

TINJAUAN BIOMOLEKULER DAN KLINIS OCULAR COVID-19

Lyls Surjani¹, Jekson Martiar Siahaan^{2,3}

¹Departemen Ilmu Penyakit Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia

²Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Methodist Indonesia

³Departemen Biologi Molekuler, Magister Ilmu Biomedik, Universitas Methodist Indonesia

Email: surjani.lylys@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.46880/methoda.Vol10No2.pp53-66>

ABSTRACT

The clinical manifestations of Covid -19 are not only in the airway but are also found in eyes with conjunctival epithelium and ACE-2 receptors as their entry points. The most common clinical manifestation is conjunctivitis, therefore it is not easy to make a diagnosis if it relies on clinical findings because it is similar to a common viral infection. This infection has clinical manifestations in the airway that triggers the immune response leading to a cytokine storm with fatal consequences. There is no specific treatment up to this time. The most important thing is to prevent infection.

Keywords: *Ocular Covid-19, Badai Sitokin.*

ABSTRAK

Gejala klinis Covid -19 tidak hanya terjadi pada pernapasan tetapi juga ditemukan pada mata dengan epitel konjungtiva dan reseptor ACE-2 sebagai titik masuknya. Gejala klinis yang paling umum adalah konjungtivitis, oleh karena itu tidak mudah untuk membuat diagnosis jika mengandalkan temuan klinis karena mirip dengan infeksi virus pada umumnya. Infeksi ini memiliki gejala klinis di saluran napas yang memicu respons imun yang mengarah ke badai sitokin dengan konsekuensi yang fatal. Sampai saat ini belum ada pengobatan khusus. Hal terpenting adalah mencegah infeksi.

Kata Kunci: *Ocular Covid-19, Badai Sitokin.*

PENDAHULUAN

Penyakit COVID-19 disebabkan oleh *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) Virus yang ditularkan salah satunya melalui kelelawar (Bertoli et al., 2020; Guo et al., 2020). Virus ini pertama kali terkonfirmasi di Wuhan, Cina pada Desember 2019 (Di Gennaro et al., 2020). Virus ini dapat bertransmisi dari manusia ke manusia dengan tempat kesukaanya berada pada reseptor angiotensin-converting enzyme (ACE-2) yang memberikan gambaran klinis paling dominan pada saluran pernapasan (Guo et al., 2020). Pada

mata sendiri manifestasi klinisnya berupa konjungtivitis diantaranya ditemukan hiperemi konjungtiva, kemosis, epiora dan lakrimasi (P. Wu et al., 2020). Respon imun juga terlibat dalam infeksi COVID-19 dimana badai sitokin yang menjadi dasar gangguan sistemik pada pasien COVID-19 bahkan mengakibatkan kematian.³ Dalam penegakan diagnosis tentu sulit jika hanya menggunakan temuan klinis yang hampir mirip dengan infeksi virus biasanya, oleh karenanya diperlukan pemeriksaan *real-time fluorescence* (RT-PCR)

untuk mendukung penegakan diagnosa (Guo et al., 2020).

PEMBAHASAN

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)

Etiologi COVID-19 ini adalah SARS-CoV-2. Virus ini merupakan β -coronavirus, *enveloped non-segmented positive-sense RNA virus* (subgenus sarbecovirus, subfamili Orthocoronavirinae) (Guo et al., 2020). *Corona virus* (CoV) memiliki 4 species yakni: (I) α -coronavirus (alphaCoV), (II) β -coronavirus (betaCoV) ditemukan pada kelelawar dan hewan pengerat, sedangkan (III) δ -coronavirus (deltaCoV), dan (IV) γ -coronavirus (gammaCoV) ditemukan pada spesies burung (Di Gennaro et al., 2020).

Epidemiologi

Kasus pneumonia virus yang tidak dikenali pertama kali dilaporkan pada akhir Desember 2019, di Wuhan, Cina. Virus korona baru kemudian diidentifikasi sebagai patogen penyebab, untuk sementara disebut *2019 novel coronavirus* (2019-nCoV). Pada 26 Januari 2020, lebih dari 2000 kasus infeksi 2019-nCoV, sebagian besar melibatkan orang yang tinggal, wisatawan di Wuhan, dan penularan dari manusia ke manusia sudah terbukti (P. Wu et al., 2020).

Epidemi COVID-19 meluas pada awal Desember dari Wuhan, menyebar ke seluruh Tiongkok dan meluas sampai ke beberapa negara. pada 13 Januari 2020 kasus COVID-19 pertama sekali ditemukan di Bangkok (Thailand). Pada 2 Maret 2020, 67 wilayah di luar daratan Cina telah melaporkan 8565 kasus dengan 132 kematian, serta penularan komunitas yang signifikan terjadi di beberapa negara di seluruh dunia, termasuk Iran dan Italia. WHO menyatakan penyakit ini sebagai pandemi global sejak 11 Maret 2020. Jumlah kasus yang dikonfirmasi terus meningkat di seluruh dunia terutama

kawasan Asia dan Eropa, peningkatan tajam terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah (Di Gennaro et al., 2020).

