di pankreas tinggi dan lebih dominan di sel eksokrin dibandingkan endokrin. Hal ini juga diperkuat data kejadian pankreatitis yang telah dibuktikan secara laboratorium dan radiologis. Bila ini memang berhubungan, maka perlu perhatian khusus agar tidak berujung pada pankreatitis kronis yang dapat memicu inflamasi sistemik dan kejadian ARDS yang lebih berat. Namun, peneliti belum dapat membuktikan secara langsung apakah SARS-CoV-2 penyebab kerusakan pankreas karena belum ada studi yang menemukan asam nukleat virus di pankreas.¹⁴⁷

Miokarditis

Miokarditis fulminan telah dilaporkan sebagai komplikasi COVID-19. Temuan terkait ini adalah peningkatan troponin jantung, myoglobin, dan *n-terminal brain natriuretic peptide*. Pada pemeriksaan lain, dapat ditemukan hipertrofi ventrikel kiri, penurunan fraksi ejeksi, dan hipertensi pulmonal.¹⁴⁸ Miokarditis diduga terkait melalui mekanisme badai sitokin atau ekspresi ACE2 di miokardium.¹⁴⁹

Kerusakan Hati

Peningkatan transaminase dan bilirubin sering ditemukan, tetapi kerusakan liver signifikan jarang ditemukan dan pada hasil observasi jarang yang berkembang menjadi hal yang serius. Keadaan ini lebih sering ditemukan pada kasus COVID-19 berat. Elevasi ini umumnya maksimal berkisar 1,5 - 2 kali lipat dari nilai normal. Terdapat beberapa faktor penyebab abnormalitas ini, antara lain kerusakan langsung akibat virus SARS-CoV-2, penggunaan obat hepatotoksik, ventilasi mekanik yang menyebabkan kongesti hati akibat peningkatan tekanan pada paru.^{46, 48}

PROGNOSIS

Prognosis COVID-19 dipengaruhi banyak faktor. Studi Yang X, dkk.¹⁴⁵ melaporkan tingkat mortalitas pasien COVID-19 berat mencapai 38% dengan median lama perawatan ICU hingga meninggal sebanyak 7 hari. Peningkatan kasus yang cepat dapat membuat rumah sakit kewalahan dengan beban pasien yang tinggi. Hal ini meningkatkan laju mortalitas di fasilitas tersebut.¹⁵⁰ Laporan lain menyatakan perbaikan eosinofil pada pasien yang awalnya eosinofil rendah diduga dapat menjadi prediktor kesembuhan.¹⁵¹

Tabel 7. Prediktor COVID-19 derajat berat dan admisi ICU berdasarkan meta-analisis dari 7 studi

Studi	Jenis	Prediktor	Odds ratio (IK 95%)
COVID-19 derajat berat			
Jain V, dkk. ¹⁵²	Meta-analisis 7 studi	PPOK	6.42 (2.44-16.9)
		Diabetes mellitus	3.12 (1.00-9.75)
		Penyakit kardiovaskular	2.70 (1.52-2.77)
		Hipertensi	1.97 (1.40-2.77)
Shi Y, dkk. ¹⁵³	Studi retrospektif 487 subjek	Usia ≥ 50 tahun	Tidak disajikan
		Laki-laki	
		Hipertensi	
Lippi G, dkk. ¹⁵⁴	Meta-analisis 9 studi	Trombositopenia	5.13 (1.81-14.5)
Lippi G, dkk. ¹⁵⁵	Meta-analisis 4 studi	Peningkatan prokalsitonin	4.76 (2.74-8.29)
Lippi G, dkk. ¹⁵⁶	Meta-analisis 4 studi	Peningkatan troponin I jantung	Tidak disajikan
Admisi ICU			
Jain V, dkk. ¹⁵²	Meta-analisis 7 studi	PPOK	17.8 (6.56-48.2)
		Diabetes mellitus	2.72 (0.70-10.6)
		Penyakit kardiovaskular	4.44 (2.64-7.47)
		Hipertensi	3.65 (2.22-5.99)
Mortalitas			
Zhou F, dkk. ⁶⁴	Kohort retrospektif 191 subjek	Usia tua	1,10 (1,03-1,17)
		Skor SOFA lebih tinggi	5,65 (2,61-12,23)
		D-dimer > 1 µg/mL	18,42 (2,64-128,5)
Yang X, dkk. ¹⁴⁵	Kohort retrospektif 52 subjek dengan COVID-19 kritis	Komorbiditas	Tidak disajikan
		ARDS	
		Usia >65 tahun	
Lippi G, dkk. ¹⁵⁴	Meta-analisis 9 studi	Trombositopenia	Tidak disajikan

