

Syifa'

p-ISSN 2087-233X
e-ISSN 2580-6971

MEDIKA

Volum 14
Nomor 1
September 2023

Jurnal Kedokteran dan Kesehatan



Fakultas Kedokteran
Universitas Muhammadiyah Palembang

Susunan Pengelola Jurnal

Penanggung jawab

Yanti Rosita, dr., M.Kes

Pengarah

Liza Chairani, dr., Sp.A, M. Kes
Ni Made Elva Mayasari, dr., Sp.JP
Raden Ayu Tanzila, dr., M.Kes
Yahya, LC., M.PI

Ketua Redaksi

Indriyani, dr. M.Biomed

Tim Editor

Dwi Akbarini, dr.
Santhy Annisa, dr

Penelaah / Mitra Bestari

Dewi Hambar Sari, S.Si., M.Biomed.
Masayu Syarinta Adenina, dr. M.Biomed
Raden Ayu Tanzila, dr., M.Kes
Gulshan Fahmi El Bayani, S.Gz., M.Biomed.
Rike Syahniar, M.Biomed
Dr. Mitayani, dr., M.Si. Med.
Masayu Rulan Adnindya, dr M.Biomed
Rury Tiara Oktariza, dr., M.Si

Alamat Redaksi

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang
Jalan KH. Bhalqi / Talang Banten 13 Ulu Palembang, 30263
Telp. 0711-520045 / Fax. 516899
e-mail: sifa_medika@um-palembang.ac.id

DAFTAR ISI

Perbedaan Hasil Pemeriksaan Hb Elektroforesis dengan One Tube Fragile Osmotic Test pada Pasien Talasemia di RSUD Majalaya <i>Clarissa Putri Diarsa, Yekti Hediningsih, Nabil Hajar</i>	01-08
Hubungan Screen Time Dengan Dry Eye Pada Mahasiswa Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang <i>Yuyun Ayu Safitri, Wahyu Ratna Martiningsih, Swasty Swasty, Andra Novitasari</i>	09-16
Potensi Small Interference RNA (SiRNA) Inhalasi dalam Menghambat Replikasi Dan Transkripsi SARS-Cov-2 <i>Putri Mahirah Afladhanti, Fara Syafira, Raehan Satya Deanasa</i>	17-29
Badai Elektrik: Diagnosis Dan Manajemen <i>Sidhi Laksono, Lidya Pertiwi Suhandoko</i>	30-44
Tinjauan Terkini Covid-19 Pada Mata Dan Kulit <i>Bella Patricia Simanjorang, Margaretha Nathania</i>	45-59

PENGANTAR REDAKSI

Assalamu'alaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh

Ucapan puji dan syukur kami haturkan ke hadirat Allah SWT karena atas karunia dan ridho-Nya Redaksi kembali menerbitkan jurnal Syifa' MEDIKA: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Volume 14 Nomor 01 bulan September 2023. Artikel yang dimuat pada edisi ini merupakan hasil penelitian bersama *civitas academica* berbagai institusi kedokteran dan kesehatan di Indonesia. Semoga materi yang tersaji memberi inspirasi dan manfaat bagi khazanah pengetahuan.

Pembaca yang terhormat, Tim Redaksi tak lupa mengucapkan terima kasih atas partisipasi dan kerja sama berbagai pihak yang turut serta memberikan ide-ide, waktu dan karyanya, serta kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Palembang atas dukungannya kepada Tim Redaksi.

Tak lupa kami mengharapkan ada masukan, kritik dan saran membangun dari berbagai pihak agar jurnal ini dapat menjadi wadah terpilih bagi semua insan akademis di bidang kedokteran dan kesehatan untuk menyalurkan informasinya.

Akhirnya, Redaksi mengucapkan selamat membaca dan terima kasih.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.

Palembang, September 2023

Ketua Redaksi

PERBEDAAN HASIL PEMERIKSAAN HB ELEKTROFORESIS DAN ONE TUBE FRAGILE OSMOTIC TEST PADA PASIEN TALASEMIA DI RSUD MAJALAYA

Clarissa Putri Diarsa¹, Yekti Hediningsih², Nabil Hajar³

¹Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang

²Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang

³Departemen Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang

ABSTRAK

Indonesia merupakan salah satu negara dengan kasus talasemia cukup tinggi. Perlu dilakukan skrining untuk menghentikan atau mengurangi angka kejadian talasemia, antara lain salah satunya menggunakan pemeriksaan Hb elektroforesis dan *One Tube Fragile Osmotic Test*. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain penelitian *cross-sectional*. Penelitian dilakukan di RSUD Majalaya. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien yang pernah melakukan pemeriksaan Hb elektroforesis menurut data rekam medis di RSUD Majalaya sejumlah 24 pasien. Data yang digunakan adalah rekam medis Hb Elektroforesis dan data hasil pemeriksaan *One Tube Fragile Osmotic Test*. Uji statistik menggunakan uji *Chi-square*. Hasil yang didapatkan menunjukkan sebanyak 11 sampel (91,7%) dengan hasil pemeriksaan Hb Elektroforesis talasemia menunjukkan hasil positif pada OTFOT dan sebanyak 1 sampel (8,3%) dengan hasil pemeriksaan Hb Elektroforesis talasemia tetapi menunjukkan hasil negatif pada OTFOT. Ada pula didapatkan 9 sampel (75%) dengan hasil Hb elektroforesis yang menunjukkan tidak talasemia dengan OTFOT positif dan 3 sampel (25%) didapatkan hasil pemeriksaan Hb elektroforesis tidak talasemia dengan OTFOT negatif. Hasil uji *Chi-square* dengan *p-value* 0,590 ($p > 0.05$) menunjukkan tidak ada perbedaan antara hasil pemeriksaan Hb elektroforesis dengan hasil pemeriksaan *One Tube Fragile Osmotic Test*.

Kata kunci : talasemia, hb elektroforesis, *one tube fragile osmotic test*, skrining

ABSTRACT

Indonesia is one of the countries where thalassemia cases are quite high. Screening needs to be done to stop or reduce the incidence of thalassemia, one of which is by using Hb electrophoresis and *One Tube Fragile Osmotic Test*. This research is an analytic observational study with a research design *cross-sectional*. This research was conducted in Majalaya hospital. Sample used in this study were patients who had an electrophoretic Hb examination according to medical record data at Majalaya Hospital, a total of 24 patients. The data used are Hb Electrophoresis medical records and examination results data *One Tube Fragile Osmotic Test*. Statistical test using *Chi-square* test. The results obtained showed that as many as 11 samples (91.7%) with thalassemia Hb Electrophoresis examination results showed positive results on OTFOT and 1 sample (8.3%) with thalassemia Hb Electrophoresis examination results but showed negative results on OTFOT. There were also 9 samples (75%) with Hb electrophoresis results that showed non- thalassemia with positive OTFOT and 3 samples (25%) showed non-thalassemia Hb electrophoretic examination results with negative OTFOT. *Chi-square* test with *p-value* 0,590 ($p > 0.05$) showed no difference between the results of the Hb electrophoresis examination and the results of the examination *One Tube Fragile Osmotic Test*.

Keywords: thalassemia, hb electrophoresis, *one tube fragile osmotic test*, screening

Korespondensi: yektipatklin@gmail.com

Pendahuluan

Talasemia merupakan penyakit hemoglobinopati hereditas dengan angka prevalensinya cukup tinggi di dunia. WHO memperkirakan sekitar 7% populasi global merupakan pembawa sifat talasemia khususnya pada daerah tropis dan subtropis, atau bisa disebut dengan kawasan sabuk talasemia. Kawasan sabuk talasemia sendiri merupakan negara-negara dengan frekuensi gen talasemia yang tinggi. Kawasan tersebut terdiri atas kawasan Asia Tenggara, Mediterania, Timur tengah, Asia Selatan, Semenanjung Cina dan Kelautan Pasifik dengan prevalensi 12-50% kasus talasemia alpha dan 1-20% kasus talasemia beta.^{1,2}

Kawasan Asia Tenggara, salah satunya Indonesia, memiliki angka kejadian kasus talasemia yang cukup tinggi. WHO menyatakan angka insidensi pembawa sifat atau *carrier* talasemia di Indonesia berkisar antara 6 sampai 10 persen dari total penduduk di Indonesia. Data dari Yayasan Thalassemia Indonesia menyatakan kasus talasemia *carrier* di Indonesia mengalami peningkatan sejak tahun 2012 dengan 4.896 kasus dan bertambah terus menerus hingga pada tahun 2018 ditemukan 8.761 kasus talasemia *carrier*. Tidak hanya kasus talasemia *carrier* yang mengalami peningkatan. Hasil data profil kesehatan Indonesia pada tahun 2019-2021 menunjukkan adanya peningkatan kasus talasemia beta mayor. Pada tahun 2019 didapatkan 9.121 kasus dan mengalami peningkatan pada tahun 2020 menjadi 10.531 kasus, serta mengalami peningkatan kembali pada tahun 2021 sebanyak 10.973 kasus. Dari banyaknya peningkatan kasus talasemia di Indonesia, provinsi Jawa Barat merupakan salah satu provinsi dengan angka kejadian talasemia yang cukup banyak. Berdasarkan data yang dimiliki oleh Yayasan Thalassemia Indonesia-Perhimpunan Orang tua Penderita Thalassemia (YTI-POPTI) pada tahun 2018 terdapat 3.264 kasus talasemia

di Jawa Barat. Hal ini menyatakan bahwa Jawa Barat menyumbang kasus talasemia sekitar 40% dari jumlah kasus talasemia di Indonesia.³⁻⁵

Talasemia sendiri adalah penyakit hereditas hemolitik yang menghasilkan mutasi gen globin didalam darah yang menyebabkan penurunan atau tidak diproduksinya rantai globin serta penurunan sintesis hemoglobin dan sel darah merah yang menyebabkan kematian pada individu akibat kekurangan darah atau anemia dan kelebihan zat besi dikarenakan transfusi darah terus menerus yang akan merusak berbagai organ.¹ Penurunan sifat talasemia terjadi secara autosomal resesif, yaitu dimana jika kedua orang tua atau salah satunya seorang penderita atau pembawa sifat talasemia maka anak yang dilahirkan akan beresiko menurunkan sifat talasemia.⁶ Upaya untuk mencegah kenaikan angka prevalensi dan mendeteksi dini talasemia pada anak akibat penurunan sifat talasemia oleh keluarga perlu dilakukan skrining atau pemeriksaan talasemia.

Pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk mengetahui diagnosis talasemia dengan dilakukannya pemeriksaan Hb elektroforesis yang merupakan *gold standard* dan pemeriksaan standar di Indonesia.^{1,7} Pemeriksaan Hb Elektroforesis sendiri dapat menilai mutasi gen globin dengan memperhatikan kadar HbA, HbA₂, HbE dan HbF. Selain pemeriksaan Hb elektroforesis, dalam beberapa studi terdapat pemeriksaan dengan prinsip larutan hipotonik yang jika dicampurkan dengan sel darah merah penderita talasemia sehingga didapatkan lisis. Penggunaan modifikasi dari sifat tersebut terciptalah pemeriksaan *One Tube Fragile Osmotic Test* (OTFOT).⁷ Pemeriksaan ini masih jarang dilakukan di Indonesia tetapi telah dijadikan usulan laboratorium untuk *screening* talasemia di banyak negara berkembang. Beberapa negara di Asia Tenggara salah satunya Thailand, pemeriksaan ini menjadi

pemeriksaan dasar untuk mendeteksi sifat talasemia dan juga mendeteksi bawaan sifat talasemia pada pemeriksaan prenatal.⁴⁻⁶ Selain itu, pemeriksaan ini dinilai mudah untuk dilakukan, cepat, efisien dan tidak memerlukan peralatan yang canggih.¹¹

Berdasarkan pemaparan mengenai kedua pemeriksaan ini terdapat kemungkinan perbedaan hasil antara kedua pemeriksaan tersebut yang menyebabkan pemeriksaan OTFOT ini masih jarang dilakukan jarang di Indonesia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan hasil pemeriksaan Hb elektroforesis dengan *One Tube Fragile Osmotic Test* (OTFOT) pada pasien talasemia khususnya di RSUD Majalaya yang merupakan salah satu rumah sakit rujukan talasemia di Jawa Barat.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode penelitian kuantitatif dengan jenis penelitian observasional analitik dengan desain penelitian *cross-sectional*. Lokasi pelaksanaan dan pengambilan sampel berada di RSUD Majalaya dan berlangsung pada bulan November 2022. Data yang diambil merupakan data rekam medis Hb Elektroforesis dan data hasil pemeriksaan *One Tube Fragile Osmotic Test*. Kajian etik pada penelitian ini diajukan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang No.084/EC/KEPK-FK/UNIMUS/2022. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *simple random sampling*¹² dan penentuan besar sampel ditentukan menggunakan rumus slovin¹² sehingga didapatkan jumlah sampel 24 orang pasien.