Di antara beberapa virus corona yang bersifat patogen terhadap manusia, sebagian besar terkait dengan gejala klinis ringan. Virus betacoronavirus baru yang muncul di Guangdong, Cina selatan, pada November, 2002 dan menyebabkan lebih dari 8000 individu manusia terinfeksi dan 774 kematian di 37 negara selama 2002–03; dan *Middle East respiratory syndrome* (MERS) *coronavirus* (MERS-CoV), yang pertama kali terdeteksi di Arab Saudi pada tahun 2012 dan bertanggung jawab atas 2494 kasus infeksi yang dikonfirmasi laboratorium dan 858 kematian sejak September 2012, termasuk 38 kematian setelah menginfeksi kawasan Korea Selatan (P. Wu et al., 2020). Pada kasus di China, dilaporkan bahwa 31,3% pasien melakukan perjalanan ke Wuhan dan 72,3% pasien di luar Wuhan memiliki riwayat kontak dengan orang dari Wuhan. Penularan antar petugas kesehatan terjadi pada 3,8% pasien COVID-19, yang dinyatakan oleh Komisi Kesehatan Nasional China pada 14 Februari 2020. Sebaliknya, penularan SARS-CoV dan MERS-CoV dilaporkan terjadi terutama melalui penularan nosokomial. Infeksi petugas kesehatan pada 33-42% kasus SARS dan penularan antar pasien (62-79%) adalah rute infeksi yang paling umum pada kasus MERS-CoV. Kontak langsung dengan hewan inang perantara atau konsumsi hewan liar diduga menjadi jalur utama penularan SARS-CoV-2. Usia rata-rata pasien adalah 47-59 tahun, dan 41,9 - 45,7% pasien adalah wanita (Guo et al., 2020).

Patogenesis

Penyebaran virus ini, berasal dari alamiah dan *zoonotic*. Seleksi alamiah pada hewan sebelum menyebar secara *zoonotic*;

dan (ii) seleksi alamiah pada manusia setelah transmisi dari *zoonotic* (Guo et al., 2020). Reseptor ACE-2, yang ditemukan di saluran pernapasan bagian bawah manusia, dikenal sebagai reseptor sel untuk SARS-CoV dan mengatur penularan lintas spesies dan manusia ke manusia. Analisa cairan lavage bronchoalveolar pasien COVID-19, ditemukan virus SARS-CoV-2 dimana reseptor ACE-2 sebagai tempat masuknya. Virion S-glikoprotein yang terdapat pada permukaan virus corona dapat menempel pada reseptor ACE-2 di permukaan sel manusia. Karena pengikatan glikoprotein SARS-CoV-2 Spike (S) dan reseptor ACE-2 merupakan langkah penting untuk masuknya virus, sedangkan afinitas ikatan reseptor virus sedang dalam studi intensif. Reseptor β -CoV menunjukkan bahwa sel manusia yang mengekspresikan ACE-2 meningkatkan masuknya SARS-CoV-2, namun Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) atau APN (Aminopeptidase N) manusia tidak menunjukkan peran tersebut (Guo et al., 2020). Setelah fusi membran, RNA genom virus dilepaskan ke dalam sitoplasma, dan RNA yang tidak dilapisi menerjemahkan dua poliprotein, ppla dan pplab, yang mengkode protein non-struktural, dan membentuk *replication-transcription complex* (RTC) dalam vesikel membran ganda. RTC terus menerus berreplikasi dan mensintesis satu set RNA subgenomik, yang mengkode protein aksesori dan protein struktural. Memediasi retikulum endoplasma (ER) dan Golgi, RNA genom yang baru terbentuk, protein nukleokapsid dan selubung glikoprotein berkumpul dan membentuk *viral particle buds*. Vesikel yang mengandung virion bergabung dengan membran plasma untuk melepaskan virus (Guo et al., 2020).

Tahapan infeksi virus terdiri dari:

- Tahap Pertama: Keadaan asimtomatik (awal infeksi 1–2 hari)
Virus SARS-CoV-2 yang dihirup akan berikatan dengan sel epitel di rongga hidung dan mulai bereplikasi. Data *in vitro* SARS-CoV menunjukkan bahwa sel bersilia adalah sel primer yang terinfeksi dalam saluran pernafasan. Namun, konsep ini mungkin memerlukan beberapa revisi, karena RNA sel tunggal menunjukkan tingkat ekspresi ACE-2 yang rendah dalam sel saluran napas dan tidak ada preferensi jenis sel yang jelas. Ada penyebaran virus secara lokal tetapi respon imun bawaan terbatas. Pada tahap ini virus sudah bisa dideteksi dengan swab hidung. Meskipun jumlah virus mungkin rendah, orang-orang ini dapat menularkan (Lu et al., 2020).
- Tahap Kedua: Jalan nafas bagian atas dan respon saluran pernafasan (beberapa hari berikutnya)
Virus menyebar dan bermigrasi ke saluran pernapasan di sepanjang saluran konduksi udara, dan memicu respons imun bawaan yang lebih kuat. Saat ini, penyakit COVID-19 sudah terlihat secara klinis. Tingkat CXCL10 (atau beberapa sitokin respon bawaan lainnya) dapat memprediksi perjalanan klinis berikutnya. Sekitar 80% dari pasien yang terinfeksi, mengalami gejala ringan dan sebagian besar terbatas pada saluran udara bagian atas dan konduksi. Pasien ini dapat dipantau di rumah dengan terapi simptomatik konservatif (Lu et al., 2020).
- Tahap 3: Hipoksia, *ground glass infiltrates*, dan berkembang menjadi ARDS
Sekitar 20% dari pasien yang terinfeksi akan berkembang menjadi penyakit stadium 3 dan akan ditemukan infiltrat paru dan beberapa di antaranya akan berkembang menjadi penyakit yang

sangat parah. Virus mencapai unit pertukaran gas paru-paru dan menginfeksi sel alveolar tipe II. Unit alveolar yang terinfeksi cenderung perifer dan subpleural. SARS-CoV menyebar di dalam sel tipe II, sejumlah besar partikel virus dilepaskan, dan sel mengalami apoptosis dan mati. Hasil akhirnya kemungkinan adalah toksin paru yang mereplikasi diri saat partikel virus yang dilepaskan menginfeksi sel tipe II di unit yang berdekatan. Orang-orang lanjut usia sangat berisiko karena respons imun yang menurun dan berkurangnya kemampuan untuk memperbaiki epitel yang rusak (Lu et al., 2020).

