

Tinjauan Pustaka

Manifestasi Klinis dan Diagnosis Covid-19**Ari F. Syam,^{1*} Futhati R. Zulfa,² Anis Karuniawati³****¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta****³Program Studi Pendidikan Dokter. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta,****³Departemen Mikrobiologi Klinik FKUI/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta**

*Penulis korespondensi: ari_syam@hotmail.com

Diterima 4 Agustus 2020; Disetujui 2 Januari 2021

DOI: 10.23886/ejki.8.12230.

Abstrak

Coronavirus disease (COVID-19) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan virus SARS-CoV-2 serta dapat menyebar dengan cepat. Penyakit ini memiliki spektrum gejala yang luas, mulai dari asimtomatik hingga distress pernapasan yang menyebabkan kematian. Deteksi dini SARS-CoV-2 sangat penting dilakukan untuk mengontrol penyebaran virus dan mengendalikan penyakit. Konfirmasi diagnosis COVID-19 ditetapkan melalui pemeriksaan real-time reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). Selain RT-PCR, pemeriksaan serologi juga dapat digunakan dalam mengendalikan penyebaran SARS-CoV-2. Pemeriksaan serologi masal digunakan untuk mendeteksi COVID-19 pada individu asimtomatik yang memiliki riwayat kontak erat dengan pasien terkonfirmasi COVID-19, rekomendasi karantina, serta membantu surveilans penyakit. Meskipun demikian, pemeriksaan serologi saja tidak dapat digunakan untuk mengonfirmasi maupun menyingkirkan diagnosis. Pemeriksaan serologi juga kurang menggambarkan status infeksi pasien. Hasil serologi negatif tidak menyingkirkan COVID-19 terutama jika terdapat riwayat kontak erat dengan pasien terkonfirmasi COVID-19.

Kata kunci: SARS-CoV-2, serologi, tes cepat.

Clinical Manifestation and Diagnosis of Coronavirus Disease -19**Abstract**

Coronavirus disease (COVID-19) is an infectious disease caused by a novel coronavirus, SARS-CoV-2, which can spread easily through respiratory droplets. The spectrum of the disease ranges from asymptomatic infection to critical condition that leads to death. Early detection of SARS-CoV-2 is very important to control viral transmission and disease itself. Diagnostic confirmation of COVID-19 is made by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) test that detects viral genetic material in infected individuals. Serological test can be useful for rapid case identification and identify asymptomatic individuals who had close contact with COVID-19 patients, recommend quarantine, and surveillance of the disease. However, serological testing could not be used to confirm or exclude the diagnosis of COVID-19 because it could not identify patient's infection status. A negative result could not exclude COVID-19, especially in patients who had close contact with confirmed COVID-19 patients.

Keywords: SARS-CoV-2, serology, rapid test.

Pendahuluan

Coronavirus disease-19 (COVID-19) adalah penyakit infeksi menular yang sedang menjadi masalah dunia dan telah menyebar ke 213 negara.¹ Penyakit tersebut pertama kali dideteksi pada akhir tahun 2019 di Wuhan China dengan dugaan penyebaran virus dari hewan ke manusia pertama kali terjadi di pasar *sea food* Huanan. -

COVID-19 memiliki spektrum gejala sangat luas dengan ciri khas berupa demam, nyeri tenggorok, kelelahan, batuk hingga sesak napas.² Di dunia, hingga awal Agustus 2020, morbiditas COVID-19 mencapai 18,4 juta dan mortalitas 697.700 orang.¹ Pemerintah Indonesia telah melakukan uji diagnostik dengan hasil 109.936 kasus terkonfirmasi positif dan 5.193 kematian hingga 1 Agustus 2020.

Indonesia termasuk negara yang melakukan uji diagnostik COVID-19 paling rendah dibandingkan negara lain di Asia Tenggara. Laju uji diagnostik COVID-19 di Singapura adalah 225.652 per 1 juta populasi dan di Malaysia 30.346 per 1 juta populasi. Saat ini laju uji diagnostik COVID-19 di Indonesia hanya mencapai 5.669 per 1 juta penduduk karena kurangnya reagen untuk melakukan pemeriksaan RT-PCR.^{3,4} Ketidakseimbangan antara jumlah laboratorium dengan jumlah penduduk Indonesia juga menjadi penyebab rendahnya laju uji diagnostik COVID-19.⁵