Sampel pada penelitian ini adalah pasien yang pernah melakukan pemeriksaan Hb elektroforesis di RSUD Majalaya pada bulan Juni-November 2022 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah sampel

merupakan pasien yang melakukan pemeriksaan Hb Elektroforesis berdasarkan catatan rekam medis di RSUD Majalaya, pasien berusia lebih dari sama dengan satu tahun, dan bersedia untuk diambil darah kembali untuk pemeriksaan OTFOT. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan riwayat transfusi darah kurang dari satu bulan dan kadar hemoglobin lebih dari sama dengan 11.¹³

Alat dan bahan yang digunakan untuk penelitian ini adalah data rekam medis pasien yang pernah melakukan pemeriksaan Hb elektroforesis di RSUD Majalaya dan pemeriksaan OTFOT dibutuhkan pipet mikro, kertas koran, tabung reaksi, larutan *saline* 0,35% sebanyak 5 ml dan darah sebanyak 2 ml. Berikut prosedur pemeriksaan OTFOT.

1. Darah diambil sebanyak 2 ml dari vena mediana cubiti.
2. Masukkan 5 ml larutan saline 0,35% ke dalam tabung reaksi .
3. Ambil darah 20 mikroliter menggunakan pipet mikro .
4. Masukkan darah kedalam tabung reaksi yang didalamnya terdapat larutan saline.
5. Campurkan seluruhnya sampai homogen dan diamkan selama 5 menit dalam suhu ruangan.
6. Lihat hasil reaksi yang terjadi dengan meletakan kertas koran di belakang tabung reaksi. Jika tulisan pada koran di belakang tabung reaksi dapat terbaca atau garis dapat terlihat jelas maka didapatkan hasil negatif dan jika tulisan tidak dapat terbaca atau garis tidak dapat terlihat jelas maka didapatkan hasil positif.^{7,14,15}

Hasil pengamatan pada penelitian ini ditabulasikan menggunakan analisis univariat dan analisis bivariat. Pada analisis univariat menggunakan distribusi frekuensi dan untuk mengetahui sifat

karakteristik sampel akan dilakukan analisis menggunakan *Chi-square* dan *T test unpair*. Pada analisis bivariat menggunakan uji *Chi-square*.

Setelah melalui proses analisis data pada 24 sampel yang meliputi 12 pasien talasemia dan 12 pasien tidak talasemia menggunakan data rekam medis pemeriksaan Hb elektroforesis, diperoleh hasil sebagai berikut.

Hasil Penelitian

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian berdasarkan pemeriksaan Hb Elektroforesis

Karakteristik	Hb Elektroforesis		p- value
	Talasemia	Tidak Talasemia	
Usia-tahun (±SD)	7,25±5,42	13,08±9,21	0,072*
Perempuan – n (%)	3 (12,5%)	8 (33,3%)	0,100#
Laki-laki – n (%)	9 (37,5%)	4 (16,6%)	
Jenis Talasemia			
Talasemia beta minor	2 (16,7%)		
Talasemia beta intermedia	4 (33,3%)		
Talasemia beta mayor	1 (8,3%)		
HbE beta talasemia	2 (16,7%)		
Talasemia delta beta	3 (25%)		
Kelompok Anemia			
Anemia hemolitik autoimun	3 (25%)		
Anemia defisiensi besi	9 (75%)		

* $p > 0,05$; tidak ada perbedaan; uji *T Test Unpair*

$p > 0,05$; tidak ada perbedaan; uji *chi-square*

Tabel 1 menunjukkan pasien dengan terdiagnosis talasemia memiliki rata-rata usia 7,25±5,42 sedangkan, pada pasien dengan diagnosis tidak talasemia memiliki rata rata usia 13,08±9,21 dan didapatkan *p-value* 0,072 yang artinya tidak terdapat perbedaan karakteristik antar usia pada sampel penelitian. Berdasarkan karakteristik jenis kelamin, mayoritas pasien yang mengikuti penelitian ini terdiagnosis talasemia dengan jenis kelamin laki laki dengan

presentase 37,5%. Nilai *p-value* pada penelitian ini 0,100 , menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan karakteristik antara jenis kelamin pada sampel penelitian. Sebagian besar pasien yang terdiagnosis talasemia pada penelitian ini menderita talasemia beta intermedia dengan persentase 33,3% dan pada pasien dengan diagnosis tidak talasemia sebagian besar menderita anemia defisiensi besi dengan persentase 75%.

Tabel 2. Analisis Perbedaan Hasil Pemeriksaan Hb Elektroforesis dengan OTFOT

Hasil Hb Elektroforesis	Hasil OTFOT				Total		p- value
	Positif		Negatif		N	%	
	N	%	N	%			
Talasemia	11	91,7	1	8,3	12	100	0,590*
Tidak Talasemia	9	75	3	25	12	100	
Total	20	83,3	4	16,7	24	100	

* $p > 0,05$; tidak ada perbedaan; uji *chi-square*

Tabel 2 memperlihatkan 11 (91,7%) dari 12 pasien talasemia dari pengujian Hb elektroforesis memiliki hasil positif pada pemeriksaan OTFOT, sedangkan terdapat 1 (8,3%) pasien talasemia

mendapatkan hasil negatif pada pemeriksaan OTFOT. Dari 12 pasien yang tidak terdeteksi talasemia dari pengujian Hb elektroforesis terdapat 9 pasien (75%) yang memiliki hasil positif

pada pemeriksaan OTFOT, 3 pasien (25%) lainnya memiliki hasil negatif pada OTFOT. Pada tabel didapatkan hasil uji *Chi-square* dengan *p-value* 0,590 yang menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan antara hasil pemeriksaan Hb elektroforesis dengan hasil pemeriksaan *One Tube Fragile Osmotic Test*.

Pembahasan

Berdasarkan hasil analisis bivariat pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan hasil antara pemeriksaan Hb elektroforesis dan *One Tube Fragile Osmotic Test*. Penelitian yang dilakukan oleh Ferdousi (2018), menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan pada pemeriksaan Hb elektroforesis dengan *One Tube Fragile Osmotic Test*.¹¹ Penelitian lain menjelaskan bahwa pemeriksaan Hb elektroforesis digunakan untuk mengidentifikasi dan mengukur hemoglobin normal (stabil) dan abnormal (tidak stabil) akibat mutasi gen globin¹⁶. Pribadi (2016) menjelaskan pemeriksaan OTFOT digunakan untuk melihat sel darah merah pasien mengalami lisis yang disebabkan perbandingan luas permukaan sel terhadap volume sel akibat rantai globin yang tidak stabil dikarenakan ada mutasi pada hemoglobin dalam darah.¹⁷ Berdasarkan referensi yang didapatkan pemeriksaan OTFOT dapat dikatakan positif dan hasil Hb elektroforesis dikatakan talasemia jika rantai globin tidak stabil yang mengakibatkan adanya mutasi pada hemoglobin.

Faktor yang mempengaruhi hasil dari kedua pemeriksaan ini adalah adanya riwayat penyakit lain. Pada penelitian ini, terdapat pasien yang terdiagnosis talasemia melalui data rekam medis pemeriksaan Hb elektroforesis, tetapi saat dilakukan OTFOT didapatkan hasil negatif. Kemudian dilakukan observasi pada data rekam medis pada pasien yang mengalami kasus tersebut. Pasien dinyatakan menderita talasemia beta intermedia dengan riwayat anemia

hemolitik autoimun. Ferdousi *et.al* (2018) menemukan kasus yang sama bahwa pada 40 pasien yang terdeteksi talasemia melalui pemeriksaan Hb elektroforesis, 12 diantaranya didapatkan hasil OTFOT negatif.¹¹ Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Muhammad Chalid *et.al* (2019) dijelaskan bahwa peningkatan fragilitas osmotik yang menyebabkan negatif palsu pada OTFOT dapat ditemukan pada toksisitas obat atau zat kimia, anemia hemolitik autoimun, luka bakar dan leukemia limfositik kronis.¹⁸

Terdapat pula pasien yang terdiagnosis tidak talasemia melalui data rekam medis pemeriksaan Hb elektroforesis tetapi memiliki hasil OTFOT yang positif. Hasil observasi dari data rekam medis pasien ditemukan pasien mengalami kasus tersebut didapatkan pasien terdiagnosis anemia defisiensi besi. Kasus ini dijelaskan pada penelitian yang dilakukan oleh Wiwanitkit (2009), menyatakan hasil OTFOT positif palsu terjadi akibat pasien menderita anemia yang disebabkan oleh defisiensi B6, defisiensi asam folat, defisiensi besi, post splenektomi, polisitemia vera, ikterik obstruktif dan nekrosis hati akut-subakut.¹⁹ Selain pasien dengan riwayat anemia defisiensi besi dan anemia hemolitik autoimun yang ditemukan pada penelitian ini, memiliki hasil yang sama antara data rekam medis Hb elektroforesis dan pemeriksaan OTFOT.

Faktor lain yang mempengaruhi hasil kedua pemeriksaan tersebut adalah nilai indeks eritrosit meliputi *Mean corpuscular volume* (MCV), *Mean corpuscular hemoglobin* (MCH), dan *Mean corpuscular hemoglobin concentration* (MCHC). Pada pasien yang terdeteksi talasemia, dalam penelitian ini didapatkan nilai indeks eritrosit yang rendah dibandingkan dengan standar. Nilai indeks eritrosit dikatakan rendah jika nilai MCV < 80 fL, MCH < 27 pg, dan MCHC < 32 g/dL.¹³ Penelitian lain

menyatakan pada HbE talasemia menunjukkan hasil Hb elektroforesis yang tidak normal yaitu adanya HbA₂ dan HbF yang mengalami kenaikan, kadar HbA turun, dan adanya kadar HbE pada pasien menderita HbE talasemia. Terdapat pula hasil pemeriksaan indeks eritrosit yang mengalami penurunan dan saat dilakukan pengujian fragilitas osmotik didapatkan hasil darah pada penderita HbE talasemia mengalami lisis pada larutan NaCl dengan konsentrasi 0,35%.^{20,21}

Pada penelitian ini didapatkan sampel pasien yang menderita anemia defisiensi besi dan anemia hemolitik autoimun. Sampel pasien yang menderita anemia defisiensi besi memiliki kadar indeks eritrosit yang cenderung menurun pada MCV dan MCH, serupa dengan pasien talasemia. Hal tersebut merupakan penyebab hasil positif palsu pada pemeriksaan OTFOT pasien yang tidak terdiagnosis talasemia berdasarkan rekam medis pemeriksaan Hb elektroforesis. Penelitian yang dilakukan oleh Setiawan (2019), didapatkan gambaran morfologi eritrosit yang sama dengan pasien talasemia yaitu hipokrom mikrositer, pasien dengan anemia defisiensi besi ditandai dengan kadar MCH, MCV dan MCHC yang menurun.²²

Pasien dengan riwayat anemia hemolisis autoimun memiliki nilai indeks eritrosit yang mengalami peningkatan atau normal. Hal ini serupa dengan hasil penelitian yang dilakukan Rahadianto (2020) bahwa didapatkan 2 pasien terdiagnosis anemia hemolisis autoimun dengan nilai indeks eritrosit yang meningkat.²³ Penelitian Chalid *et.al* (2019) didapatkan fragilitas osmotik mengalami peningkatan pada anemia hemolisis autoimun dikarenakan indeks eritrosit yang cenderung mengalami peningkatan atau normal.¹² Hal ini menyebabkan pemeriksaan OTFOT didapatkan hasil negatif palsu pada pasien yang terdiagnosis talasemia berdasarkan

rekam medis pemeriksaan Hb elektroforesis.

Simpulan dan Saran

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan antara Hb elektroforesis dan *One Tube Fragile Osmotic Test* (OTFOT) pada pasien talasemia di RSUD Majalaya. Hal ini disebabkan karena kedua pemeriksaan tersebut dapat mengidentifikasi rantai globin yang tidak stabil. Penelitian ini hanya sebatas pemeriksaan pasien di rumah sakit, sehingga perlu dilakukan penelitian lain yang lebih difokuskan pada pemeriksaan OTFOT untuk dapat dipelajari lebih lanjut.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan terimakasih kepada Universitas Muhammadiyah Semarang yang telah memberikan dukungan selama menjalankan penelitian ini. Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada pihak rumah sakit yang telah memfasilitasi penelitian sehingga terbitlah artikel ilmiah ini. Semoga penelitian dapat menjadi referensi ilmiah yang bermanfaat.