Reinfeksi pasien yang sudah sembuh masih kontroversial. Studi pada hewan menyatakan kera yang sembuh tidak dapat terkena COVID-19, tetapi telah ada laporan yang menemukan pasien kembali positif rRT-PCR dalam 5-13 hari setelah negatif dua kali berturut-turut dan dipulangkan dari rumah sakit. Hal ini kemungkinan karena reinfeksi atau hasil negatif palsu pada rRT-PCR saat dipulangkan.^{34, 157} Peneliti lain juga melaporkan deteksi SARS-CoV-2 di feses pada pasien yang sudah negatif berdasarkan swab orofaring.¹⁵⁸

SIMPULAN

COVID-19 adalah penyakit baru yang telah menjadi pandemi. Penyakit ini harus diwaspadai karena penularan yang relatif cepat, memiliki tingkat mortalitas yang tidak dapat diabaikan, dan belum adanya terapi definitif. Masih banyak *knowledge gap* dalam bidang ini sehingga diperlukan studi-studi lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020; published online March 3. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
- Ren L-L, Wang Y-M, Wu Z-Q, Xiang Z-C, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J*. 2020; published online February 11. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000722.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2020 March 29]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it).
- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 70 [Internet]. WHO; 2020 [updated 2020 March 30; cited 2020 March 31]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200330-sitrep-70-covid-19.pdf?sfvrsn=7e0fe3f8_2
- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [updated 2020 March 11]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; published online February 24. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
- World Health Organization. Situation Report – 10 [Internet]. 2020 [updated 2020 January 30; cited 2020 March 15]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-nCoV.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2.
- World Health Organization. Situation Report – 42 [Internet]. 2020 [updated 2020 March 02; cited 2020 March 15]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200302-sitrep-42-covid-19.pdf?sfvrsn=224c1add_2.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Info Infeksi Emerging Kementerian Kesehatan RI [Internet]. 2020 [updated 2020 March 30; cited 2020 March 31]. Available from: <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/>.
- World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 54 [Internet]. WHO; 2020 [updated 2020 March 15; cited 2020 March 30]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200314-sitrep-54-covid-19.pdf?sfvrsn=dc46351_2.
- Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19 aggiornamento nazionale 19 marzo 2020 – ore 16:00. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2020.
- Korea Centers for Disease Control and Prevention. Updates on COVID-19 in Republic of Korea, 18 March 2020 [Internet]. 2020