Infeksi virus mampu menghasilkan reaksi imunitas yang berlebihan pada inang yang disebut "badai sitokin/*cytokine storm*". Efeknya adalah kerusakan jaringan yang luas. Protagonis badai ini adalah interleukin 6 (IL-6). IL-6 diproduksi oleh leukosit aktif dan bekerja pada sejumlah besar sel dan jaringan. IL-6 mampu memicu diferensiasi limfosit B, mendorong pertumbuhan beberapa kategori sel, dan menghambat pertumbuhan yang lain, merangsang produksi protein fase akut dan memainkan peran penting dalam termoregulasi, dalam pemeliharaan tulang dan dalam fungsi sistem saraf pusat. Meskipun peran utama yang dimainkan oleh IL-6 adalah pro-inflamasi, IL-6 juga memiliki efek anti-inflamasi. IL-6 meningkat selama inflamasi, infeksi, gangguan autoimun, penyakit kardiovaskular dan beberapa jenis kanker (Di Gennaro et al., 2020).

Virus dapat menembus membran mukus, terutama mukosa hidung dan laring, kemudian masuk ke paru-paru melalui saluran pernapasan. Kemudian virus akan menyerang organ sasaran yang mengekspresikan enzim ACE-2, seperti paru-paru, jantung, sistem ginjal dan saluran

pencernaan. Virus memulai serangan kedua, menyebabkan kondisi pasien memburuk sekitar 7 hingga 14 hari setelah onset penyakit. Penurunan jumlah limfosit B dapat terjadi pada awal penyakit, yang dapat mempengaruhi produksi antibodi pada pasien. Selain itu, faktor inflamasi yang terkait dengan penyakit yang terutama mengandung IL-6 meningkat secara signifikan, yang juga berkontribusi pada perburukan penyakit sekitar 2 hingga 10 hari setelah onset (Di Gennaro et al., 2020).

Respon Imunitas terhadap Covid-19

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) bergantung terutama pada molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I. Namun, MHC kelas II juga turut berkontribusi. APC selanjutnya menstimulasi respons imunitas humoral dan selular tubuh yang dimediasi oleh sel T dan sel B yang spesifik terhadap virus. 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. Sebanyak 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 (Susilo et al., 2020).

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 (P. Wu et al., 2020).

Perbedaan profil imunologi antara kasus COVID-19 ringan dengan berat bisa dilihat dari suatu penelitian di China. Penelitian tersebut mendapatkan hitung limfosit yang lebih rendah, leukosit dan rasio neutrofil-limfosit yang lebih tinggi, serta persentase monosit, eosinofil, dan basofil yang lebih rendah pada kasus COVID-19 yang berat. Sitokin proinflamasi yaitu TNF- α , IL-1 dan IL-6 serta IL-8 dan penanda infeksi seperti prokalsitonin, ferritin dan C-reactive protein juga didapatkan lebih tinggi pada kasus dengan klinis berat. Sel T helper, T supresor, dan T regulator ditemukan menurun pada pasien COVID-19 dengan kadar T helper dan T regulator yang lebih rendah pada kasus berat. Laporan kasus lain pada pasien COVID-19 dengan ARDS juga menunjukkan penurunan limfosit T CD4 dan CD8. Limfosit CD4 dan CD8 tersebut berada dalam status hiperaktivasi yang ditandai dengan tingginya proporsi fraksi HLA-DR+CD38+. Limfosit T CD8 didapatkan mengandung granula sitotoksik

dalam konsentrasi tinggi (31,6% positif perforin, 64,2% positif granulin, dan 30,5% positif granulin dan perforin). Selain itu ditemukan pula peningkatan konsentrasi Th17 CCR6+ yang proinflamasi (P. Wu et al., 2020).

Studi imunologi melaporkan pada pasien COVID-19 dengan klinis parah. Penderita klinis berat menunjukkan adanya limfopenia, terutama penurunan sel T darah tepi. Pasien dengan klinis parah dilaporkan mengalami peningkatan konsentrasi plasma sitokin proinflamasi, termasuk interleukin (IL) -6, IL-10, *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF), *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP1), *macrophage inflammatory protein* (MIP) 1 α , dan tumor necrosis factor (TNF) - α . Semakin parah kondisi pasien, semakin tinggi tingkat IL-6. Sel CD4 + dan CD8 + T diaktifkan pada pasien tersebut seperti yang ditunjukkan oleh ekspresi CD69, CD38 dan CD44 yang lebih tinggi. Persentase yang lebih tinggi dari bagian reseptor *checkpoint* Tm3 + PD-1 + dalam sel CD4 + dan CD8 + T menunjukkan bahwa sel T juga kelelahan. NK grup 2 anggota A (NKG2A), penanda lain untuk peningkatan kelelahan pada sel CD8 + T. Produksi GM-CSF dari sel T sebelumnya telah dilaporkan sebagai respons terhadap infeksi virus. GM-CSF dapat membantu membedakan sel imun bawaan dan meningkatkan fungsi sel T, tetapi dapat menyebabkan kerusakan jaringan secara berlebihan (Wiersinga, Rhodes, Cheng, Peacock, & Prescott, 2020).

ARDS merupakan penyebab utama kematian pada pasien COVID-19. Penyebab terjadinya ARDS pada infeksi SARS-CoV-2 adalah badai sitokin, yaitu respons inflamasi sistemik yang tidak terkontrol akibat pelepasan sitokin proinflamasi dalam jumlah besar (IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-10 IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , dan

TGFβ) serta kemokin dalam jumlah besar (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, dan CXCL10), 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 (Susilo et al., 2020).