Daftar Pustaka

1. Rujito L. 2019. Buku referensi : Talasemia : Genetik dasar dan pengelolaan terkini. 1st ed. Purwokerto: Penerbit UNSOED Press.
2. Lee JS, Rhee TM, Jeon K, Cho Y, Lee SW, Han K Do, et al. Epidemiologic trends of thalassemia, 2006–2018: A nationwide population-based study. *Journal of Clinical Medicine*. 2022,11(9): 1-9.
3. Khikmah FA. dan Prijopranto HS. Prevalensi talasemia beta minor dengan menggunakan indeks mentzer pada pasien anemia suku sabu di RSUD sabu

- raijua. *Journals Ners Community*. 2022,13(2):301–306.
4. Kamil J, Gunantara T, Suryani YD. Analisis faktor-faktor yang memengaruhi kualitas hidup penderita talasemia anak di RSUD al-ihsan kabupaten bandung tahun 2019. *Jurnal Integrasi Kesehatan dan Sains*. 2020,2(2):140–144.
 5. Suhana, Kusumajaya H, Nurvinanda R. Faktor faktor yang berhubungan dengan kejadian talasemia beta mayor pada anak. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*. 2023,5(4):1713–1724.
 6. Thavorncharoensap M, Torcharus K, Nuchprayoon I, Riewpaiboon A, Indaratna K, Ubol BO. Factors affecting health-related quality of life in thai children with thalassemia. *BioMed Central Blood Disord*. 2010,10:1–10.
 7. Ismail M, Patel NG. Effectiveness of naked eye single tube osmotic fragility test for screening of β -thalassemia trait from north maharashtra region, india. *International Journal Community Medicine*. 2016,3(5):1255–1260.
 8. Pornprasert S, Tookjai M, Punyamung M, Pongpunyayuen P, Treesuwan K. Proficiency testing program for hemoglobin E, A2 and F analysis in thailand using lyophilized hemoglobin control materials. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2018,56(4):1-7.
 9. Bancone G, Gilder ME, Chowwiwat N, Gornsawun G, Win E, Cho WW, et al. Prevalences of inherited red blood cell disorders in pregnant women of different ethnicities living along the thailand-myanmar border. *Wellcome Open Res*. 2017,2(27): 1-21
 10. Nopparatana C, Nopparatana C, Saechan V, Karnchanaopas S, Srewaradachpisal K. Prenatal diagnosis of α - and β -thalassemias in southern thailand. *International Journal of Hematology*. 2020,11(2): 1-9.
 11. Ferdousi A, Ahmad M, Sharma J Das, Samad R, Ullah AZ. Role of naked eye single tube red cell osmotic fragility test (NESTROFT) in detecting beta-thalassemia trait. *Journal Bangladesh Coll Physicians Surg*. 2018,36(4):1-8.
 12. Yusuf M. 2017. Metode penelitian kuantitatif, kualitatif dan penelitian gabungan. Jakarta: Kencana.
 13. Pagana K, Pagana T, Pagana T. 2019. *Mosby's diagnostic & laboratory test reference*. Missouri: Elsevier.
 14. Verma S, Bhargava M, Mittal S, Gupta R. A rare cause of elevated fetal hemoglobin in a child: Homozygous delta-beta thalassemia. *Pediatric Hematology Oncology Journal*. 2021,6(4): 222-227.
 15. Allen A, Perera S, Perera L, Rodrigo R, Mettananda S, Matope A, et al. A “one-stop” screening protocol for haemoglobinopathy traits and iron deficiency in sri lanka. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2019,6(6):1–8.
 16. Setyaningrum A. 2020. Telaah pemeriksaan hb elektroforesis metode kapilarisasi untuk diagnosis thalassemia.[Skripsi]. Politeknik Kesehatan Jakarta III, Jakarta.
 17. Pribadi A, Mose J, Effendi J. MCV-MCH value and one tube osmotic fragility test (OTOFT) method for thalassemia trait detection in pregnancies. *Medicine Science | International Medical Journal*. 2016,5(2):384-

- 392.
18. Chalid D MG, Sugiarto C, Sadeli L. 2015. Morfologi eritrosit pada sediaan apus darah tepi (SADT) sampel dengan hasil pemeriksaan one tube osmotic fragility test (OTFOT) positif. [Skripsi]. Universitas Kristen Maranatha, Bandung.
 19. Wiwanitkit V. Resistance to fragility test of red blood cell in thalassemia and reduction of osmotic force at cell surface. *Iranian Journal of Medicine Hypotheses and Ideas*. 2009,3(1):1-2.
 20. Zainuddin V, Abdullah AA, Arif M. Talasemia beta hemoglobin E. *Indonesia Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2016,22(1):309-312.
 21. Nurul, Aman A, Ratna G. Kajian keluarga thalasemia β -hemoglobin E. *Indonesia Journal of Clinical Pathology Medicine Laboratory*. 2018,13(3):104-108.
 22. Setiawan A, Merta IW, Sudarmanto IG. Gambaran indeks eritrosit dalam penentuan jenis anemia pada penderita gagal ginjal kronik di RSUD sanjiwani gianyar. *Meditory*. 2019, 7(2):130–137.
 23. Rahadianto, Arthamin M. Autoimmune Hemolytic Anemia (AIHA) and Hypereosinophillia in Multiple Myeloma Patients in Saiful Anwar Hospital, Malang. *Hang Tuah Medical Journal*. 2020, 18(1):100–113.

HUBUNGAN SCREEN TIME DENGAN DRY EYE PADA MAHASISWA KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SEMARANG

Yuyun Ayu Safitri¹, Wahyu Ratna Martiningsih², Swasty², Andra Novitasari³

¹Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang

²Departemen Ilmu Penyakit Mata Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang

³Departemen Medical Education Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang

ABSTRAK

Prevalensi *dry eye* di Indonesia mencapai 27,5% pada kelompok usia muda (17-35 tahun). Sejak diterbitkan peraturan Kemendikbud 36962/MPK.A/HK/2020 pembelajaran dilakukan secara *online* yang mengharuskan mahasiswa kedokteran untuk menggunakan perangkat digital seperti tablet, komputer, dan *smartphone* dalam waktu jangka lama sehingga meningkatkan *screen time* pada mahasiswa. Penelitian ini bertujuan membuktikan hubungan *screen time* dengan *dry eye* pada mahasiswa kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang. Metode penelitian ini observasional analitik desain *cross sectional*. Instrumen penelitian menggunakan kuesioner *screen time*, kuesioner OSDI dan *Schirmer Test I*. Uji statistik menggunakan korelasi *chi square*. Sebanyak 59 subjek penelitian, mayoritas berusia 21-25 tahun (91,5%), berjenis kelamin perempuan (62,7%), memiliki durasi *screen time* tinggi (69,5%), aktivitas dilakukan saat *screen time* adalah komunikasi melalui media sosial dan mencari referensi tugas kuliah (49,2%), menggunakan alat media elektronik *handphone* (61%), aplikasi yang sering dibuka adalah *whatsapp* (55,9%), posisi tersering saat *screen time* yaitu duduk (61%), responden yang mengalami *dry eye* (57,4%). Uji *chi square* didapatkan *p value* 0,002. Terdapat hubungan *screen time* dengan *dry eye* pada mahasiswa kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang.

Kata kunci: *screen time*, *dry eye*, mahasiswa kedokteran.

ABSTRACT

Prevalence *dry eye* in Indonesia it reaches 27.5% in the young age group (17-35 years). Since the publication of the Ministry of Education and Culture regulation 36962/MPK.A/HK/2020, learning has been carried out online which requires medical students to use digital devices such as tablets, computers, and *smartphone* over a long period of time thus increasing *screen time* on students. This study aims to prove the relationship *screen time* with *dry eye* in medical students at Muhammadiyah University of Semarang. This research method is observational analytic design *cross sectional*. The research instrument used a questionnaire *screen time*, OSDI questionnaire and *Schirmer Test I*. Statistical test using correlation who squares. A total of 59 research subjects, the majority aged 21-25 years (91.5%), female (62.7%), had duration *screen time* high (69.5%), activities carried out when *screen time* is communication through social media and looking for references for coursework (49.2%), using electronic media tools *cellphone* (61%), the application that is often opened is *whatsapp* (55.9%), the most common position at the time *screen time* namely sitting (61%), respondents who experienced *dry eye* (57.4%). Test who squares obtained *p-value* 0.002. There is a relationship *screen time* with *dry eye* in medical students at Muhammadiyah University of Semarang.

Keywords: *screen time*, *dry eye*, medical student.

Korespondensi: yynysftr@gmail.com

Pendahuluan

Dry eye menjadi salah satu penyakit mata paling umum di dunia dengan prevalensi berkisar antara 4,4% hingga 50%.¹ Di Asia Tenggara prevalensi *dry eye* sekitar 20% hingga 52,4%.² Persentase kejadian *dry eye* di Indonesia sendiri mencapai hingga 27,5% pada kelompok usia muda (17-35 tahun).³ *Dry eye* merupakan gangguan lapisan air mata karena kekurangan atau penguapan berlebihan sehingga merusak permukaan interpalpebral dan disertai gejala okular.⁴ Lapisan air mata terdiri dari lipid yang diproduksi oleh kelenjar meibom, *aqueous* oleh kelenjar lakrimal primer dan aksesori (kelenjar Krause dan kelenjar Wolfring), dan mucin oleh sel goblet konjungtiva.⁴ Tiga komponen ini membentuk keseimbangan kompleks yang mampu mempertahankan stabilitas lapisan air mata.⁵ Gangguan pada unit fungsional ini dapat menyebabkan *dry eye*.⁵

Dry eye muncul dengan gejala ketidaknyamanan mata, nyeri, sensasi terbakar, sensasi benda asing, peradangan, fotosensitifitas, gangguan penglihatan, bahkan menyebabkan hilangnya penglihatan.⁶ Etiologi *dry eye* bersifat multifaktorial, namun diperkirakan dimediasi oleh faktor risiko antara lain jenis kelamin, usia, auto imun, gangguan sistemik, paparan lingkungan (*Air Conditioner* [AC], aktivitas visual jangka panjang seperti membaca buku dan penggunaan perangkat digital, waktu tidur, penggunaan lensa kontak, berkendara saat malam hari), operasi refraksi, dan penggunaan obat-obatan.⁷

Sejak diterbitkan peraturan Kemendikbud 36962/MPK.A/HK/2020 tentang Pedoman Penyelenggaraan Belajar Dari Rumah Dalam Masa Darurat Penyebaran Covid-19, seluruh kegiatan belajar di tingkat sekolah dasar hingga perguruan tinggi melakukan pembelajaran secara *online* yang

mengharuskan peserta didik termasuk mahasiswa kedokteran untuk menggunakan perangkat digital seperti tablet, komputer, dan *smartphone* dalam waktu jangka panjang.⁸ Mahasiswa kedokteran adalah sekelompok mahasiswa yang lebih banyak membaca dibandingkan mahasiswa dari fakultas lain.⁸ Konsep *long-life learner* mengharuskan mahasiswa kedokteran untuk membaca dan memperbarui ilmu kedokteran setiap saat.⁸

Perangkat digital berguna dalam mengakses aplikasi *Zoom Meeting*, *Google Meet*, *Microsoft Teams* maupun *searching* jurnal materi pembelajaran atau *textbook*.⁸ Total waktu harian yang dihabiskan menatap layar digital disebut *screen time*.⁸ *Screen time* membuat perubahan homeostasis film air mata.⁸ Studi penelitian oleh Tangmonkongvoragul menunjukkan *screen time* dalam waktu yang lama ≥ 4 jam/hari dikaitkan dengan peningkatan keparahan *dry eye* 70,8%.⁹ Studi lain Cremers menyatakan *screen time* ≥ 4 jam/hari dikaitkan dengan *dry eye* dan atrofi kelenjar meibom karena penurunan tingkat kedipan.¹⁰ Penelitian oleh Michael dengan sampel 322 orang mengatakan bahwa peningkatan waktu paparan layar digital adalah faktor risiko positif penyakit *dry eye* 7,3%.¹¹

Tujuan dari penelitian ini adalah mendiskripsikan hubungan *screen time* dengan *dry eye* pada mahasiswa kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang.

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian kuantitatif observasional dengan pendekatan *cross sectional*. Populasi pada penelitian ini adalah mahasiswa kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang. Jumlah sampel yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 59 subjek. Teknik pengambilan sampel yang digunakan

adalah *consecutive sampling*. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah mahasiswa yang kooperatif mengisi *informed consent* dan kuesioner, mahasiswa yang hadir saat pengambilan data. Sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah mahasiswa yang memakai kontak lensa, mahasiswa dengan riwayat operasi katarak, operasi glaukoma, atau operasi trauma okular, mahasiswa dengan penyakit sistemik.

Penelitian ini bertempat di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang dan dilaksanakan pada tanggal 10-19 Februari 2023. Alat ukur yang digunakan untuk mengukur *screen time*

pada penelitian ini adalah kuesioner.¹² Sedangkan alat ukur yang digunakan untuk mengukur *dry eye* pada penelitian ini adalah kuesioner *Ocular Surface Disease Index (OSDI)* dan tes Schirmer I.^{5,13} Kuesioner OSDI memiliki 12 pertanyaan yang mencakup tiga subskala: gejala mata, fungsi visual, dan pemicu lingkungan.¹³ Setiap pertanyaan dapat dijawab dengan skala 0-4.¹³ Skor OSDI berkisar dari 0 hingga 100 poin dan ditentukan dengan mengalikan skor total semua pertanyaan dengan 25 dan membagi hasilnya dengan jumlah pertanyaan.¹³

Tabel 1. Klasifikasi *Dry Eye* Menurut Kuesioner OSDI.¹³

Tingkat keparahan	Skor OSDI
Normal	0-12 poin
Ringan	13-22 poin
Sedang	23-32 poin
Berat	33-100 poin

Tes Schirmer I menilai refleks sekresi air mata dengan merangsang konjungtiva.⁵

Cara melakukan tes Schirmer I:⁵

- Letakkan strip Schirmer dekat kantung lateral yaitu di *cul-de-sac inferior*
- Pasien diminta menutup mata
- Lepaskan strip setelah 5 menit
- Abnormal apabila strip yang terbasahi <10 mm



Gambar 1. Tes Schirmer I

Normal apabila >10mm. Nilai ≤10 mm dinyatakan *dry eye* tingkat ringan, ≤5 mm *dry eye* tingkat sedang dan ≤2 mm *dry eye* tingkat berat.⁵ Analisis data yang dipakai adalah analisis deskriptif untuk analisis univariat dan uji *chi square* untuk analisis bivariat. Penelitian ini telah mendapatkan surat keterangan layak etik dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang pada tanggal 6 Februari 2023 dengan nomor surat (No.013 / EC / KEPK-FK / UNIMUS / 2023).