- [updated 2020 March 18; cited 2020 March 21]. Available from: https://www.cdc.go.kr/board/board.s?mid=a3040200000&bid=0030&act=view&list_no=366586&tag=&nPage=1.
14. Riedel S, Morse S, Mietzner T, Miller S, Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology. 28th ed. New York: McGraw-Hill Education/Medical; 2019. p.617-22.
 15. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
 16. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020; published online March 2. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z
 17. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
 18. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Curr Biol*. 2020; published online March 13. DOI: 10.1016/j.cub.2020.03.022
 19. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):221-36.
 20. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020; published online March 3. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9
 21. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Geneva: World Health Organization; 2020.
 22. Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *J Med Virol*. 2020; published online March 6. DOI: 10.1002/jmv.25749
 23. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020; published online March 17. DOI: 10.1056/NEJMc2004973
 24. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 2020;27(2).
 25. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020; published online February 21. DOI: 10.1001/jama.2020.2565
 26. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*. 2020;395(10226):809-15.
 27. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020; published online March 3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055
 28. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*. 2020; published online March 4. DOI: 10.1001/jama.2020.3227
 29. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020;104(3):246-51.
 30. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020; published online March 5. DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.001
 31. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(8):523-34.
 32. Simmons G, Reeves JD, Rennekamp AJ, Amberg SM, Piefer AJ, Bates P. Characterization of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) spike glycoprotein-mediated viral entry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(12):4240-5.
 33. Wang H, Yang P, Liu K, Guo F, Zhang Y, Zhang G, et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res*. 2008;18(2):290-301.
 34. Bao L, Deng W, Gao H, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. *bioRxiv*. 2020; published online March 14. DOI: 10.1101/2020.03.13.990226.
 35. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92(4):424-32.
 36. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; published online March 12. DOI: 10.1093/cid/ciaa248.
 37. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med*. 2020; published online March 16. DOI: 10.1038/s41591-020-0819-2.
 38. Fan YY, Huang ZT, Li L, Wu MH, Yu T, Kou P, et al. Characterization of SARS-CoV-specific memory T cells from recovered individuals 4 years after infection. *Arch Virol*. 2009;154(7):1093-9.
 39. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020; published online February 18. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
 40. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, Memish ZA, Maeurer M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *Lancet*. 2020;395(10224):e35-e6.
 41. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020; published online March 11. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30117-X
 42. Fang L, Karakioulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020; published online March 11. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
 43. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med*. 2020; published online March 18. DOI: 10.1093/jtm/taaa041
 44. European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACEInhibitors and Angiotensin Receptor Blockers [Internet]. 2020 [updated 2020 March 13; cited 2020 March 22]. Available from: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
 45. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335-7.
 46. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; published online March 4. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
 47. Xia Y, Jin R, Zhao J, Li W, Shen H. Risk of COVID-19 for cancer patients. *Lancet Oncol*. 2020; published online March 3. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30150-9.
 48. Bangash MN, Patel J, Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; published online March 20. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4.
 49. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New Engl J Med*. 2020; published online February 28. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
 50. Soriano V, Barreiro P. Impact of New Coronavirus Epidemics on HIV-Infected Patients. *AIDS Rev*. 2020;22(1):57-8.
 51. Conforti C, Giuffrida R, Dianzani C, Di Meo N, Zalaudek I. COVID-19 and psoriasis: Is it time to limit treatment with immunosuppressants? A call for action. *Dermatol Ther*. 2020:e13298.
 52. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020; published online March 12. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
 53. Prevention CfDCa. Interim US Guidance for Risk Assessment and Public Health Management of Persons with Potential Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Exposures: Geographic