Transmisi

Infeksi pernafasan dapat ditularkan melalui droplets dengan ukuran berbeda: ketika partikel droplets berdiameter > 5-10 μm disebut sebagai droplets pernafasan, dan ketika diameter < 5 μm disebut sebagai *droplets nuclei*. Menurut bukti saat ini, virus COVID-19 terutama ditularkan di antara orang-orang melalui droplets pernafasan dan jalur kontak. Transmisi droplets terjadi ketika seseorang melakukan kontak dekat (dalam jarak 1 m) dengan seseorang yang memiliki gejala pernafasan (misalnya, batuk atau bersin) dan oleh karena itu, mukosa (mulut dan hidung) atau konjungtiva (mata) berisiko terpapar droplets pernafasan yang berpotensi infeksi. Penularan juga dapat terjadi melalui *fomites* di lingkungan sekitar orang yang terinfeksi. Oleh karena itu, penularan virus COVID-19 dapat terjadi melalui kontak langsung dengan orang yang terinfeksi dan kontak tidak langsung dengan permukaan di lingkungan terdekat atau dengan benda yang digunakan pada orang yang terinfeksi (misalnya, stetoskop atau termometer) (Mason, 2020). WHO memperkirakan reproductive number (R0) COVID-19 sebesar 1,4 hingga 2,5. Namun, studi lain memperkirakan R0 sebesar 3,28 (Lu et al., 2020).

Transmisi droplet dari saluran pernafasan adalah jalur utama dan juga dapat ditularkan melalui kontak orang ke orang

oleh pembawa asimtomatik. Meskipun sindrom ini dapat terjadi bersamaan dengan penyakit pernafasan akibat virus lainnya, kemungkinan terinfeksi COVID-19 meningkat jika pasien (1) tinggal atau telah melakukan perjalanan dalam 14 hari sebelumnya ke lokasi di mana terdapat penularan komunitas SARS-CoV-2 (yaitu, sejumlah besar kasus yang tidak dapat dihubungkan ke rantai transmisi tertentu); (2) telah melakukan kontak dekat dengan kasus COVID-19 yang dikonfirmasi atau dicurigai dalam 14 hari sebelumnya, termasuk bekerja pada sistem pelayanan kesehatan. Kontak dekat termasuk berada dalam jarak sekitar enam *feet* (sekitar dua meter) dari pasien untuk jangka waktu yang lama tanpa memakai alat pelindung diri atau bersentuhan langsung dengan sekresi infeksi saat tidak memakai alat pelindung diri (Di Gennaro et al., 2020).

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 (C. Shi et al., 2020). Penularan melalui udara atau *airbone transmission* mungkin terjadi pada prosedur perawatan tertentu seperti intubasi endotrakeal, bronkoskopi, *open suction*, nebulisasi, ventilasi manual sebelum intubasi, mengubah pasien ke posisi tengkurap/*prone*, menghentikan penggunaan ventilator pada pasien, ventilasi tekanan positif non-invasif, trakeostomi, dan resusitasi kardiopulmonal (Yuki, Fujiogi, & Koutsogiannaki, 2020). Selain itu, telah diteliti bahwa SARS-CoV-2 dapat viabel

pada aerosol (dihasilkan melalui nebulizer) selama setidaknya 3 jam (WHO, 2020). Terdapat beberapa bukti bahwa infeksi COVID-19 dapat menyebabkan infeksi usus dan terdapat dalam tinja. Namun, hingga saat ini hanya satu penelitian yang menemukan virus COVID-19 dari satu spesimen tinja (H. Shi et al., 2020).

Diagnosis

Kasus probable didefinisikan sebagai PDP yang diperiksa untuk COVID-19 tetapi hasil inkonklusif atau seseorang dengan 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 (C. Wu et al., 2020).

Manifestasi Klinis Pada Mata

Aspek klinis infeksi Coronavirus pada hewan diantaranya konjungtivitis, uveitis anterior, retinitis, dan neuritis optik. Namun, ini terjadi melalui mekanisme yang sangat berbeda dengan virus corona pada manusia saat ini (Shen et al., 2020). Pasien yang datang ke klinik oftalmologi atau ke ruang gawat darurat dengan konjungtivitis dan memiliki faktor risiko terkait (perjalanan ke daerah berisiko tinggi atau kontak dengan orang yang telah kembali dari daerah pandemi atau kontak dengan pasien yang diketahui terinfeksi) dapat menularkan 2019- nCoV infeksi bahkan sebelum mereka mengalami tanda dan gejala infeksi lain (Danesh-Meyer & McGhee, 2020). Prevalensi konjungtivitis pada pasien dengan COVID-19 masih kontroversial. Meskipun telah dilaporkan bahwa hanya 0,9% yang mengalami tanda-tanda

konjungtivitis, laporan lain menunjukkan bahwa hingga 31,6% pasien yang dirawat di rumah sakit mengalami konjungtivitis (Reviglio et al., 2020). Konjungtivitis telah dilaporkan sebagai gejala utama COVID-19, gejala mata paling parah terjadi pada pasien pneumonia berat. Virus terdeteksi pada 18% pasien yang menjalani swab konjungtiva (2 dari sebelas). Mekanisme bagaimana virus muncul di air mata masih belum jelas dan apakah ada penularan melalui jaringan mata yang terinfeksi atau cairan masih kontroversial. Salah satu hipotesisnya adalah bahwa sistem nasolakrimal sebagai saluran bagi virus untuk berpindah dari saluran pernapasan bagian atas ke mata. Oleh karena pasien COVID-19 mengalami viremia selama fase akut, keberadaan virus RNA kemungkinan besar merupakan hasil dari eksudasi virus ke dalam konjungtiva. Namun, beberapa sifat anatomis dan fisiologis dari permukaan mata juga dapat memfasilitasi perannya baik sebagai pintu masuk untuk infeksi saluran pernapasan maupun sebagai tempat potensial untuk replikasi virus. Epitel konjungtiva terpapar langsung ke lingkungan luar yang mungkin termasuk tetesan yang mengandung partikel virus dan fomites yang terkontaminasi. Inokulasi langsung konjungtiva dari tetesan yang terinfeksi menghasilkan beberapa absorpsi oleh kornea, konjungtiva dan akhirnya sklera, tetapi sebagian besar mengalir ke sistem nasolakrimal dengan duktus lakrimal yang membawa air mata ke meatus inferior hidung atau ke dalam rongga nasofaring. Oleh karena itu, jaringan dan cairan mata dapat mewakili sumber potensial, dan rute untuk, infeksi COVID-19, meskipun peran konjungtiva dalam penularan virus saat ini masih belum jelas. Selain itu SARS-CoV-2 dapat melalui reseptor ACE-2. SARS-CoV-2 membutuhkan akses ke sel inang melalui

reseptor ACE2. Reseptor ACE-2 telah diidentifikasi pada permukaan mata sebagai bagian dari fungsi autokrin lokal dari sistem renin-angiotensin (RAS). ACE-2 telah ditemukan dalam aqueous humor dan retina meskipun reseptor ACE-2 terdapat di jaringan mata, apakah ini menyediakan jalur untuk replikasi virus belum ditetapkan (Napoli, Nioi, d'Aloja, & Fossarello, 2020).