Hasil Penelitian

Setelah melalui proses analisis data, hanya terdapat 59 responden yang dapat dianalisis skornya berdasarkan kuesioner *Screen Time*, kuesioner OSDI dan tes Schirmer I. Karakteristik responden ditampilkan dalam tabel 2.

Tabel 2. Karakteristik Responden

No.	Variabel	Frekuensi (N=59)	Persentase (%)
1.	Usia		
	<21 tahun	5	8,5
	21-25 tahun	54	91,5
	>25 tahun	0	0,0
2.	Jenis Kelamin		
	Laki-laki	22	37,3
	Perempuan	37	62,7
3.	Durasi screen time		
	≥2 jam/hari	41	69,5
	<2 jam/hari	18	30,5
4.	Aktivitas tersering saat screen time		
	Komunikasi melalui media sosial dan mencari referensi tugas kuliah	29	49,2
	Komunikasi melalui media sosial dan berbelanja <i>online</i>	15	25,4
	Komunikasi melalui media sosial dan bermain game	12	20,3
	Komunikasi melalui media sosial, mencari referensi tugas kuliah, dan berbelanja <i>online</i>	3	5,1
5.	Alat media elektronik yang digunakan	36	61,0
	<i>Handphone</i>	23	39,0
	Laptop dan <i>Handphone</i>		
6.	Aplikasi saat screen time		
	<i>Whatsapp</i>	33	55,9
	<i>Instagram</i>	17	28,8
	<i>Youtube</i>	9	15,3
7.	Posisi tubuh saat screen time		
	Duduk	36	61,0
	Tiduran	23	39,0
8.	Dry Eye		
	Ya	34	57,6
	Tidak	25	42,4

Tabel 4.1 menunjukkan sebaran karakteristik 59 responden. Mahasiswa yang memiliki usia antara 21-25 tahun sebanyak 54 responden (91,5%), dan <21 tahun sebanyak 5 responden (9,4%). Mayoritas responden berjenis kelamin perempuan sebanyak 37 orang (62,7%), dibandingkan laki-laki sebanyak 22 orang (37,3%). 41 responden memiliki durasi *screen time* tinggi (69,5%) dan 18 responden dengan durasi *screen time* rendah (30,5%). Aktivitas *screen time* paling sering adalah berkomunikasi melalui

media sosial dan mencari referensi atau jurnal tugas kuliah sebanyak 29 responden (49,2%). Mayoritas responden menggunakan alat media elektronik *handphone* sebanyak 36 orang (61%). Aplikasi yang sering dibuka saat *screen time* adalah *whatsapp* dengan jumlah 33 orang (55,9%). Sebagian besar posisi tubuh saat *screen time* adalah dengan posisi duduk sebanyak 36 orang (61%). Sebanyak 34 responden mengalami *dry eye* (57,6%) dan 25 responden (42,4%) tidak *dry eye*.

Tabel 3. Uji Korelasi Chi Square

		Dry Eye				p value	Koefisien Korelasi (r)
		Ya		Tidak			
		n	%	n	%		
Screen Time	Tinggi	29	70.7	12	29.3	0.002	+0.400
	Rendah	5	33.3	13	72,2		

Berdasarkan analisis bivariat, nilai *p-value* uji *Chi-Square* didapatkan 0,002 (<0,05) yang berarti bahwa terdapat hubungan antara *screen time* dengan *dry eye* pada mahasiswa kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang dan tingkat korelasi $r = +0,400$ yang berarti hubungan antara kedua variabel tersebut cukup kuat dengan arah positif. Hal ini bermakna semakin tinggi *screen time* maka semakin tinggi pula kejadian *dry eye*.

Pembahasan

Hasil penelitian menunjukkan bahwa responden sebagian besar mengalami *dry eye* (57,6%). Hasil ini lebih tinggi dibandingkan penelitian sebelumnya oleh Utami (2021) pada penelitiannya mahasiswa Sarjana Pendidikan Dokter UIN Maulana Malik Ibrahim Malang mengalami *dry eye* yaitu sebesar (55%) dengan distribusi responden perempuan sebanyak 43 orang (71,67%) dan laki-laki sebanyak 17 orang (28,33%).¹⁴ Kejadian *dry eye* pada penelitian ini lebih tinggi dapat disebabkan karena mayoritas responden memiliki jenis kelamin perempuan.¹⁴ Selaras dengan penelitian Garza-Leo (2016) menyatakan bahwa perempuan lebih cenderung memiliki skor OSDI tinggi dibandingkan laki-laki.¹⁵ Studi epidemiologi *Women's Health Study and Physician's Health*, prevalensi *dry eye* pada laki-laki dan perempuan mengalami peningkatan setelah berusia 50 tahun setiap lima tahun, dimana prevalensi perempuan lebih tinggi.¹⁶

Jenis kelamin adalah faktor risiko munculnya *dry eye*, perempuan berisiko karena perubahan beberapa hormonal (progesterone, estrogen, dan androgen) terutama peningkatan hormon estrogen dan penurunan hormon androgen akan mempengaruhi permukaan okular dan mengurangi stabilitas okular, meningkatkan tekanan osmotik serta mengurangi sekresi air mata.¹⁷ Selain itu dapat juga dipengaruhi oleh degenerasi pada kelenjar meibom yang menghasilkan lipid sehingga mengganggu komposisi mata.¹⁷ Pada penelitian ini usia responden berkisar 20-25 tahun sehingga *dry eye* karena gangguan produksi dan degeneratif pada kelenjar meibom dapat disingkirkan.¹⁷

Screen time didefinisikan sebagai waktu yang habis dalam penggunaan alat elektronik baik menggunakan laptop atau komputer, pemakaian *gadget*, menonton video ataupun bermain *game*.¹⁸ Peningkatan durasi *screen time* diasumsikan sebagai dampak dari *home learning*, dimana media elektronik selalu digunakan untuk pembelajaran.¹⁸ Menurut penelitian Tasya (2021) kebanyakan mahasiswa menggunakan media elektronik guna mengakses internet dalam aktivitas kesehariannya dibandingkan bukan mahasiswa, mahasiswa memiliki *screen time* yang tinggi yaitu 8-12 jam/hari.¹⁸ Hal tersebut didukung oleh penelitian Rifa (2021) bahwa durasi *screen time* > 2 jam yaitu 6-10 jam/hari terjadi pada mahasiswa Fakultas Kedokteran

Pembangunan Nasional Veteran Jakarta.¹⁹

Tabel 4.1 menunjukkan bahwa media elektronik paling sering saat *screen time* adalah *handphone* dengan aktivitas tersering dilakukan mahasiswa adalah berkomunikasi melalui media sosial dan mencari referensi atau jurnal tugas kuliah.¹⁹ Selaras dengan penelitian Tasya (2021) bahwa perangkat elektronik yang banyak digunakan mahasiswa yaitu *handphone* dan laptop yang fungsinya untuk membaca artikel referensi dan *ebook*, sebagai media pembelajaran *home learning* serta berinteraksi sosial dalam kehidupan sehari-hari.¹⁸ *Screen time* tidak hanya sebagai media pembelajaran dan komunikasi tetapi juga digunakan untuk aktivitas yang mengakses media sosial seperti *whatsapp*, *youtube*, dan *instagram*.²⁰ Tabel 4.1 menunjukkan aplikasi yang paling sering digunakan mahasiswa ketika melakukan *screen time* adalah *whatsapp*. Aplikasi ini berguna dalam memberikan informasi penting terkait perkuliahan yang dibagikan ke grup angkatan sehingga lebih sering dibuka dibanding aplikasi lainnya.²⁰

Hasil analisis *chi-square* menunjukkan bahwa terdapat hubungan *screen time* dengan *dry eye* dengan nilai *p-value* 0,002 ($p < 0,05$) dan tingkat korelasi $r = +0,400$ yang berarti hubungan antara kedua variabel tersebut cukup kuat dengan arah positif. Hal ini bermakna semakin tinggi *screen time* maka semakin tinggi pula kejadian *dry eye*. Hasil ini sejalan dengan penelitian Tangmonkongvoragul (2022) bahwa didapatkan hubungan *screen time* dan *dry eye* dengan durasi ≥ 4 jam/hari.⁹ Selaras dengan Perdani (2019) bahwa prevalensi *dry eye* pada staf bagian administrasi yang bekerja di depan layar komputer di kantor Sekretariat Dewan Perwakilan Rakyat Daerah Lampung Tengah sebesar (91%).²¹ Namun

berbeda dengan penelitian Baihaqi (2020) bahwa insiden *dry eye syndrome* pada mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang sebesar (94%) namun tidak terdapat hubungan signifikan paparan *gadget* dengan insiden atau kejadian *dry eye syndrome*, karena durasi *screen time* pada penelitian tersebut hanya 3 jam/hari.²²

Kesimpulan dan Saran

Durasi *screen time* pada mahasiswa kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang kategori tinggi sebesar 69,5% dan kategori rendah sebesar 30,5%. Insiden kejadian *dry eye* pada mahasiswa kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang sebesar 57,6%. Terdapat hubungan signifikan *screen time* dengan *dry eye* pada mahasiswa kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang, yang mana semakin tinggi *screen time* maka semakin tinggi pula kejadian *dry eye*. Perlu dilakukan pemeriksaan *dry eye* yang lebih lengkap seperti pemeriksaan *Tear Film Break Up Time* untuk mengukur stabilitas relatif film air mata prekorneal. Bagi responden dapat mengurangi *screen time* dan mengistirahatkan mata untuk mencegah terjadinya *dry eye*.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada dr. Wahyu Budi Martono, Sp.THT-KL selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang, atas izin partisipasinya dalam pengambilan data. Penulis mengucapkan terima kasih sedalam-dalamnya kepada dr. Wahyu Ratna Martiningsih, Sp.M, dr. Swasty Sp.M, dan dr. Andra Novitasari, M.Pd, selaku dosen pembimbing yang telah banyak memberikan waktu, pengarahan dan bimbingan. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Tim

Penanggung Jawab Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Semarang, yang telah memberikan pedoman dan pengarahan dalam penyusunan karya tulis ilmiah.

Daftar Pustaka

1. Stapleton F, Alves M, Bunya VY. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf.* 2018;15:334-65.
2. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):276-283.
3. Rajagukguk, C., Agung Santoso, S., & Basoeki S. Pengaruh Kemoterapi terhadap Sindroma Mata Kering Menggunakan Tes Ferning Okuler. *Maj Kesehat.* 2018;3(2):57-64.
4. Penny A. Asbell MAL. 2016. *Dry Eye Disease The Clinician's Guide to Diagnosis and Treatment.* New York: Thieme Medical Publishers.
5. Colin Chan ADS. 2015. *Dry Eye A Practical Approach.* New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
6. Wolpert LE, Snieder H, Jansonius NM, Utheim TP, Hammond CJ, Vehof J. The Ocular Surface Medication Use and Dry Eye Symptoms : A large, Hypothesis-free, Population-Based Study in The Netherlands. *Ocul Surf.* 2021;22:1-12.
7. Id IY, Wakamatsu T, Batistela I. Prevalence and Associated Risk Factors for Dry Eye Disease Among Brazilian Undergraduate Students. *PLoS One.* 2021;16(11):1-14.
8. Catur MMSP, Rahmatika A, Oktaria D. Faktor-Faktor yang Memengaruhi Prestasi Akademik pada Mahasiswa Kedokteran Prelinik. *J Ilm Mhs Kedokt Indones.* 2018;6(2):109-117.
9. Tangmonkongvoragul C, Chokesuwattanaskul S, Khankao C. Prevalence of Symptomatic Dry Eye Disease with Associated Risk Factors Among Medical Students at Chiang Mai University due to Increased Screen Time and Stress during COVID-19 Pandemic. *PLoS One.* 2022;17(3):1-12.
10. Cremers SL, Khan ARG, Ahn J. New Indicator of Children's Excessive Electronic Screen Use and Factors in Meibomian Gland Atrophy. *American Journal Ophthalmology.* 2021;229:63-70.
11. Wang MTM, Muntz A, Mamidi B, Wolffsohn JS, Craig JP. Modifiable Lifestyle Risk Factors for Dry Eye Disease. *Contact Lens Anterior Eye.* 2021;44(6).
12. Qiramah R .2022. Hubungan Asupan Energi, Screen Time, dan Durasi Tidur Terhadap Status Gizi Mahasiswa Santri Pondok Pesantren Raudlatut Tholibin Tugurejo Semarang. [Skripsi]. Universitas Islam Negeri Walisongo Semarang, Semarang.
13. Okumura Y, Inomata T, Iwata N. A Review of Dry Eye Questionnaires: Measuring Patient-Reported Outcomes and Health-Related Quality of Life. *Diagnostics.* 2020;10(8):1-21.
14. Utami SK. 2021. Hubungan Durasi Penggunaan Laptop dengan Angka Kejadian Mata Kering pada Mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter UIN Maulana Malik Ibrahim Malang. [Skripsi]. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang.
15. Garza-León, M., Valencia-Garza, M., Martínez-Lea, B., Villarreal-Peña P, Marcos-Abdala, H. G.,

- Cortéz-Guajardo, et al. Prevalence of ocular surface disease symptoms and risk factors in group of university students in Monterrey. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2016;6(44).
16. Paiva CS. Effects of Aging in Dry Eye. *International Ophthalmology Clinic.* 2017;I:47-64.
17. Zemanová M. Review Dry Eye Disease. *Czech Slovak Ophtalmol.* 2021;77(3):107-119.
18. Tasya DF, Bustamam N, Lestari W. Perbandingan Screen Time Berdasarkan Kuantitas dan Kualitas Tidur Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Pembangunan Nasional Veteran Jakarta pada pandemi Corona Virus Disease-19. *J Kedokteran Syiah Kuala.* 2021;21(2).
19. Fauziyyah R, Awinda RC, Besral B. Dampak Pembelajaran Jarak Jauh terhadap Tingkat Stres dan Kecemasan Mahasiswa selama Pandemi COVID-19. *J Biostat Kependudukan, dan Inform Kesehat.* 2021;1(2):113.
20. Adiarsi GR, Stellarosa Y, Silaban MW. Literasi Media Internet di Kalangan Mahasiswa. *Humaniora.* 2015;6(4):470.
21. Perdani AP. Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Dry Eye Syndrome pada Staf Administrasi yang Bekerja dengan Komputer di Kantor Sekretariat Dewan Perwakilan Rakyat Daerah (DPRD) Lampung Tengah. *Fak Kedokt Univ Lampung.* 2019;53(9):1689-1699.
22. Baihaqi SA. 2020. Hubungan Lama Paparan Gadget dengan Insiden Dry Eye Syndrome. [Skripsi]. Universitas Muhammadiyah Semarang, Semarang.