Pemeriksaan serologi dapat mendeteksi antibodi *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2).⁶ Zhao et al.⁷ melaporkan bahwa respons antibodi terhadap SARS-CoV-2 terbentuk pada hari ke-12 untuk IgM dan hari ke-14 untuk IgG dihitung sejak onset gejala. Untuk itu diperlukan waktu pengambilan spesimen yang tepat agar diperoleh hasil signifikan bagi keperluan klinis. Pemeriksaan serologi bermanfaat untuk mengetahui riwayat paparan sebelumnya, bukan untuk mendiagnosis COVID-19.⁶

SARS-CoV-2

COVID-19 adalah penyakit infeksi yang disebabkan SARS-CoV-2, virus RNA subgenus *sarbecovirus*, subfamili *orthocoronavirinae*. Virus tersebut dibagi beberapa *genera* diantaranya α -, β -, γ -, δ -CoV. Jenis virus α - dan β -CoV dapat menginfeksi mamalia sedangkan virus γ - dan δ -CoV menginfeksi burung. Sebelum SARS-CoV-2 ditemukan, terdapat dua jenis virus corona yang juga menyebabkan infeksi akut saluran napas, bahkan kematian, yaitu SARS-CoV dan Middle East respiratory syndrome-coronavirus MERS-CoV.

Berdasarkan *genome sequencing*, SARS-CoV mirip dengan SARS-CoV-2 (79,5%) yang memiliki 10 *opening reading frames* (ORFs). Dua pertiga ORFs virus ditranslasikan menjadi dua struktur poliprotein besar yaitu pp1a dan pp1ab, yang diproses menjadi 16 *non-structural protein* (NSP) untuk membentuk membran virus. Sepertiga ORFs ditranslasikan menjadi empat protein struktural, yaitu protein *spike* (S), *envelope* (E), *nucleocapsid* (N), dan protein *membrane* (M).⁷

Epidemiologi

COVID-19 pertama kali muncul pada akhir Desember 2019 dengan lima kasus *acute respiratory distress syndrome* di Wuhan, China. Satu dari lima pasien tersebut meninggal dunia 29 Desember 2019. Pada awal Januari 2020, di China tercatat 41 pasien yang dirawat di rumah sakit dengan gejala serupa. Berdasarkan pemeriksaan laboratorium pada 2 Januari 2020, pasien tersebut terkonfirmasi mengalami infeksi SARS CoV-2.⁸

Sejak pertama kali diidentifikasi, COVID-19 telah menyebabkan lebih dari 80.000 kasus di China dan 213 negara terjangkit COVID-19. Hingga awal Agustus 2020 terdapat 18,4 juta morbiditas dan 697.700 mortalitas di dunia.¹ Di Indonesia, dua kasus COVID-19 pertama kali diidentifikasi pada awal Maret 2020 dan hingga 1 Agustus 2020 sebanyak 109.936 kasus terkonfirmasi positif dengan 5.193 kematian. Angka *case fatality rate* (CFR) COVID-19 mencapai 4,72%.³

Berdasarkan investigasi epidemiologi di Wuhan, wabah COVID-19 dihubungkan dengan pasar *seafood* yang juga menjual berbagai binatang hidup meskipun tidak terdapat bukti jelas tentang hal itu. Diduga kelelawar merupakan inang utama SARS-CoV-2 karena *genome sequencing* menunjukkan SARS-CoV-2 mirip dengan CoV RaTG13 (96,2%) pada kelelawar.^{7,9}

Transmisi *human-to-human* melalui *droplet* merupakan rute utama penyebaran infeksi COVID-19. Hal tersebut didukung laporan kasus pada pasien terkonfirmasi COVID-19 yang memiliki anggota keluarga dengan penyakit serupa. Penyebaran infeksi melalui *droplet* pada umumnya tidak melebihi radius dua meter namun virus SARS CoV-2 dapat bertahan dalam aerosol selama 3 jam.⁹ Transmisi juga dapat melalui kontak langsung.¹⁰

Berdasarkan penelitian di China, *viral load* COVID-19 tertinggi ditemukan pada awal onset gejala yang menunjukkan kemungkinan transmisi tertinggi pada fase awal infeksi.¹² Laporan kasus

di Jerman menunjukkan transmisi SARS-CoV-2 bersumber dari individu tanpa gejala atau dalam masa inkubasi penyakit. Wu¹⁰ menyatakan bahwa transmisi SARS-CoV-2 dapat berasal dari individu tanpa gejala.