Virus SARS-CoV-2 menggunakan reseptor angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) yang ada pada sel manusia untuk berikatan yang dipicu oleh serine protease TMPRSS2. Keyakinan saat ini adalah bahwa konjungtiva manusia normal memiliki reseptor ACE-2 tetapi bukan protease utama, jadi secara teori virus SARS-CoV-2 tidak boleh terikat pada permukaan mata, karena dapat memulai infeksi (Lawrenson & Buckley, 2020). Penelitian terbaru telah membuktikan bahwa SARS-CoV-2 spike (S) -protein mengikat ACE-2, dan sejalan dengan protease inang, terutama TMPRSS2, memicu entrinya secara seluler. Koekspresi ACE-2 dan TMPRSS2 terdeteksi di konjungtiva dan kornea tetapi tidak terdeteksi di retina, sesuai dengan gejala klinis. Kecuali manifestasi mata dari konjungtivitis, seperti kongesti konjungtiva, kemosis, peningkatan sekresi atau robekan, tidak ada gejala dan lesi yang berhubungan dengan penyakit intraokular (iritis, koroiditis, dan penyakit retinal) ditemukan pada pasien COVID-19, yang menunjukkan bahwa penyakit tampaknya terbatas pada permukaan mata (Chen et al., n.d.).

Drainase lakrimal dari kantung konjungtiva ke dalam rongga hidung tidak atau hanya beroperasi sebagian pada orang dengan mata kering, dimana pengganti lakrimal sangat dianjurkan. Di sisi lain, obstruksi (lengkap atau sebagian) dari jalur drainase lakrimal dapat berperan dalam mempertahankan virus corona di permukaan

mata terlepas dari keberadaannya di rongga hidung, sehingga meningkatkan kontaminasi periokuler / kulit wajah melalui epifora (mis. penyiraman mata yang berlebihan). Kehadiran reseptor ACE2 dan protein TMPRSS2 pada sel punca limbal kornea secara teoritis memungkinkan virus betacoronavirus untuk melintasi permukaan mata, dan kemudian menyebar dari mata ke bagian tubuh lain melalui aliran darah dan / atau sistem saraf (oftalmik) cabang saraf trigeminal). Meskipun saat ini belum ada bukti bahwa virus COVID-19 pada manusia dapat masuk ke dalam mata atau menyebar ke otak melalui saraf kornea, pada beberapa model hewan (kucing dan tikus), betacoronavirus dapat menyebabkan beberapa serangan mata (mis., konjungtivitis, uveitis, retinitis, dan neuritis optik), sehingga menunjukkan bahwa pada beberapa mamalia, menembus ke dalam bola mata (Nuzzi, Carucci, & Tripoli, 2020).

Penelitian oleh Nuzzi menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 dapat dideteksi pada air mata dan sekresi konjungtiva pada pasien pneumonia virus corona baru dengan konjungtivitis. Namun, kemungkinan partikel virus dalam robekan dan sekresi konjungtiva pada pasien pneumonia virus corona baru tanpa konjungtivitis tidak dapat sepenuhnya dieksklusikan (Dockery, Rowe, Murphy, & Krzystolik, 2020). Sampel swab konjungtiva dari air mata orang yang terinfeksi telah terbukti positif untuk SARS-CoV-2 RNA, menggunakan RT-PCR. Temuan yang sama ditemukan selama pandemi SARS-CoV, meskipun menarik untuk dicatat bahwa baik peradangan konjungtiva maupun manifestasi mata lainnya tidak dilaporkan selama pandemi SARS-CoV atau MERS-CoV. Makalah baru-baru ini menyimpulkan bahwa risiko Transmisi SARS-CoV-2 melalui air mata rendah (Lawrenson & Buckley, 2020).

Faktanya, salah satu pengobatan potensial adalah klorokuin dan turunannya, termasuk hydroxychloroquine. Hydroxychloroquine, pada kenyataannya, dapat menyebabkan toksisitas retinal (Safadi et al., 2020). Hydroxychloroquine dapat menyebabkan Toksisitas Retina setelah penggunaan jangka panjang. Retinopati jarang terlihat sebelum 10 tahun atau lebih penggunaan pada dosis yang dianjurkan. Namun, dosis yang diusulkan untuk mengobati COVID-19 adalah 4–5 kali lebih tinggi dan ini harus dipertimbangkan selama terapi dan implikasi mata harus diselidiki (Hu & Wolvaardt, 2020).

Semua profesional perawatan kesehatan harus bertanya kepada pasien tentang gejala mata yang konsisten dengan SARS-CoV-2, dan menggunakan pelindung mata seperti kacamata atau pelindung wajah sebagai bagian dari perlengkapan pelindung pribadi standar untuk pasien berisiko tinggi selain penggunaan masker oleh pasien dan harus menganggap air mata berpotensi menularkan (Safadi et al., 2020). Tindakan pencegahan lebih lanjut dapat dilakukan selama kunjungan:

- Pasien harus masuk tanpa ditemani orang lain, jika memungkinkan;
- Perangkat pencitraan memerlukan pembersihan yang hati-hati di antara pasien. *Automated perimetry* perlu ditinjau kembali sepenuhnya, karena *perimetry bowl* tidak hanya merupakan sumber potensial penyebaran virus, tetapi juga sangat sulit dibersihkan tanpa kerusakan;
- Penggunaan tonometer sekali pakai dengan pelindung sekali pakai. Pneumotonometer dan tonometri air-puff, yang keduanya mungkin dapat membentuk lapisan film air mata dan partikel virus menjadi aerosol, mungkin perlu dihindari;

- Penggunaan gonioscopy, laser and hand-held indirect lenses sekali pakai;
- Penggunaan *multi-use eye drop bottles* (bahan pelebar, misalnya) harus dibatasi (Hu & Wolvaardt, 2020).