POTENSI *SMALL INTERFERENCE RNA* (siRNA) INHALASI DALAM MENGHAMBAT REPLIKASI DAN TRANSKRIPSI SARS-CoV-2

Putri Mahirah Afladhanti¹, Fara Syafira¹, Raehan Satya Deanasa¹

¹Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

ABSTRAK

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang menginfeksi sistem pernapasan, pencernaan, dan saraf dengan penularan yang cepat dan mortalitas cukup tinggi. Namun, hingga saat ini belum ada terapi khusus untuk mengobati COVID-19. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *small interference RNA* (siRNA) diketahui memiliki efikasi yang baik mengobati infeksi virus DNA dan RNA. Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengetahui potensi inhalasi siRNA dalam menghambat replikasi dan transkripsi SARS-CoV-2. Literatur dicari menggunakan mesin pencari seperti *Google Scholar*, *Science Direct*, *ResearchGate*, dan *National Centre for Biotechnology Information* (NCBI). Kriteria inklusi dan eksklusi digunakan untuk mengeliminasi jurnal yang tidak berhubungan sehingga diperoleh 46 jurnal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa siRNA berpotensi menghambat replikasi dan transkripsi SARS-CoV-2 melalui pendekatan *gene silencing*. siRNA memiliki keunggulan seperti ketahanan ekspresi, efek penghambatan spesifik, efisiensi pada konsentrasi lebih rendah, dan toksisitas rendah. Penggunaan PEG-AuNP sebagai sistem penghantaran siRNA secara inhalasi dapat menurunkan toksisitas dan meningkatkan konsentrasi siRNA. Oleh karena itu, terapi siRNA melalui inhalasi berbasis PEG-AuNP *carrier* perlu dipertimbangkan untuk terapi COVID-19. Studi klinis lebih lanjut mengenai sistem pengiriman yang ideal dan dosis optimal siRNA berbasis PEG-AuNP melalui inhalasi untuk COVID-19 diperlukan.

Kata kunci: *small interference RNA* (siRNA), *polyethylene glycol-coated gold nanoparticles* (PEG-AuNP), replikasi dan transkripsi SARS-CoV-2

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) infects the respiratory, digestive, and nervous systems with rapid transmission and high mortality. However, heretofore there is no specific therapy to treat COVID-19. Previous studies have shown that *small interference RNA* (siRNA) is known to have good efficacy in DNA and RNA viral infections. This literature review aimed to investigate the potential of inhaled siRNA in inhibiting the replication and transcription of SARS-CoV-2. Literature was searched using *Google Scholar*, *Science Direct*, *ResearchGate*, and *National Centre for Biotechnology Information* (NCBI). Inclusion and exclusion criteria were used to eliminate unrelated journals thus 46 journals were obtained. The results showed that siRNA has the potential to inhibit the replication and transcription of SARS-CoV-2 through a *gene silencing* approach. siRNA had several advantages such as robustness of expression, specific inhibitory effect, efficiency at lower concentrations, and low toxicity. The use of PEG-AuNP as a siRNA delivery system by inhalation can reduce toxicity and increase siRNA concentration. Therefore, siRNA therapy through inhalation based on PEG-AuNP carriers needs to be considered for COVID-19 therapy. Further clinical study about ideal delivery system and optimal dosage of inhaled siRNA based PEG-AuNP for COVID-19 are needed.

Keywords: *small interference RNA* (siRNA), *polyethylene glycol-coated gold nanoparticles* (PEG-AuNP), SARS-CoV-2 replication and transcription

Korespondensi: putrimahirah2022@gmail.com

Pendahuluan

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit infeksi jenis baru yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 termasuk dalam jenis virus RNA rantai tunggal positif kelompok β -*coronavirus* yang merupakan satu famili dengan *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV) dan *Middle-East respiratory syndrome coronavirus* (MERS-CoV).¹ Virus ini menyerang sistem pernafasan, pencernaan, dan persarafan dengan proses penularan yang cepat serta angka kematian yang cukup tinggi.² Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO) hingga 12 Februari 2023 kasus COVID-19 terkonfirmasi global mencapai 672.581.763 kasus dengan 6.852.711 jiwa meninggal dunia, sementara di Indonesia telah mencapai 6.732.799 kasus dan 160.843 kasus meninggal dunia.^{3,4}

Penggunaan kombinasi *repurposed drug* masih menjadi terapi yang digunakan pada pasien COVID-19 yang memiliki gejala berat dan dirawat di rumah sakit.⁵ Beberapa *repurposed drug* seperti molnupiravir, remdesivir, lopinavir, *hydroxychloroquine*, dan interferon tidak menargetkan virus secara khusus sehingga kespesifikan terhadap SARS-CoV-2 belum terbukti.^{6,7}

Beberapa dekade terakhir penelitian terapi target dengan pendekatan biomolekular seperti CRISPR-Cas12/13 berbasis SHERLOCK, DETECTR, CARVER dan PAC-MAN, ASO, *antisense peptide nucleic acids*, *ribozymes*, *aptamers*, dan RNAi *silencing therapy* banyak dikembangkan.^{8,9} Salah satu terapi gen yang berpotensi pada pengobatan COVID-19 adalah *small interference RNA* (siRNA). siRNA merupakan molekul dsRNA *non-coding* yang

memiliki panjang 21-25 bp. siRNA memiliki beberapa kelebihan dibanding terapi gen lainnya seperti stabilitas dan penghantaran yang baik, spesifitas dan efisiensi yang tinggi, serta toksisitas yang rendah.¹⁰ siRNA sebagai terapi biologi molekular berbasis pengeditan gen bekerja dengan menargetkan mRNA untuk mensupresi transkripsi genom virus dan memblok replikasi virus.¹¹ Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, siRNA diketahui memiliki efikasi yang baik pada penyakit infeksi virus DNA dan RNA seperti SARS, MERS, ebola, influenza, hepatitis C, hepatitis B, rabies, dan chikungunya.^{12,13}

Pada terapi SARS-CoV-2, diperlukan suatu terapi dalam bentuk inhalasi untuk menurunkan toksisitas dan meningkatkan konsentrasi siRNA dalam mencapai epitel paru yang terinfeksi. Selain itu, pemberian secara inhalasi juga dapat meningkatkan bioavailabilitas yang lebih tinggi dan waktu paruh yang lebih lama dibanding dengan pemberian oral dan intravena.¹⁴ siRNA dapat diberikan secara inhalasi melalui sistem penghantaran nanopartikel. Penggunaan nanopartikel memiliki potensi besar untuk membantu pendistribusian obat dengan berbagai sifat yang dimilikinya seperti ukuran yang kecil sehingga memudahkan penghantaran obat pada tempat yang sulit dicapai.¹⁵ Inhalasi melalui nanopartikel sebagai penghantar obat diketahui memiliki retensi pada paru-paru yang lebih lama dan penetrasi pada lendir mukosa yang lebih baik.¹⁶ Salah satu jenis nanopartikel yakni nanopartikel emas (AuNP) diketahui memiliki biokompatibilitas baik dari segi ukuran, bentuk, stabilitas, dan sifat mudah disintesis.^{15,17} Selain itu, AuNP diketahui memiliki aktivitas antivirus intrinsik yang baik. Berdasarkan penelitian AuNP efektif melawan berbagai jenis virus yakni HIV-1, H1N1, H3N2, H5N1, *hand foot and mouth*

disease (HFMD), dan virus dengue.¹⁶

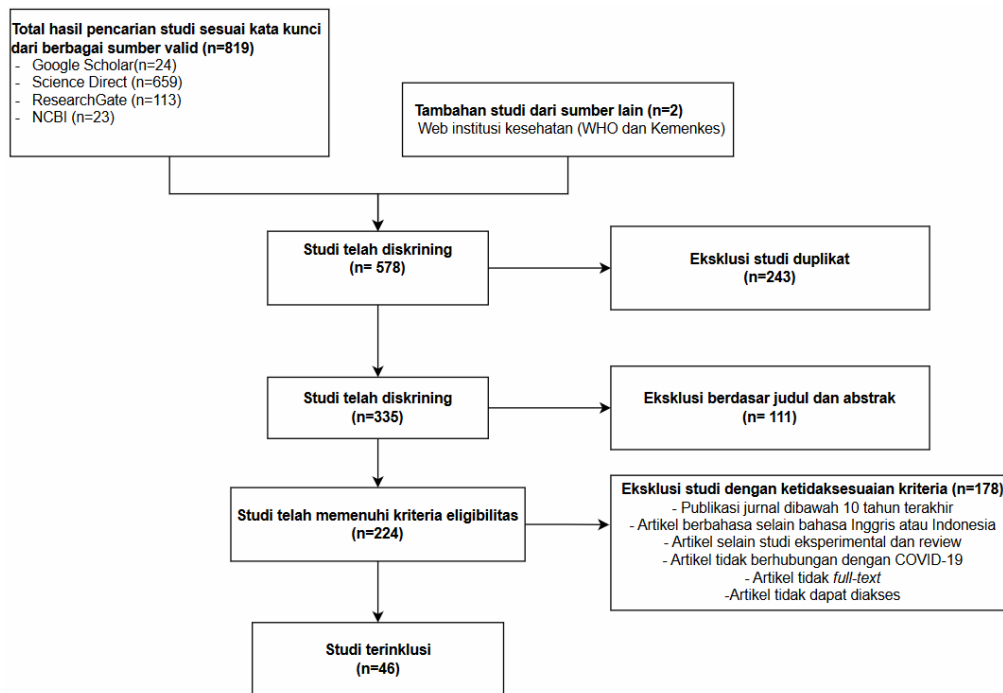
Modifikasi enkapsulasi asam nukleat dalam liposom melalui kondensasi menggunakan bahan polimer seperti *polyethylene glycol* (PEG) dapat meningkatkan sifat sistem nanopartikel dalam meningkatkan efisiensi penghantaran obat.¹⁷ Berdasarkan penelitian oleh Chen *et al.*, tahun 2020 dilaporkan bahwa penggunaan AuNP berlapis PEG (PEG-AuNP) dapat mengurangi klirens obat yang cepat dari sistem retikuloendotelial, memperpanjang waktu sirkulasi obat, dan menghantarkan obat ke target secara efektif dan aman.¹⁸

Berdasarkan tingginya kasus COVID-19 dan belum adanya terapi spesifik COVID-19, maka *literature review* ini dibuat untuk mengetahui potensi siRNA berbasis inhalasi dengan penghantar PEG-AuNP dalam menghambat replikasi dan transkripsi SARS-CoV-2.

Metode

Metode yang digunakan dalam penulisan tinjauan pustaka ini adalah *literature review* dengan menggunakan kata kunci yaitu ("*Small Interference*

RNA") OR (*siRNA*) AND (*Inhalation*) AND ("*Replication and Transcription SARS-CoV-2*") OR ("*Replication and Transcription COVID-19*"). Pencarian literatur dilakukan menggunakan mesin pencari berupa *Google Scholar*, *Science Direct*, *ResearchGate*, dan *National Centre for Biotechnology Information* (NCBI). Kriteria inklusi pada pencarian literatur ini yaitu jurnal penelitian eksperimental secara *in silico*, *in vitro*, dan *in vivo*, serta artikel *review* mengenai penggunaan siRNA dalam menghambat replikasi dan transkripsi SARS-CoV-2 dengan ketentuan publikasi dalam kurun waktu 10 tahun terakhir. Adapun kriteria eksklusi yang digunakan ialah studi yang tidak tersedia dalam bentuk dokumen yang lengkap serta berbahasa selain Indonesia dan Inggris. Dari hasil pencarian literatur, evaluasi kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan dengan menilai judul dan abstrak sebagai langkah awal, kemudian teks lengkap ditinjau apabila terdapat korelasi kata kunci satu sama lain pada jurnal sehingga dapat mendukung penulisan deskripsi atau analisis pada *literature review* ini.



Gambar 1. Alur Hasil Penyaringan Studi Inklusi.