Manifestasi Klinis

Masa inkubasi COVID-19 adalah 1-14 hari; paling sering 4-5 hari.² COVID-19 memiliki spektrum gejala luas, mulai dari tanpa gejala hingga gejala berat yaitu gagal napas. Penelitian di China menunjukkan 81% pasien tanpa gejala atau dengan gejala pneumonia ringan, 14% kasus dengan gejala berat, meliputi sesak napas hingga hipoksia, 5% kasus dengan *critically ill disease*, misalnya gagal napas, syok, hingga disfungsi multiorgan.⁹

Pneumonia merupakan manifestasi klinis paling sering. Gejala dapat berupa demam, batuk, sesak napas, serta gambaran infiltrat di foto toraks. Sebuah studi pada 138 pasien COVID-19 di Wuhan menunjukkan bahwa gejala klinis yang sering adalah demam (99%), mudah lelah (70%), batuk tanpa dahak (59%), anoreksia (40%), mialgia (35%), sesak napas (31%), dan produksi sputum (27%).¹¹ Gejala lain yang jarang ditemukan adalah nyeri kepala, nyeri tenggorokan, hidung berair, serta gejala gastrointestinal berupa mual, muntah, dan diare. Variasi gejala cukup banyak sehingga COVID-19 disebut *the great imitator*.⁹

Gejala berat COVID-19 adalah gagal napas, syok, hingga disfungsi multiorgan dengan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) sebagai komplikasi utama. ARDS terjadi pada 20% pasien setelah onset 8 hari¹¹ dan omorbid yang menyertai adalah usia lebih dari 65 tahun, diabetes melitus, hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan penyakit sistem respirasi.⁹

Diagnosis COVID-19 dan Peran Pemeriksaan Serologi

Konfirmasi COVID-19 ditetapkan melalui pemeriksaan *real-time* RT-PCR. Beberapa pemeriksaan lain juga dapat mendukung diagnosis COVID-19. Pemeriksaan hematologi pasien COVID-19 menunjukkan hasil leukosit bervariasi, yaitu leukopenia, leukositosis, atau limfopenia, dengan kecenderungan limfopenia yang lebih banyak. Peningkatan LDH dan kadar feritin serum juga dapat ditemukan. Pada awal masa perawatan banyak pasien pneumonia yang memiliki kadar serum prokalsitonin normal.¹³

Pemeriksaan lain yang mendukung diagnosis COVID-19 adalah CT-scan toraks yang

menunjukkan gambaran opasifikasi *ground-glass* dengan atau tanpa konsolidasi abnormal. Hasil CT-scan biasanya menunjukkan abnormalitas bilateral, terdistribusi di perifer paru, dan berada di lobus bawah paru. Gambaran penebalan pleura, efusi pleura dan limfadenopati juga dapat ditemukan.¹⁴ Penelitian di Wuhan yang membandingkan ketepatan pemeriksaan CT scan toraks dibandingkan dengan RT-PCR menunjukkan CT scan memiliki sensitivitas hingga 97% dan spesifisitas 25%. Gambaran CT-scan toraks pada penyakit lain yang menyerupai COVID-19 menyebabkan rendahnya spesifisitas pemeriksaan tersebut.¹⁵

Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan untuk mengetahui respons imunologi pasien COVID-19 adalah serologi berbasis deteksi antibodi terhadap SARS CoV-2 yang mendeteksi IgG, IgM atau keduanya pada *whole blood*, serum atau plasma. Pemeriksaan serologi dapat mendeteksi infeksi aktif atau infeksi lampau dengan mendeteksi antibodi terhadap SARS-CoV-2.⁵ Pada COVID-19, kadar IgM dan IgG meningkat secara gradual seiring dengan perjalanan penyakit. Long et al¹⁴ melaporkan bahwa IgM dan IgG memiliki median serokonversi 13 hari setelah onset gejala. Penelitian tersebut mendeteksi antibodi pada serum menggunakan metode *enzyme immunoassay*. Kadar IgM terdeteksi rendah pada hari ketiga setelah onset gejala dan mencapai puncaknya pada minggu kedua hingga ketiga. IgG mencapai puncak pada hari ke-17 setelah onset penyakit. Winter et al¹⁶ melaporkan bahwa IgG masih dapat terdeteksi di serum hingga 1 bulan sejak onset gejala. Berdasarkan serokonversi antibodi terhadap SARS-CoV-2, pemeriksaan serologi tidak direkomendasikan untuk mendeteksi infeksi akut. Pemeriksaan serologi pada infeksi SARS-CoV-2 dapat bereaksi silang dengan virus corona lainnya sehingga sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan tersebut lebih rendah dibandingkan RT-PCR.^{16,17} Saat ini *rapid test* berbasis serologi banyak tersedia secara komersial, tetapi sensitivitas dan spesifisitasnya belum diketahui. *Rapid test* tersebut dapat dilakukan dengan mudah, tidak memerlukan peralatan khusus, dan aman dibandingkan pemeriksaan swab.⁵