Saran praktik terbaik untuk pengguna lensa kontak mencakup instruksi yang sama yang harus diterapkan dalam semua situasi, terlepas dari pandemi COVID-19. Saat menggunakan lensa kontak, berhati-hatilah dan cuci dengan sabun air diikuti dengan mengeringkan tangan dengan handuk yang bersih adalah yang terpenting. Untuk pemakai lensa kontak, hal ini harus dilakukan sebelum setiap penggunaan dan pelepasan lensa kontak, dan praktik semacam itu mengurangi risiko infeksi dan respons peradangan serta sangat efektif. Oleh karena itu, selama pengguna lensa kontak menggunakan teknik kebersihan tangan yang benar, akan membatasi penularan virus ke permukaan mata namun seperti yang telah disebutkan sampai saat ini tidak ada bukti bahwa pengguna lensa kontak berisiko lebih tinggi terinfeksi COVID-19 infeksi dibandingkan non-pemakai (Hu & Wolvaardt, 2020).

Pemeriksaan Virologi

Untuk pasien dengan dugaan infeksi, teknik diagnosis yang digunakan adalah melakukan *real-time fluorescence* (RT-PCR) untuk mendeteksi asam nukleat positif dari SARS-CoV-2 dalam dahak, swab tenggorokan, dan sampel sekresi saluran pernapasan bagian bawah (Guo et al., 2020). Meskipun asam nukleat virus dapat terdeteksi pada swab tenggorokan hingga 6 minggu setelah timbulnya penyakit, beberapa penelitian menunjukkan bahwa kultur virus umumnya negatif untuk SARS-CoV-2 8 hari setelah onset gejala. Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit merekomendasikan isolasi setidaknya selama 10 hari setelah timbulnya gejala dan

3 hari setelah perbaikan gejala (Wiersinga et al., 2020).

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. 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]. 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 (Susilo et al., 2020).

Deteksi SARS-CoV-2 RNA dengan *reverse transcription polymerase chain reaction-based* dari sampel pernapasan (misalnya, nasofaring) adalah standar untuk diagnosis. Namun, sensitivitas pengujian bervariasi dengan waktu pengujian relatif terhadap eksposur. Sensitivitas diperkirakan sekitar 33% 4 hari setelah paparan, 62% pada hari onset gejala, dan 80% pada 3 hari setelah onset gejala. Faktor yang berkontribusi terhadap hasil tes negatif palsu termasuk teknik pengambilan spesimen, waktu dari eksposur, dan sumber spesimen. Sampel pernapasan bawah, seperti cairan lavage bronchoalveolar, lebih sensitif daripada sampel pernapasan bagian atas. Spesimen cairan lavage bronchoalveolar memiliki tingkat positif tertinggi dari hasil pengujian PCR SARS-CoV-2 (93%), diikuti oleh dahak (72%), swab hidung (63%), dan swab pharyngeal (32%). SARS-CoV-2 juga dapat dideteksi pada tinja, tetapi tidak pada urin (Wiersinga et al., 2020).

Beberapa tes serologi juga dapat membantu dalam diagnosis dan pengukuran respon terhadap vaksin baru. Namun, keberadaan antibodi mungkin tidak memberikan kekebalan karena tidak semua antibodi yang diproduksi sebagai respons terhadap infeksi dapat menetralkan. Antibodi IgM dapat dideteksi dalam 5 hari setelah infeksi, dengan tingkat IgM yang lebih tinggi selama minggu ke-2 hingga ke-3 perjalanan penyakit, sementara respons IgG pertama kali terlihat sekitar 14 hari setelah onset gejala. Titer antibodi yang lebih tinggi terjadi pada penyakit yang lebih parah. Namun, kinerja tes, akurasi, dan validitas bervariasi (Wiersinga et al., 2020).

Pemeriksaan Laboratorium

Pada penderita COVID-19, jumlah sel darah putih umumnya bervariasi. Leukopenia, leukositosis, dan limfopenia telah dilaporkan, meskipun limfopenia tampak paling umum. Kadar laktat dehidrogenase dan feritin yang meningkat sering terjadi, dan peningkatan aminotransferase juga dilaporkan. Saat masuk rumah sakit, banyak pasien dengan pneumonia memiliki kadar prokalsitonin serum yang normal; namun, pada mereka yang membutuhkan perawatan ICU, kemungkinan besar prokalsitonin serum akan meningkat. Kadar D-dimer yang tinggi dan limfopenia yang lebih parah telah dikaitkan dengan angka mortalitas. Sputum ekspektasi harus diambil dari pasien dengan batuk produktif; induksi dahak tidak dianjurkan. Aspirasi saluran pernapasan bagian bawah atau bronchoalveolar lavage harus diambil dari pasien yang diintubasi. Jika pengujian awal negatif tetapi kecurigaan untuk COVID-19 tetap ada, WHO merekomendasikan pengambilan sampel ulang dan pengujian dari beberapa area saluran pernapasan (P. Wu et al., 2020).