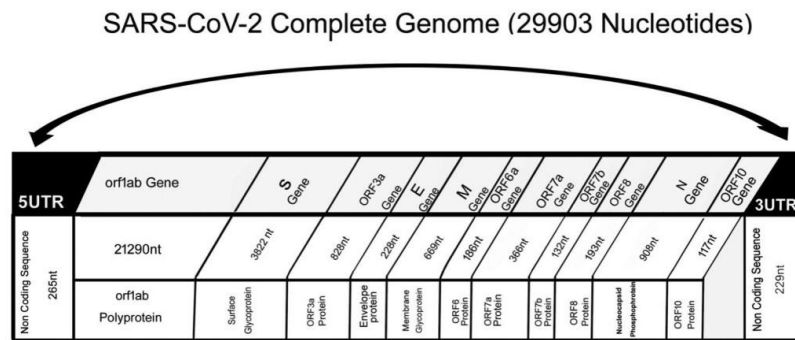
Hasil dan Pembahasan

1. Patogenesis dan Potensi Terapi Target terhadap SARS-COV-2

SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) merupakan virus RNA strain positif *nonsegmented* yang mengandung struktur 5' *cap* bersama dengan 3' *poly-A tail*.⁸ Respon imun terhadap COVID-19 menyebabkan peningkatan sitokin inflamasi dan kemokin yang dihasilkan dengan sintesis protein dari genom SARS-CoV-2. Setelah terhirup melalui tetesan aerosol yang mengandung virus, SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor ACE2 dari epitel nasal.^{19,20} Infeksi SARS-CoV-2 terjadi melalui proses endositosis pada pengikatan subunit virus S1 dari protein *spike* (S) ke reseptor sel *human angiotensin-converting enzyme-2* (ACE2). Jika penghambatan virus tetap tidak berhasil, virus akan menyebar ke organ lain di tubuh yang memiliki reseptor ACE2, termasuk organ seperti jantung, hati,

ginjal, dan usus. Hal ini memicu aktivasi respon imun bawaan tipe interferon dan peningkatan neutrofil; sitokin pro-inflamasi seperti TNF, IL-6, IL-1 β , dan IL-17 diamati, yang pada akhirnya menyebabkan peradangan.²¹

Dua pertiga dari genom SARS-CoV-2 terdiri dari gen *nonstructural proteins* (Nsp) dan sisanya terdiri dari protein struktural. Protein struktural berasal dari sekuens ORF2 - ORF10 dari SARS-CoV-2 yang mengkode protein *spike* (S), protein membran (M), protein *envelope* (E), dan protein nukleokapsid (N). Protein S, M, dan E terlibat dalam pembentukan dinding virus, sementara protein N terlibat sebagai dinding genom RNA. Protein lainnya dihasilkan sebagai dua poliprotein (ORF1a dan ORF1ab), yang disiapkan menjadi 12 protein nonstruktural oleh tiga protease virus.²² Semua protein ini memiliki peran penting dalam replikasi dan transkripsi, menjadikan masing-masing target obat yang potensial.²¹



Gambar 2. Struktur Genom SARS-CoV-2.

(Sumber: Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M, 2020)

Terapi yang bekerja pada SARS-CoV-2 dapat dibagi menjadi beberapa kategori berdasarkan jalur spesifik: (1) pada enzim atau protein fungsional yang penting bagi virus, mencegah sintesis, dan replikasi RNA virus; (2) pada protein struktural virus, menghalangi virus untuk mengikat reseptor sel manusia, atau menghambat proses perakitan virus sendiri; (3) pada faktor penghasil virulensi; (4) pada reseptor atau enzim spesifik inang, mencegah virus masuk ke dalam sel inang.²³ Protein target terkait termasuk Nsp1, Nsp3 (Nsp3b, Nsp3c, PLpro, and Nsp3e), Nsp7–Nsp8 complex, Nsp9–Nsp10, dan Nsp14–Nsp16, 3CLpro, *E-channel* (*E protein*), ORF7a, *Spike*, ACE2, *C-terminal RNA binding domain* (CRBD), *N-terminal RNA binding domain* (NRBD), helikase, RdRp, dan TMPRSS2.²³

Mekanisme *RNA interference* (RNAi), sebagai salah satu terapi dengan pendekatan *gene editing*, yaitu *silencing gene* dimana mencegah ekspresi dari gen tertentu yang terkait dengan kanker, infeksi virus, dan penyakit autoimun.⁷ siRNA dapat menginduksi *gene silencing* pasca-transkripsi dengan menghambat mRNA, sehingga memungkinkan untuk mengobati penyakit yang saat ini belum ada obat spesifik yang tersedia.²⁴ Dibandingkan dengan pendekatan terapi gen lainnya, siRNA memberikan beberapa manfaat seperti ketahanan ekspresi, spesifisitas

efek inhibisi, efisiensi tinggi bahkan pada konsentrasi rendah, dan mengurangi toksisitas.²⁵ Lebih jauh, tidak seperti DNA, siRNA tidak perlu dihantarkan ke inti sel, tetapi hanya ke sitoplasma untuk menghasilkan efek terapeutiknya.²² siRNA dapat digunakan dalam mekanisme *silencing gene* SARS-CoV-2 yang mengkode protein struktural dan nonstruktural. Pendekatan *gene silencing* dapat dilakukan untuk mengurangi efek inflamasi di paru-paru dan organ lain yang menyebabkan kematian pada kasus COVID-19 yang parah.²⁶

2. Peran *Small Interference RNA* (siRNA) dalam Menghambat Replikasi dan Transkripsi SARS-CoV-2

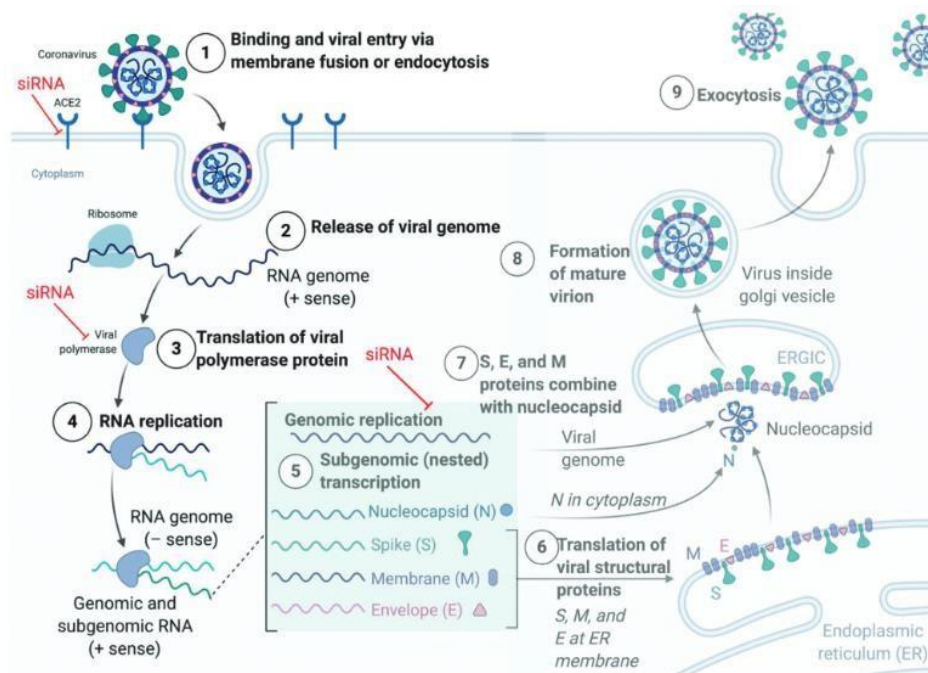
Terapi pengeditan gen berbasis interferensi RNA merupakan pendekatan terapi dengan modifikasi RNA meliputi proses pengaturan pasca-transkripsi, termasuk penyambungan RNA, lokalisasi, stabilitas, dan translasi sehingga terjadi perubahan urutan RNA tersebut tanpa mengubah urutan DNA genomiknya.²⁷ Terapi pengeditan gen berbasis interferensi RNA yang banyak digunakan sebagai terapi mutakhir saat ini ialah siRNA.²⁸ siRNA adalah molekul *double-stranded RNA* (dsRNA) *non-coding* dengan panjang 21–25 bp.⁷ siRNA bersama dengan enzim Argonaute 2 (Ago 2) membentuk *RNA induced silencing complex* (RISC) yang dapat menyebabkan degradasi

target mRNA sehingga proses transkripsi dapat dihambat.^{7,29}

siRNA telah menunjukkan beberapa potensi terapeutik terhadap infeksi virus di saluran pernapasan dan beberapa penyakit lainnya.²⁷ siRNA memiliki peran dalam *gene silencing* SARS-CoV-2 melalui protein struktural maupun protein nonstruktural. Genom dari SARS-CoV-2 mengkodekan empat protein struktural yang penting dalam perakitan virus dan penghambatan replikasi virus pada manusia.⁷ siRNA memiliki afinitas kuat terhadap protein S sehingga dapat menghambat replikasi virus.²⁶ SARS-CoV-2 memiliki 15 Nsp, Nsp1 hingga Nsp10 dan Nsp12 hingga Nsp16 yang dikodekan oleh gen ORF1ab dan ORF1a. Nsp3, *papain-like protease*, bertanggung jawab dalam memecah poliprotein 1a untuk pembuatan Nsp1, Nsp2, dan Nsp3. Nsp5 (terutama *3C-like protease*) dan Nsp12 (*RNA-dependent RNA polymerase*) berperan mengatur replikasi virus. Kompleks Nsp10/ Nsp16 dan Nsp10/ Nsp14 memfasilitasi aktivitas metiltransferase. Sedangkan Nsp9 dan Nsp10 diketahui dapat menginduksi IL-8 dan IL-6 melalui *NF-κB-repressing factor* (NKRF), penting untuk homeostasis nukleolus dan kelangsungan hidup sel, yang ditargetkan dalam sel epitel paru-paru. Dengan menargetkan Nsp9 dan Nsp10 dalam agen terapi siRNA, induksi IL-8/IL-6 dapat dikurangi, sehingga meminimalkan kerusakan paru oleh respon inflamasi. siRNA dengan menargetkan Nsp memiliki potensi dalam penghambatan replikasi virus dan

perbaikan klinis pasien.⁷ Selain itu, siRNA dapat dirancang untuk menghambat interaksi inang-virus dengan menargetkan faktor pada inang seperti reseptor ACE2 atau genomik dan subgenomik RNA.²⁸

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Khaitov *et al.* tahun 2021 bahwa siRNA memiliki efek dalam mengurangi *viral load* secara signifikan dan mengurangi peradangan paru-paru pada hamster yang diinfeksi SARS-CoV-2 dengan 3,453 mg/kg/hari sebagai dosis optimal melalui pemberian inhalasi.³⁰ siRNA sebelumnya telah dikembangkan sebagai terapi profilaksis dan kuratif untuk virus SARS-CoV, influenza H5N1, dan infeksi virus pernapasan lainnya.²⁸ siRNA telah terbukti sangat efektif dalam menghambat virus herpes simpleks (HSV) dan *respiratory syncytial virus* (RSV) pada model hewan.³⁰ Pada penelitian eksperimental pengobatan SARS-CoV dan MERS-CoV yang telah dilakukan oleh Coleman *et al.* tahun 2016 menunjukkan bahwa siRNA menurunkan level ABL1 dan ABL2 dalam sel Vero E6 menyebabkan penghambatan yang cukup besar untuk replikasi SARS-CoV dan MERS-CoV.³¹ Dibandingkan dengan pendekatan terapi gen lainnya, siRNA memberikan beberapa manfaat seperti ketahanan ekspresi, spesifisitas, dan efisiensi yang tinggi bahkan pada konsentrasi yang rendah serta memiliki toksisitas rendah.³²



Gambar 3. Target terapi siRNA dan mekanismenya dalam menghambat replikasi dan transkripsi SARS-CoV-2. (Sumber: Mehta A, Michler T, Merkel OM, 2021)

siRNA dapat diberikan pada pasien COVID-19 melalui rute paru-paru secara inhalasi.⁷ Pada pemberian inhalasi siRNA dapat diformulasikan menjadi aerosol cair yang dihasilkan oleh inhaler, nebulizer, atau sebagai aerosol bubuk kering.³² Berbeda dengan pemberian secara sistemik, rute paru-paru memungkinkan akses obat baik ke semua wilayah sistem pernapasan secara luas, bioavailabilitas sistemik yang dimediasi oleh banyaknya pasokan darah paru-paru, aksi obat yang cepat, serta distribusi langsung ke target organ dapat mengurangi efek samping sistemik. Oleh karena itu, siRNA secara inhalasi dipilih sebagai terapi yang sesuai untuk pasien COVID-19.²⁸

3. Penghantaran *Small Interference RNA* (siRNA) Secara Inhalasi

Paru-paru rentan terhadap sejumlah penyakit tertentu karena berkaitan dengan lokasi dan fungsinya yang secara langsung dapat terpapar oleh zat serta patogen berbahaya.³² Salah satu penyakit infeksi pada paru-