Pemeriksaan serologi massal berperan pada pengendalian transmisi untuk identifikasi COVID-19 pada individu asimtomatik terutama yang memiliki riwayat kontak erat dengan pasien terkonfirmasi positif. Selain itu, pemeriksaan serologi juga berguna untuk rekomendasi karantina, membantu

surveilans penyakit, dan menentukan seroprevalensi pada populasi tertentu.¹ Penelitian pada hewan primata menunjukkan terdapatnya *protective immunity* setelah infeksi primer SARS-CoV-2.¹⁸ Walaupun demikian, masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai hal tersebut. Jika *protective immunity* dapat terbentuk, maka pemeriksaan serologi berpotensi untuk menentukan kelayakan seseorang bekerja di lingkungan dengan risiko tinggi paparan SARS-CoV-2, misalnya bagi tenaga kesehatan,⁹ namun hingga saat ini belum diketahui titer antibodi yang dapat melindungi seseorang dari COVID-19. Hasil pemeriksaan serologi saja tidak dapat digunakan untuk mengonfirmasi atau menyingkirkan diagnosis. Interpretasi hasil serologi memerlukan pengetahuan tentang kelebihan dan kekurangan metode tersebut, serta kemungkinan pemeriksaan lanjutan yang diperlukan. Hasil serologi negatif tidak menyingkirkan COVID-19, terutama jika terdapat riwayat kontak dengan pasien yang terkonfirmasi positif.

Kesimpulan

Untuk mendiagnosis COVID-19, pemeriksaan serologi tidak dapat digunakan sebagai metode diagnosis utama. Pemeriksaan serologi lebih berguna untuk rekomendasi karantina, membantu surveilans penyakit, dan menentukan seroprevalensi penyakit pada populasi tertentu.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report. [Internet]. [dikutip 27 Mei 2020]. Diunduh dari https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200330-sitrep-70-covid-19.pdf?sfvrsn=7e0fe3f8_2
2. Zhai P, Ding Y, Wu X, Long J, Zhong Y, Li Y. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *I J Antimic Ag*. 2020;9:1-14.
3. Worldometer. COVID-19 coronavirus pandemic. [Internet]. [dikutip 27 Mei 2020]. Diunduh dari <https://worldometers.info/coronavirus/>
4. Hermawan A. With limited testing capability, Indonesia may battle COVID-19 blindfolded. [Internet]. [dikutip 27 Mei 2020]. Diunduh dari <https://www.thejakartapost.com/academia/2020/04/18/with-limited-testing-capability-indonesia-may-battle-covid-19-blindfolded.html>
5. Aditama E, Kurniawati E. Gugus tugas COVID-19: kapasitas laboratorium belum memadai. [Internet]. [dikutip 27 Mei 2020]. Diunduh dari <https://nasional.tempo.co/read/1330118/gugus-tugas-covid-19-kapasitas-laboratorium-belum-memadai>
6. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, George KS, et al. Value diagnostic testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *American Society for Microbiology*. 2020;11:722-30.
7. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;344:1-22. doi: 10.1093/cid/ciaa344.
8. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19). *J Autoimm*. 2020;109:1-4.
9. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7:1-1.
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239–42.
11. Wang D, Hu B, Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061–9. doi:10.1001/jama.2020.1585.
12. Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit. Pedoman pencegahan dan pengendalian coronavirus disease (COVID-19). Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2020
13. Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497.
14. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C, et al. Diagnosis of the coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT. *Eur J Radiol*. 2020;126: 108961-6 doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108961>.
15. Ai T, Yang Z, Hou H. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiol*. 2020: 200642.
16. Winter AK, Hedge ST. The important role of serology for COVID-19 control. *Lancet Infect Dis*. 2020; 1473-3099(20): 30322-4
17. Lee CY-P, Lin RTP, Renia L, Ng LFP. Serological approaches for COVID-19: epidemiologic perspective on surveillance and control. *Front Immunol*. 2020;11:879. doi: 10.3389/fimmu.2020.0087.
18. Bao L, Deng W, Hao H, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Lack of reinfection in rhesus macaques infected with SARS-CoV2. *bioRxiv*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.13.990226>.