Peningkatan protein C-reaktif serum (meningkat pada > 60% pasien), laktat dehidrogenase (meningkat pada sekitar 50%-60%), alanine aminotransferase (meningkat pada sekitar 25%), dan aspartat aminotransferase (sekitar 33%). 24 Sekitar 75% pasien mengalami penurunan albumin. Kelainan hematologi yang paling umum adalah limfopenia (jumlah limfosit absolut $<1.0 \times 10^9 / L$), yang terjadi pada 83% pasien rawat inap dengan COVID-19. Pada hubungan dgn koagulopati, perpanjangan waktu protrombin (diperpanjang pada > 5% pasien), trombositopenia ringan (terjadi pada sekitar 30% pasien) dan peningkatan nilai D-dimer (terjadi pada 43% -60% pasien) adalah umum (Wiersinga et al., 2020).

Selain itu, faktor inflamasi (interleukin (IL) -6, IL-10, tumor necrosis factor- α (TNF- α) mengalami peningkatan, menunjukkan status imunitas pasien. Data menunjukkan bahwa pasien ICU memiliki kadar IL-2, IL-7, IL-10, granulocyte colony-stimulating factor (GCSF), 10 kD interferongamma-induced protein (IP-10), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), protein inflamasi makrofag 1- α (MIP-1 α), dan TNF- α plasma yang lebih tinggi (Guo et al., 2020).

Selain gejala pernapasan, trombosis dan emboli paru telah diamati pada penyakit parah. Hal ini sejalan dengan temuan bahwa peningkatan kadar d-dimer dan fibrinogen diamati pada penyakit berat. Fungsi endotel meliputi promosi vasodilatasi, fibrinolisis, dan anti-agregasi. Karena endotel memainkan peran penting dalam regulasi trombotik, profil hiperkoagulasi yang terlihat pada penyakit parah kemungkinan besar mengindikasikan cedera endotel yang signifikan (Yuki et al., 2020).

Pemeriksaan Penunjang Lainnya

CT-scan thoraks pada pasien dengan COVID-19 paling sering menunjukkan *ground-glass opacification* (56,4%) dengan atau tanpa kelainan konsolidasi, konsisten dengan pneumonia virus. Selain itu juga ditemukan *bilateral patchy shadowing* (51.8%) dengan morfologi bulat. Kelainan CT-scan thoraks umumnya bilateral, memiliki distribusi perifer, dan melibatkan lobus bawah. Temuan yang kurang umum termasuk penebalan pleura, efusi pleura, dan limfadenopati (Di Gennaro et al., 2020; Guo et al., 2020). Evolusi kelainan yang cepat dapat terjadi dalam 2 minggu pertama setelah onset gejala, setelah itu mereda secara bertahap (Wiersinga et al., 2020).

Tatalaksana

Tidak ada pengobatan antivirus khusus yang direkomendasikan untuk COVID-19, dan tidak ada vaksin yang tersedia saat ini. Penatalaksanaan di rumah diberikan untuk pasien asimtomatik atau paucisintomatic. Namun membutuhkan penilaian setiap hari terhadap suhu tubuh, tekanan darah, saturasi oksigen, dan gejala pernapasan selama sekitar 14 hari. Penatalaksanaan pasien tersebut harus berfokus pada pencegahan penularan ke orang lain dan pemantauan status klinis dengan rawat inap segera jika diperlukan. Pasien rawat jalan dengan COVID-19 harus tinggal di rumah dan mencoba memisahkan diri dari orang lain di rumah. Selain itu, harus memakai masker wajah saat berada di ruangan (atau kendaraan) yang sama dengan orang lain dan saat datang ke tempat pelayanan kesehatan. Desinfeksi permukaan yang sering disentuh juga penting. Durasi isolasi rumah yang optimal tidak pasti, namun dengan pertimbangan waktu inkubasi sekitar 14 hari tanpa gejala (demam, sesak, dan lain-lain)

dianggap cukup untuk mengakhiri isolasi di rumah (Di Gennaro et al., 2020).

Prognosis

SARS-CoV-2 mungkin kurang lethal dibandingkan SARS-CoV dan MERS-CoV, dengan mortalitas COVID-19 yang dianalisis saat ini adalah 3,4%, lebih rendah dari tingkat kematian SARS (9,6%) dan MERS (sekitar 35%), masing-masing (Wiersinga et al., 2020). *Outcome* yang buruk dari COVID-19 berkaitan dengan penyakit penyerta, termasuk hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan penyakit paru-paru. Kondisi ini lebih umum terjadi pada pria dan terkait dengan riwayat merokok dan minum alkohol (Yuki et al., 2020).

Komplikasi COVID-19 antara lain gangguan fungsi jantung, otak, paru-paru, hati, ginjal, dan sistem koagulasi. COVID-19 dapat menyebabkan miokarditis, kardiomiopati, aritmia ventrikel, dan ketidakstabilan hemodinamik. Penyakit serebrovaskular akut dan ensefalitis diamati dengan penyakit parah (hingga 8% pasien). Peristiwa tromboemboli vena dan arteri terjadi pada 10% hingga 25% pada pasien rawat inap dengan COVID-19. Di ICU, peristiwa tromboemboli vena dan arteri terjadi sekitar 31% hingga 59% pasien dengan COVID-19. Sekitar 17% hingga 35% pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dirawat di ICU, umumnya dikarenakan gagal napas hipoksemik. Di antara pasien di ICU dengan COVID-19, 29% hingga 91% memerlukan ventilasi mekanis invasif. Selain gagal pernapasan, pasien rawat inap dapat mengalami cedera ginjal akut (9%), disfungsi hati (19%), perdarahan dan disfungsi koagulasi (10% - 25%), dan syok septik (6%) (Wiersinga et al., 2020).