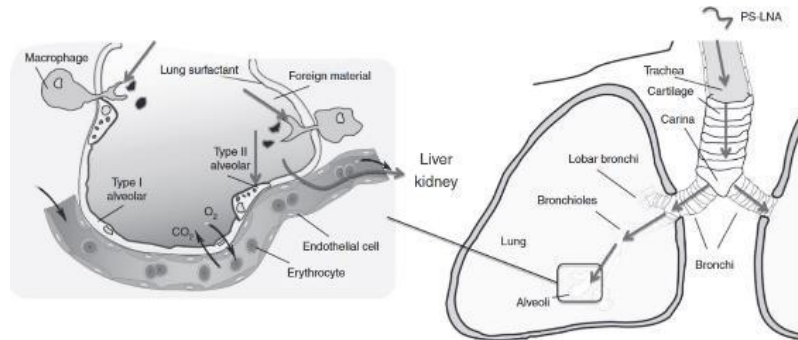
paru dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi saat ini ialah COVID-19 yang diakibatkan oleh infeksi virus SARS-CoV-2. COVID-19 menyebabkan kerusakan utamanya pada sel-sel paru dengan tampilan sebagai pneumonia viral.³³ Oleh karena itu, paru-paru dapat menjadi salah satu target terapeutik organ pada penyakit infeksi saluran pernafasan khususnya infeksi SARS-CoV-2.⁸

Paru-paru dapat dijadikan sebagai target terapeutik organ. Hal ini dikarenakan paru-paru memiliki luas permukaan yang besar dan perfusi sangat baik (5 l/menit), epitel yang sangat tipis (0,1–0,2 m), volume darah yang tinggi di kapiler paru (0,25 L), aktivitas enzim yang rendah, dan pembersihan permukaan yang lambat.³² Paru-paru sebagai target terapeutik memberikan akses langsung ke alveoli dan parenkim paru-paru untuk mengobati gangguan paru-paru secara noninvasif. Selain itu, pemberian obat secara inhalasi pada organ terkait dapat menghindari perubahan oleh enzim yang terjadi di usus dan hati maupun

degradasi sistemik yang terjadi pada pemberian secara oral dan efek samping yang lebih tinggi pada pemberian intravena.³⁴

Agen terapi siRNA memiliki hambatan biologis dalam mencapai mukosa epitel paru. Hambatan tersebut

berupa struktur saluran udara yang bercabang secara luas dengan panjang dan diameter yang bervariasi, diikuti oleh adanya cairan paru-paru, seperti lendir dan surfaktan, serta mekanisme pertahanan mukosiliar termasuk makrofag alveolar.³²



Gambar 4. Ilustrasi penghantaran intratrakeal dan penangkapan makrofag dari PS-LNA di paru. PS- LNA terakumulasi dalam makrofag dan sel alveolar yang selanjutnya memfasilitasi migrasi sistemik ke ginjal dan hati. Ket: LNA, *locked nucleic acid*; PS, *phosphorothioate*. (Sumber: Moschos *et al.*, 2011)

Untuk meningkatkan stabilitas dan efikasi, siRNA dapat dimodifikasi dengan sistem penghantar yang sesuai.³² Pada penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, diketahui bahwa AuNP yang terkonjugasi dengan siRNA mampu menargetkan gen virus tertentu dan terjadi peningkatan stabilitas dibandingkan dengan siRNA yang tidak terkonjugasi. siRNA memiliki ukuran yang kecil dan bersifat anionik sehingga rentan terhadap degradasi oleh nuklease serum dan eliminasi yang cepat. Konjugasi siRNA dengan AuNP mengurangi kedua efek merugikan tersebut.³⁵

Optimalisasi sistem penghantaran dan desain siRNA adalah pertimbangan penting yang perlu diperhatikan untuk memungkinkan aplikasi klinis terapi gen berbasis RNA ke paru-paru. Kemajuan dalam nanoteknologi memberikan solusi potensial untuk tantangan penghantaran siRNA, khususnya persyaratan untuk melintasi hambatan biologis dan penghantaran intraseluler transmembran.^{35,36}

4. Peran Nanopartikel Emas Berlapis Poliethylene Glycol (PEG-AuNP) sebagai Sistem Penghantar siRNA Melalui Inhalasi

Nanopartikel emas (AuNP) merupakan *nanocarrier* koloid yang sering digunakan di bidang medis karena biokompatibilitasnya yang sangat baik, stabilitas kimia dan fisiknya yang tinggi, dan mudah difungsikan dengan molekul atau atom organik yang aktif secara biologis.³⁵ AuNP dapat langsung berkonjugasi dan berinteraksi dengan beragam molekul yang mengandung protein, obat-obatan, antibodi, enzim, asam nukleat (DNA atau RNA), dan pewarna fluoresen di permukaannya, untuk beragam aplikasi medis dan aktivitas biologis.³⁷

Dalam penghantaran obat antiviral melalui inhalasi, ukuran nanopartikel harus dalam kisaran 3 nm - 7nm.³⁸

Partikel berukuran nano memiliki karakteristik deposisi yang ideal untuk penghantaran ke daerah alveolar paru, mengendap secara luas, dan menyebar lebih merata di paru-paru. Penghantaran obat dalam partikel berukuran nano memberikan keuntungan tambahan yaitu dapat lolos dari pembersihan makrofag dan menembus epitel maupun menuju sel target terapi di paru-paru.³⁹

Penelitian Kjems dan Howard tahun 2012 menyoroti pentingnya siRNA dengan reagen pengiriman seperti lipid dan *polyplexes* untuk meningkatkan efisiensi *knockdown* gen dalam jaringan paru.⁴⁰ Kelemahan dari *nanocarrier* berbasis lipid ini adalah bahwa pengirimannya terbatas pada hati dan sistem retikuloendotelial karena epitel kapiler sinusoidal di jaringan ini menyediakan ruang yang cukup besar untuk memungkinkan masuknya nanopartikel yang relatif besar ini.⁴¹ Karakteristik siRNA dimana ukurannya yang kecil dan sifat anioniknya menyebabkan rentan terhadap degradasi oleh nuklease serum dan eliminasi yang cepat.⁴² siRNA yang dikonjugasikan dengan AuNP ditemukan telah meningkatkan stabilitas dibandingkan dengan siRNA yang tidak terkonjugasi dan dapat mengurangi replikasi virus dengue. Partikel terkonjugasi juga muncul untuk menghambat pelepasan virion dengue yang menular.⁴³

Modifikasi permukaan *nanocarrier* diketahui dapat meningkatkan sifat sistem nanopartikel.⁴³ Salah satu modifikasinya adalah dengan penambahan ligan atau pencangkakan (*grafting*) pada permukaan *nanocarrier*.³⁵ Polimer sintetik yang ditanamkan ke permukaan nanopartikel bertujuan untuk mengubah fungsionalitas kelompok permukaan pada nanopartikel dan mengubah topologi permukaan. Enkapsulasi PEG pada *nanocarrier* menyebabkan NP tidak berinteraksi dengan NP lain

dan/atau komponen darah sehingga dapat memperpanjang waktu sirkulasi sampai mencapai target yang diinginkan.^{44,45} Pemberian lapisan tambahan pada permukaan AuNP berupa PEG diyakini memberi tambahan manfaat yakni meningkatkan masa sirkulasi konjugasi dengan mencegah atau memperlambat eliminasinya di sistem retikuloendotelial, membantu menemukan dan melekatkan molekul obat pada sel yang ditargetkan secara spesifik, meningkatkan stabilitas, dan mengurangi sitotoksitas nonspesifik.⁴⁶ Namun, efek samping minimal yang dapat terjadi pada penggunaan penghantar tersebut yaitu toksisitas yang dapat diakibatkan oleh muatan kationik yang berlebihan sehingga dosis yang rasional dan efisien harus tetap diperhatikan dalam penggunaannya.²⁹

Penghantaran obat menggunakan AuNP dilaporkan dapat menghambat replikasi virus influenza H1N1 dengan mengatur ekspresi dari IFN- β dan IFN-*stimulated-genes* (ISG) lainnya serta mengakibatkan penurunan replikasi asam hialuronat. AuNP dan kompleks IFN telah digunakan untuk pengobatan infeksi hepatitis C (HCV). AuNP juga berfungsi menekan virus influenza, HSV, dan HIV. AuNP dengan fungsi asam sialat menghambat infeksi virus influenza dengan interaksi multivalen, relatif lebih baik daripada beberapa obat klinis sintetik seperti zanamivir dan oseltamivir yang rentan terhadap resistensi oleh virus influenza. Oleh karena itu, selain sebagai sistem penghantar terapi AuNP juga memiliki peran penting dalam aktivitas antivirus.^{44,46}

Simpulan

siRNA memiliki potensi besar sebagai terapi SARS-CoV-2 melalui inhalasi dengan sistem penghantar nanopartikel emas. siRNA mampu menghambat replikasi dan transkripsi SARS-CoV-2 melalui pendekatan *gene*

silencing. Berdasarkan studi *in vitro* dan *in vivo*, siRNA memiliki beberapa keunggulan yaitu ketahanan ekspresi, spesifisitas efek inhibisi, efisiensi tinggi bahkan pada konsentrasi rendah dan penggunaannya dalam berbagai penyakit infeksi. Penggunaan nanopartikel emas melalui inhalasi dapat menurunkan toksisitas dan meningkatkan konsentrasi siRNA dalam mencapai epitel paru yang terinfeksi. Modifikasi permukaan AuNP dengan pelapisan PEG sebagai diketahui dapat meningkatkan sistem nanopartikel termasuk memperpanjang waktu sirkulasi sampai mencapai target yang diinginkan. Namun, efek samping minimal yang dapat terjadi pada penggunaan AuNP tersebut yaitu diakibatkan oleh muatan kationik yang berlebihan sehingga dosis yang rasional dan efisien harus tetap diperhatikan dalam penggunaannya.

Penelitian lebih lanjut terkait properti khusus siRNA dengan sistem penghantar PEG-AuNP melalui inhalasi yang ideal, dosis yang optimal sebagai terapi COVID-19, serta sistem pengaturan penghantaran obat melalui inhalasi sangat diperlukan. Sinergi peneliti, tenaga kesehatan, dan pemerintah juga sangat diperlukan guna terciptanya langkah implementatif dalam penelitian terkait COVID-19.

Daftar Pustaka

1. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(6):1–7.
2. Bhavana V, Thakor P, Singh SB, Mehra NK. COVID-19: Pathophysiology, treatment options, nanotechnology approaches, and research agenda to combating the SARS-CoV2 pandemic. *Life Sci*. 2020;261:118336.
3. World Health Organization. Weekly operational update on COVID-19. (Online) 2023 di <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19---12-february-2023> [diakses tanggal 12 Februari 2023].
4. Kementerian Kesehatan RI. Situasi virus COVID-19 di Indonesia. (Online) 2023 di <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/dashboard/covid-19> [diakses tanggal 12 Februari 2023].
5. WHO Solidarity Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497–511.
6. Piscoya A, Ng-Sueng LF, del Riego AP, Cerna-Viacava R, Pasupuleti V, Roman YM, et al. Efficacy and harms of remdesivir for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15:1–19.
7. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, Heidarzad F, Fathalipour M, Martinez-de-Hoyo R. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep*. 2021;11(1):1–11.
8. Rossi JJ, Rossi D. Oligonucleotides and the COVID-19 Pandemic: A Perspective. *Nucleic Acid Ther*. 2020;30(3):129–32.
9. Sharad S. Antisense Therapy: An Overview. *Intechopen*. 2020,1–15.
10. Sohrab SS, El-Kafrawy SA, Mirza Z, Kamal MA, Azhar EI. Design and Delivery of Therapeutic siRNAs: Application to MERS-Coronavirus. *Curr*

- Pharm. 2018;24(1):62–77.
11. Pawestri HA, Subangkit. siRNA as an alternative therapy against viral infections. *Heal Sci J Indones.* 2012;1(1):57–63.
 12. Falzarano MS, Passarelli C, Ferlini A. Nanoparticle delivery of antisense oligonucleotides and their application in the exon skipping strategy for duchenne muscular dystrophy. *Nucleic Acid Ther.* 2014;24(1):87–100.
 13. Singh P, Pandit S, Mokkapati VRSS, Garg A, Ravikumar V, Mijakovic I. Gold nanoparticles in diagnostics and therapeutics for human cancer. *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):1–16.
 14. Kuzmov A, Minko T. Nanotechnology approaches for inhalation treatment of lung diseases. *J Control Release.* 2015;219:500–18.
 15. Raji V, Pal K, Zaheer T, Kalarikkal N, Thomas S, De Souza FG, et al. Gold nanoparticles against respiratory diseases: Oncogenic and viral pathogens review. *Ther Deliv.* 2020;11(8):521–34.
 16. DK N, M M. Herbal gold nanoparticles for attenuating pandemic infection of COVID-19 virus. *J Nanomed Nanotechnol.* 2020;5(3):30.
 17. Li D, Gao C, Kuang M, Xu M, Wang B, Luo Y, et al. Nanoparticles as drug delivery systems of rna in cancer therapy. *Molecules.* 2021;26(8):1–27..
 18. Chen K, Li Q, Zhao X, Zhang J, Ma H, Sun X, et al. Biocompatible melanin based theranostic agent for In vivo detection and ablation of orthotopic micro-hepatocellular carcinoma. *Biomater Sci.* 2020;8(15):4322–33.
 19. Ahidjo BA, Loe MWC, Ng YL, Mok CK, Chu JJH. Current Perspective of Antiviral Strategies against COVID-19. *ACS Infect Dis.* 2020;6(7):1624–34.
 20. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020;581(7807):215–20.
 21. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;54(2):159–63.
 22. Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Reports.* 2020;19:100682.
 23. Wu C, Liu Y, Yang Y, Zhang P, Zhong W, Wang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10(5):766–88.
 24. Merkel OM, Kissel T. Nonviral pulmonary delivery of siRNA. *Am Chem Soc.* 2020;45(7):961–70.
 25. Ray A, Mandal A, Mitra AK. Recent Patents in Pulmonary Delivery of Macromolecules. *Recent Pat Drug Deliv Formul.* 2015;9(3):225–36.
 26. Piyush R, Rajarshi K, Chatterjee A, Khan R, Ray S. Nucleic acid-based therapy for coronavirus disease 2019. *Heliyon.* 2020;6(9):1–10.
 27. Ye Y, Zhang Z, Liu Y, Diao L, Han L. A Multi-Omics Perspective of Quantitative Trait Loci in Precision Medicine. *Trends Genet.* 2020;36(5):318–36.
 28. Mehta A, Michler T, Merkel OM. siRNA Therapeutics against