- Risk and Contacts of Laboratory-confirmed Cases [Internet]. 2020 [updated 2020 March 7; cited 2020 March 20]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/php/risk-assessment.html>.
54. International Council of Nurses. High proportion of healthcare workers with COVID-19 in Italy is a stark warning to the world: protecting nurses and their colleagues must be the number one priority. Geneva: International Council of Nurses; 2020.
 55. Wang J, Zhou M, Liu F. Exploring the reasons for healthcare workers infected with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. *J Hosp Infect*. 2020; published online March 5. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.03.002.
 56. Kam KQ, Yung CF, Cui L, Lin Tzer Pin R, Mak TM, Maiwald M, et al. A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load. *Clin Infect Dis*. 2020; published online February 28. DOI: 10.1093/cid/ciaa201.
 57. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Geneva: World Health Organization; 2020.
 58. Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect*. 2020; published online March 19. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.004.
 59. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020; published online March 3. DOI: 10.1001/jama.2020.3204.
 60. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; published online February 7. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
 61. Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020; published online March 16. DOI: 10.1093/cid/ciaa270.
 62. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020;368:m606.
 63. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020; published online March 19. DOI: 10.1001/jama.2020.4326.
 64. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; published online March 20. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30084-4.
 65. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020; published online March 28. DOI: 10.1101/2020.03.05.20030502.
 66. Woelfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Mueller MA, et al. Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster. *medRxiv*. 2020; published online March 8. DOI: 10.1101/2020.03.05.20030502.
 67. Yan G, Lee CK, Lam LTM, Yan B, Chua YX, Lim AYN, et al. Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore. *Lancet Infect Dis*. 2020; published online March 4. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30158-4.
 68. Poggiali E, Dacrema A, Bastoni D, Tinelli V, Demichele E, Mateo Ramos P, et al. Can Lung US Help Critical Care Clinicians in the Early Diagnosis of Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia? *Radiology*. 2020; published online March 13. DOI: 10.1148/radiol.202000847.
 69. Qin C, Liu F, Yen TC, Lan X. ¹⁸F-FDG PET/CT findings of COVID-19: a series of four highly suspected cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; published online February 22. DOI: 10.1007/s00259-020-04734-w.
 70. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2020:1-7.
 71. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020; published online February 24. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
 72. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *J Med Virol*. 2020; published online February 27. DOI: 10.1002/jmv.25727.
 73. Pan Y, Li X, Yang G, Fan J, Tang Y, Zhao J, et al. Serological immunochromatographic approach in diagnosis with SARS-CoV-2 infected COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020; published online March 17. DOI: 10.1101/2020.03.13.20035428.
 74. Xiang J, Yan M, Li H, Liu T, Lin C, Huang S, et al. Evaluation of Enzyme-Linked Immunoassay and Colloidal Gold-Immunochromatographic Assay Kit for Detection of Novel Coronavirus (SARS-Cov-2) Causing an Outbreak of Pneumonia (COVID-19). *medRxiv*. 2020; published online March 1. DOI: 10.1101/2020.02.27.20028787.
 75. Xia N, Wang G, Gong W. Serological Test is an Efficient Supplement of RNA Detection for Confirmation of SARS-CoV-2 Infection. *Preprints*. 2020; published online March 11. DOI: 10.20944/preprints202003.0184.v1.
 76. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Geneva: World Health Organization; 2020.
 77. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. 2020.
 78. Administration FAD. Xpert® Xpress SARS-CoV-2. Maryland: Food And Drug Administration; 2020.
 79. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit. Pedoman Kesiapsiagaan Menghadapi Coronavirus Disease (COVID-19) Maret 2020. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2020.
 80. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177-9.
 81. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 2020; published online February 24. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4.
 82. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020; published online March 11. DOI: 10.1001/jama.2020.3786.
 83. Han H, Luo Q, Mo F, Long L, Zheng W. SARS-CoV-2 RNA more readily detected in induced sputum than in throat swabs of convalescent COVID-19 patients. *Lancet Infect Dis*. 2020; published online March 12. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30174-2.
 84. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;49(1):0.
 85. To KK, Tsang OT, Chik-Yan Yip C, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis*. 2020; published online February 12. DOI: 10.1093/cid/ciaa149.
 86. World Health Organization. Global surveillance for COVID-19 disease caused by human infection with the 2019 novel coronavirus. Geneva: World Health Organization; 2020.
 87. Song CY, Xu J, He JQ, Lu YQ. COVID-19 early warning score: a multi-parameter screening tool to identify highly suspected patients. *medRxiv preprint*. Published online Mar 8. doi: 10.1101/2020.03.05.20031906.
 88. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
 89. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58-60.
 90. Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali. Vademecum per la cura delle persone con malattia da COVI-19 Edizione 2.0, 13 marzo 2020. Lombardia: Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali; 2020.
 91. Kupferschmidt K, Cohen J. WHO launches global megatril of the four most promising coronavirus treatments [Internet]. 2020 [updated March 22 2020; cited 2020 March 26]. Available from: <https://www.sciencemag.org/news/2020/03/who-launches-global-megatril-four-most-promising-coronavirus-treatments#>.
 92. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial

- virological and clinical findings. *Thorax*. 2004;59(3):252-6.
93. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; published online March 18. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
94. Baden LR, Rubin EJ. Covid-19 - The Search for Effective Therapy. *N Engl J Med*. 2020; published online March 18. DOI: 10.1056/NEJMe2005477.
95. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269-71.
96. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020; published online March 9. DOI: 10.1093/cid/ciaa237.
97. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J of Antimicrob Agents*. 2020; published online March 20. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
98. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering*. 2020; published online March 18. DOI: 10.1016/j.eng.2020.03.007.
99. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol*. 2020; published online February 27. DOI: 10.1002/jmv.25729.
100. Tan EL, Ooi EE, Lin CY, Tan HC, Ling AE, Lim B, et al. Inhibition of SARS coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs. *Emerg Infect Dis*. 2004;10(4):581-6.
101. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343.
102. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. *chinaXiv*. 2020; published online March 5. DOI: 10.12074/202003.00026.
103. Bian H, Zheng Z-H, Wei D, Zhang Z, Kang W-Z, Hao C-Q, et al. Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: an open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial. *medRxiv*. 2020; published online March 24. DOI: 10.1101/2020.03.21.20040691.
104. Padmanabhan S. Potential dual therapeutic approach against SARS-CoV-2/COVID-19 with Nitazoxanide and Hydroxychloroquine. *Preprint*. 2020; published online March 15. DOI: 10.13140/RG.2.2.28124.74882.
105. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci*. 2020; published online February 28. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117477.
106. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020; published online March 21. DOI: 10.1093/ofid/ofaa102.
107. Liverpool Drug Interaction Group. Interactions with Experimental COVID-19 Therapies. Liverpool: University of Liverpool; 2020.
108. Drugs.com. Oseltamivir Drug Interactions [Internet]. 2020 [updated 2019 April 15; cited 2020 March 30]. Available from: <https://www.drugs.com/oseltamivir.html>.
109. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020;395(10225):683-4.
110. Chen RC, Tang XP, Tan SY, Liang BL, Wan ZY, Fang JQ, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucocorticoids: the Guangzhou experience. *Chest*. 2006;129(6):1441-52.
111. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-5.
112. Impact of Corticosteroid Treatment in Patients with Coronavirus Disease 2019 *Med J Aus*. 2020; published online March 9. Available from: <https://www.mja.com.au/journal/2020/impact-corticosteroid-treatment-patients-coronavirus-disease-2019>
113. Society of Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Critical Care Medicine*. 2020; published online March 20. Available from: <https://www.sccm.org/SurvivingSepsisCampaign/Guidelines/COVID-19>
114. Kashiouris MG, L'Heureux M, Cable CA, Fisher BJ, Leichtle SW, Fowler AA. The Emerging Role of Vitamin C as a Treatment for Sepsis. *Nutrients*. 2020;12(2).
115. Fowler AA, 3rd, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(13):1261-70
116. U.S. National Library of Medicine. Vitamin C Infusion for the Treatment of Severe 2019-nCoV Infected Pneumonia [Internet]. 2020 [updated 2020 March 10; cited 2020 March 24]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04264533>.
117. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020; published online March 27. DOI: 10.1001/jama.2020.4783
118. Tanne J. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients [Internet]. *BMJ*; 2020 [updated 2020 March 26; cited 2020 March 30]. Available from: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1256>.
119. Wang C, Li W, Drabek D, Okba NMA, van Haperen R, Osterhaus ADME, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv*. 2020; published online March 12. DOI: 10.1101/2020.03.11.987958.
120. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA*. 2020; published online March 11. DOI: 10.1001/jama.2020.3633.
121. World Health Organization. Home care for patients with COVID-19 presenting with mild symptoms and management of their contacts. Geneva: World Health Organization; 2020.
122. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public [Internet]. 2020 [cited 2020 March 15]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>.
123. Shang W, Yang Y, Rao Y, Rao X. The outbreak of SARS-CoV-2 pneumonia calls for viral vaccines. *NPJ Vaccines*. 2020;5:18.
124. U.S. National Library of Medicine. Safety and Immunogenicity Study of 2019-nCoV Vaccine (mRNA-1273) to Prevent SARS-CoV-2 Infection [Internet]. 2020 [updated 2020 March 20; cited 2020 March 24]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461>.
125. U.S. National Library of Medicine. A Phase I Clinical Trial in 18-60 Adults (APICTh) [Internet]. 2020 [updated 2020 March 24; cited 2020 March 24]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04313127>.
126. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Geneva: World Health Organization; 2020.
127. World Health Organization. Critical preparedness, readiness and response actions for COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2020.
128. World Health Organization. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19). Geneva: World Health Organization; 2020.
129. World Health Organization. Advice on the use of masks in the community, during home care, and in health care settings in the context of COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2020.
130. Wang X, Pan Z, Cheng Z. Association between 2019-nCoV transmission and N95 respirator use. *J Hosp Infect*. 2020; published online March 3. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.02.021.
131. Centers for Disease Control and Prevention. Frequently Asked Questions about Personal Protective Equipment [Internet]. 2020 [updated 2020 March 14; cited 2020 March 24]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/respirator-use-faq.html>.
132. Offeddu V, Yung CF, Low MSF, Tam CC. Effectiveness of Masks and Respirators Against Respiratory Infections in Healthcare Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2017;65(11):1934-42.
133. Radonovich LJ, Jr., Simberkoff MS, Bessesen MT, Brown AC,