Pencegahan

Pencegahan sejauh ini merupakan praktik terbaik untuk mengurangi dampak COVID-19 mengingat kurangnya pengobatan yang efektif. Untuk mencapai tujuan ini, langkah-langkah utamanya adalah sebagai berikut: (1) penggunaan masker; (2) tutup mulut dengan tissue saat batuk dan bersin; (3) mencuci tangan secara teratur dengan sabun atau desinfeksi dengan sabun cuci tangan yang mengandung setidaknya 60% alkohol; (4) menghindari kontak dengan orang yang terinfeksi; (5) menjaga jarak dari orang-orang (Jaga jarak setidaknya 1 m (3 kaki) dengan orang yang batuk atau bersin); dan (6) tidak menyentuh mata, hidung, dan mulut dengan tangan yang tidak dicuci. Khususnya, terkait penggunaan masker wajah, petugas kesehatan disarankan untuk menggunakan respirator partikulat seperti yang bersertifikat N95 atau Filtering FacePiece 2 (FFP2) saat melakukan prosedur yang menghasilkan aerosol dan menggunakan masker medis sambil memberikan perawatan kepada kasus yang dicurigai atau dikonfirmasi (Di Gennaro et al., 2020).

KESIMPULAN

Manifestasi COVID-19 bukan hanya didapatkan pada saluran napas, namun juga pada mata dan perlu menjadi perhatian khusus sebab klinis mata merah sering dijumpai dalam praktek sehari – hari. Ketajaman anamnesa perlu agar diagnose konjungtivitis COVID-19 tidak menjadi overdiagnosed. Selain itu, bagi praktisi kesehatan perlu meningkatkan kewaspadaan ada baiknya bila menemukan klinis mata merah untuk dilakukan skrining guna menghindari penularan dan memutus mata rantai infeksi.

DAFTAR PUSTAKA

- Bertoli, F., Veritti, D., Danese, C., Samassa, F., Sarao, V., Rasso, N., ... Lanzetta, P. (2020). Ocular Findings in COVID-19 Patients: A Review of Direct Manifestations and Indirect Effects on the Eye. *Journal of Ophthalmology*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/4827304>
- Chen, L., Chen, X., Du, H., Deng, C., Zhang, X., Chen, B., & Sun, X. (n.d.). *Journal of Clinical and Experimental Experience against COVID-19 Pandemic in Ophthalmology*. 1–2.
- Danesh-Meyer, H. V., & McGhee, C. N. (2020). Implications of COVID-19 for Ophthalmologists. *American Journal of Ophthalmology*, 223, 108–118. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.09.027>
- Di Gennaro, F., Pizzol, D., Marotta, C., Antunes, M., Racalbutto, V., Veronese, N., & Smith, L. (2020). Coronavirus diseases (COVID-19) current status and future perspectives: A narrative review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(8), 1–11. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082690>
- Dockery, D. M., Rowe, S. G., Murphy, M. A., & Krzystolik, M. G. (2020). The Ocular Manifestations and Transmission of COVID-19: Recommendations for Prevention. *The Journal of Emergency Medicine*, 59(1), 137–140. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.04.060>
- Guo, Y.-R., Cao, Q.-D., Hong, Z.-S., Tan, Y.-Y., Chen, S.-D., Jin, H.-J., ... Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*, 41(22), 1–10.
- Hu, V., & Wolvaardt, E. (2020). Ophthalmology during COVID-19: Who to see and when. *Community Eye Health Journal*, 33(109), 16–19.
- Lawrenson, J. G., & Buckley, R. J. (2020). COVID-19 and the eye. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 40(4), 383–388. <https://doi.org/10.1111/opo.12708>
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Mason, R. J. (2020). Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *European Respiratory Journal*, 55(4), 9–11. <https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>
- Napoli, P. E., Nioi, M., d'Aloja, E., & Fossarello, M. (2020). The Ocular Surface and the Coronavirus Disease 2019: Does a Dual 'Ocular Route' Exist? *Journal of Clinical Medicine*, 9(5), 1269. <https://doi.org/10.3390/jcm9051269>
- Nuzzi, R., Carucci, L. L., & Tripoli, F. (2020). COVID-19 and ocular implications: an update. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s12348-020-00212-4>
- Reviglio, V. E., Osaba, M., Reviglio, V., Chiaradia, P., Kuo, I. C., & O'Brien, T. P. (2020). COVID-19 and ophthalmology: A new chapter in an old story. *Medical Hypothesis, Discovery, and Innovation in Ophthalmology*, 9(2), 71–73.
- Safadi, K., Kruger, J. M., Chowder, I., Solomon, A., Amer, R., Aweidah, H., ... Levy, J. (2020). Ophthalmology practice during the COVID-19 pandemic. *BMJ Open Ophthalmology*, 5(1), e000487. <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2020-000487>
- Shen, C., Wang, Z., Zhao, F., Yang, Y., Li, J., Yuan, J., ... Liu, L. (2020). Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA - Journal of the*

- American Medical Association*, 323(16), 1582–1589.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
- Shi, C., Wang, C., WANG, H., YANG, C., CAI, F., ZENG, F., ... ZHANG, Y. (2020). Clinical observations of low molecular weight heparin in relieving inflammation in COVID-19 patients: A retrospective cohort study. *MedRxiv*, 2020.03.28.20046144. Retrieved from <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.28.20046144v1.full.pdf>
- Shi, H., Han, X., Jiang, N., Cao, Y., Alwalid, O., Gu, J., ... Zheng, C. (2020). Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(4), 425–434.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
- Susilo, A., Rumende, C. M., Pitoyo, C. W., Santoso, W. D., Yulianti, M., Herikurniawan, H., ... Yunihastuti, E. (2020). Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(1), 45–67.
<https://doi.org/10.7454/jpdi.v7i1.415>
- WHO. (2020). *Modes of transmission of virus causing Covid-19: Implications for IPC precaution recommendations*.
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 324(8), 782–793.
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
- Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., ... Song, Y. (2020). Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*, 180(7), 934–943.
<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- Wu, P., Duan, F., Luo, C., Liu, Q., Qu, X., Liang, L., & Wu, K. (2020). Characteristics of Ocular Findings of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmology*, 138(5), 575–578.
<https://doi.org/10.1001/jamaophthol.1.2020.1291>
- Yuki, K., Fujiogi, M., & Koutsogiannaki, S. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology*, 215, 1–7.