- Cummings DAT, Gaydos CA, et al. N95 Respirators vs Medical Masks for Preventing Influenza Among Health Care Personnel: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(9):824-33.
134. Long Y, Hu T, Liu L, Chen R, Guo Q, Yang L, et al. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2020; published online March 13. DOI: 10.1111/jebm.12381.
 135. Zhang J, Wang W, Peng W, Zhang Y, Wang Y, Wan Y, et al. Potential of arbidol for post-exposure prophylaxis of COVID-19 transmission-preliminary report of a retrospective case-control study. 2020; published online February 26. DOI: 10.12074/202002.00065.
 136. National Task Force for COVID-19. Advisory on the use of hydroxy-chloroquine as prophylaxis for SARS-CoV-2 infection. India: National Task Force for COVID-19; 2020.
 137. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Guidance for Collection and Submission of Postmortem Specimens from Deceased Persons Under Investigation (PUI) for COVID-19, February 2020 [Internet]. 2020 [updated 2020 March 14; cited 2020 March 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-postmortem-specimens.html>.
 138. Feldman C, Anderson R. Cigarette smoking and mechanisms of susceptibility to infections of the respiratory tract and other organ systems. *J Infect*. 2013;67(3):169-84.
 139. Samokhvalov AV, Irving HM, Rehm J. Alcohol consumption as a risk factor for pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2010;138(12):1789-95.
 140. Simet SM, Sisson JH. Alcohol's Effects on Lung Health and Immunity. *Alcohol Res*. 2015;37(2):199-208.
 141. Ibarra-Coronado EG, Pantaleon-Martinez AM, Velazquez-Moctezuma J, Prospero-Garcia O, Mendez-Diaz M, Perez-Tapia M, et al. The Bidirectional Relationship between Sleep and Immunity against Infections. *J Immunol Res*. 2015;2015:678164.
 142. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583.
 143. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(2):Cd006895.
 144. Roth DE, Richard SA, Black RE. Zinc supplementation for the prevention of acute lower respiratory infection in children in developing countries: meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Int J Epidemiol*. 2010;39(3):795-808.
 145. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; published online March 15. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30183-2.
 146. Zhou C, Gao C, Xie Y, Xu M. COVID-19 with spontaneous pneumomediastinum. *Lancet Infect Dis*. 2020; published online March 9. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30156-0.
 147. Liu F, Long X, Zou W, Fang M, Wu W, Li W, et al. Highly ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreas Damage After SARS-CoV-2 Infection. *medRxiv*. 2020; published online March 3. DOI: 10.1101/2020.02.28.20029181.
 148. Zeng JH, Liu Y, Yuan J, Wang F, Wu W, Li J, et al. First Case of COVID-19 Infection with Fulminant Myocarditis Complication: Case Report and Insights. *Preprints*. 2020; published online March 11. DOI: 10.20944/preprints202003.0180.v1.
 149. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Rev Cardiol*. 2020; published online March 5. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5.
 150. Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e480.
 151. Liu F, Xu A, Zhang Y, Xuan W, Yan T, Pan K, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis*. 2020; published online March 12. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.013.
 152. Jain V, Yuan J-M. Systematic review and meta-analysis of predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 infection. *medRxiv*. 2020; published online March 16. DOI: 10.1101/2020.03.15.20035360.
 153. Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care*. 2020;24(1):108.
 154. Lippi G, Plebani M, Michael Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020; published online March 13. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
 155. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;505:190-1.
 156. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020; published online March 10. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
 157. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA*. 2020; published online February 27. DOI: 10.1001/jama.2020.2783.
 158. Ling Y, Xu SB, Lin YX, Tian D, Zhu ZQ, Dai FH, et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)*. 2020; published online February 28. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000774.