- Respiratory Viral Infections—What Have We Learned for Potential COVID-19 Therapies? *Adv Healthc Mater.* 2021;10(7):1–16.
29. Dhuri K, Bechtold C, Quijano E, Pham H, Gupta A, Vikram A, et al. Antisense Oligonucleotides: An Emerging Area in Drug Discovery and Development. *J Clin Med.* 2020;9(6):1–24.
 30. Khaitov M, Nikonova A, Shilovskiy I, Kozhikhova K, Kofiadi I, Vishnyakova L, et al. Silencing of SARS-CoV-2 with modified siRNA-peptide dendrimer formulation. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2021;1–15.
 31. Coleman CM, Sisk JM, Mingo RM, Nelson EA, White JM, Frieman MB. Abelson Kinase Inhibitors Are Potent Inhibitors of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus and Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Fusion. *J Virol.* 2016;90(19):8924–33.
 32. Kandil R, Merkel OM. Pulmonary delivery of siRNA as a novel treatment for lung diseases. *Ther Deliv.* 2019;10(4):203–6.
 33. Idris A, Davis A, Supramaniam A, Acharya D, Kelly G, Tayyar Y, et al. A SARS-CoV-2 targeted siRNA-nanoparticle therapy for COVID-19. *Mol Ther.* 2021;29(7):2219–26.
 34. Sheridan C. Mist begins to clear for lung delivery of RNA. *Nat Biotechnol.* 2020;38(10):1107–9.
 35. Maus A, Strait L, Zhu D. Nanoparticles as delivery vehicles for antiviral therapeutic drugs. *Eng Regen.* 2021;31–46.
 36. Moschos SA, Frick M, Taylor B, Turnpenny P, Graves H, Spink KG, et al. Uptake, efficacy, and systemic distribution of naked, inhaled short interfering RNA (siRNA) and locked nucleic acid (LNA) antisense. *Mol Ther.* 2013;19(12):2163–8.
 37. Hu X, Zhang Y, Ding T, Liu J, Zhao H. Multifunctional Gold Nanoparticles: A Novel Nanomaterial for Various Medical Applications and Biological Activities. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:1–17.
 38. Zachar O. Formulations for COVID-19 Early Stage Treatment via Silver Nanoparticles Inhalation Delivery at Home and Hospital. *ScienceOpen.* 2020;1–14.
 39. Kjems Jø, Howard KA. Oligonucleotide delivery to the lung: Waiting to inhale. *Mol Ther - Nucleic Acids.* 2013;1(1):e1.
 40. Roberts TC, Langer R, Wood MJA. Advances in oligonucleotide drug delivery. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(10):673–94.
 41. Artiga Á, Serrano-Sevilla I, De Matteis L, Mitchell SG, De La Fuente JM. Current status and future perspectives of gold nanoparticle vectors for siRNA delivery. *J Mater Chem B.* 2019;7(6):876–96.
 42. Paul AM, Shi Y, Acharya D, Douglas JR, Cooley A, Anderson JF, et al. Delivery of antiviral small interfering RNA with gold nanoparticles inhibits dengue virus infection in vitro. *J Gen Virol.* 2014;95(PART 8):1712–22.
 43. Chakravarty M, Vora A. Nanotechnology-based antiviral therapeutics. *Drug Deliv Transl Res.* 2021;11(3):748–87.
 44. Suk JS, Xu Q, Kim N, Hanes J, Ensign LM. PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene

- delivery. *Adv Drug Deliv.* 2016;176(3):139–48.
45. Jokerst J V, Lobovkina T, Zare RN, Gambhir SS. Nanoparticle PEGylation for imaging and therapy. *Nanomedicine (Lond).* 2014;23(1):1–7.
46. Gurunathan S, Qasim M, Choi Y, Do JT, Park C, Hong K, et al. Antiviral potential of nanoparticles—can nanoparticles fight against coronaviruses? *Nanomaterials.* 2020;10(9):1–29.

BADAI ELEKTRIK: DIAGNOSIS DAN MANAJEMEN

Sidhi Laksono Purwowiyoto¹, Lidya Pertiwi Suhandoko²

¹ Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof Dr HAMKA

² Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

ABSTRAK

Badai elektrik (BE) didefinisikan sebagai terjadinya tiga atau lebih episode aritmia ventrikel dalam 24 jam. Penting untuk mengetahui dan mengidentifikasi cara mendiagnosis dan tatalaksana pasien BE karena sering muncul sebagai keadaan darurat medis. BE terjadi terutama pada pasien usia lanjut dan laki-laki. BE dapat muncul dengan berbagai gejala seperti sinkope, gagal jantung, henti jantung, atau terapi ICD multipel (pemacu dan/atau shock anti-takikardia berulang). Beberapa pemeriksaan penunjang seperti EKG, elektrolit dan Transthoracic Echocardiogram (TTE) mampu membantu mengidentifikasi BE dan penyebabnya. Pada BE dengan keadaan hemodinamik tidak stabil, perlu disiapkan cardiac life support dengan resusitasi jantung-paru yang efektif dan dilakukan defibrilasi emergensi bila diperlukan. Perlu dipertimbangkan untuk dilakukan sedasi dan ventilasi pada pasien yang sulit ditangani. Selain itu terapi farmakologis seperti beta-bloker, amiodaron dan sotalol dapat membantu menghentikan aritmia ventrikel. Terapi definitif BE adalah ablasi kateter, pilihan terapi lain yang tersedia adalah modulasi sistem autonomik, dan *Stereotactic Body Radiation Therapy* (SBRT) dan dapat digunakan pada BE refrakter. Banyak penelitian telah menunjukkan bahwa pasien dengan BE memiliki prognosis yang lebih buruk dan tingkat kematian yang lebih tinggi daripada mereka yang tidak mengalami BE sehingga tinjauan pustaka ini bertujuan untuk membahas diagnosis, penanganan dan prognosis dari BE.

Kata kunci: badai elektrik, takikardia ventrikel, aritmia jantung, obat anti aritmia, *Catheter ablation (CA)*, *Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD)*, *Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)*, *Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT)*

ABSTRACT

Electrical storm (ES) is defined as the occurrence of three or more episodes of ventricular arrhythmia within 24 hours. It is crucial to recognize and identify ES and how to diagnose and manage ES patients as it often presents as a medical emergency. ES occurs mainly in the elderly and in males. ES can present with a variety of symptoms such as syncope, heart failure, cardiac arrest, or multiple ICD shocks (repeated anti-tachycardia pacing and/or shock). Several modalities such as EKG, electrolytes and Transthoracic Echocardiogram (TTE) may help identify the ES and it's cause. In ES with unstable hemodynamic conditions, it is necessary to provide cardiac life support with effective cardiopulmonary resuscitation and emergency defibrillation if necessary. It is also necessary to consider sedation and ventilation in patients who are difficult to treat. In addition, pharmacological therapy such as beta-blockers, amiodarone and sotalol can help stop ventricular arrhythmias. The definitive treatment for ES is catheter ablation, other available options are autonomic system modulation, and Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) and is used if ES is refractory. Many studies have shown that patients with ES have a worse prognosis and higher mortality rate than those without ES, so this review aims to discuss diagnosis, management options and prognosis of ES.

Keywords: electrical storm, ventricular tachycardia, antiarrhythmic drugs, cardiac arrhythmia, Catheter ablation (CA), Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD), Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO), Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT)

Korespondensi: sidhilaksono@uhamka.ac.id

Pendahuluan

Badai elektrik (BE) merupakan kondisi yang mengancam nyawa yang dapat menyebabkan aritmia berulang, membutuhkan support mekanis ventrikel, dan bahkan kematian.¹ Dalam berbagai studi, BE memiliki definisi berbeda berdasarkan jumlah episode terjadinya AV dalam periode waktu tertentu.² Terdapat berbagai definisi dari BE yang telah dipakai di berbagai studi. Namun definisi BE yang banyak dipakai dan diterima adalah terjadinya tiga atau lebih episode aritmia ventrikel (AV) dalam 24 jam, walaupun studi terkini mengidentifikasi peningkatan mortalitas bahkan pada kombinasi AV cluster lain, termasuk sedikitnya terdapat dua episode terjadi dalam 3 bulan.^{3,4}

BE biasanya menjadi tanda dari penyakit jantung lanjut dan dapat menyebabkan jejas miokard, inflamasi, dan fibrosis, yang selanjutnya dapat menyebabkan disfungsi dan kerusakan jantung.^{3,5,6} Istilah BE merupakan kondisi mengancam nyawa yang ditandai dengan timbulnya *ventricular tachycardia* (VT) dan atau *ventricular fibrillation* (VF) dengan hemodinamik tidak stabil, yang dapat terjadi pada pasien dengan *Implantable Cardioverter Defibrillator* (ICD) sebagai terapi pencegahan primer maupun sekunder.² BE terjadi pada 10-20% pasien dengan ICD. Pasien dengan pencegahan primer ICD memiliki angka kejadian BE lebih rendah dibandingkan pasien dengan ICD pencegahan sekunder. (Bänsch, 2000). Prevalensi dari BE bervariasi dari 4% kasus pada implantasi ICD untuk pencegahan primer dari henti jantung mendadak hingga 40% pada penggunaan ICD untuk pencegahan sekunder pasien dengan kardiomiopati iskemik.^{3,7-9} Namun pada studi lain didapatkan kejadian BE yang hampir sama pada dapat terjadi pada pasien dengan ICD sebagai pencegahan primer dan sekunder yaitu 44% dan 41%.¹

BE sering terjadi sebagai kegawatdaruratan medis. BE dapat terjadi dengan berbagai gejala meliputi sinkop,

gagal jantung, henti jantung, atau syok. Manajemen akut BE meliputi stabilisasi, menghilangkan pemicu, dan intervensi terapeutik untuk mengurangi rekurensi AV dengan tujuan memperbaiki gejala, dan memperbaiki prognosis.¹⁰ Presentasi klinis BE bervariasi mulai dari asimtomatis hingga hemodinamik tidak stabil dengan shock.⁹

BE sulit untuk dihitung insidensinya karena berbagai studi menggunakan berbagai definisi, periode *follow up*, dan desain studi. Resiko mortalitas yang berhubungan dengan BE juga bervariasi pada literatur.² Pada sebuah meta-analisis adanya BE menunjukkan adanya hubungan peningkatan resiko kombinasi kematian dan hospitalisasi untuk gagal jantung dibandingkan dengan pasien dengan riwayat takiaritmia ventrikel.¹¹

Terapi pilihan pada BE adalah obat antiaritmia misalnya azimilide, amiodarone, atau dofetilide, *overdrive ventricular pacing*, support hemodinamik, dan blokasi simpatetik dengan beta bloker atau intervensi denervasi simpatetik. Pada pasien tertentu, ablasi telah menjadi rekomendasi pilihan terapi kausatif BE.⁹

Epidemiologi

Berdasarkan berbagai kriteria, insidensi dari BE bervariasi. Laki-laki, usia lanjut, LVEF yang rendah, dan adanya komorbid, meningkatkan kerentanan terjadinya BE.¹² Pada studi lain juga didapatkan bahwa pasien dengan BE sebagean besar adalah laki-laki (74%)¹ dan secara signifikan merupakan pasien dengan usia lanjut (70 tahun vs 67 tahun; $p=0,001$).⁹

Diagnosis, Definisi dan Prognosis

Asesmen awal yang bisa dilakukan untuk diagnosis BE adalah elektrolit, *Transthoracic Echocardiogram* (TTE), dan EKG (termasuk interval QT) menentukan penyebab dari ES sangatlah penting, mengingat terapi BE harus sesuai dengan mekanisme penyebabnya.¹³ BE dapat

diklasifikasikan berdasarkan tiga morfologi EKG: VT monomorfik, VT polimorfik, atau VF. VT monomorfik terjadi pada sebagian besar BE, disebabkan oleh reentri di dalam jejas ventrikel pada konteks kardiomiopati iskemik dan non iskemik. Sedangkan VT polimorfik dan badai VF biasanya berhubungan dengan iskemia miokard akut, *ion channelopathies*, atau VF idiopatik pada pasien dengan struktur jantung normal.¹³

BE diketahui sebagai sindroma yang serius dan mengancam nyawa hampir empat dekade lalu, yang awalnya dideskripsikan sebagai VT simptomatis yang menetap dan rekuren.¹⁴ Dalam menentukan definisi BE karena berbagai studi memiliki definisi BE tergantung berapa banyak episode dan seberapa pendek periode waktu yang memiliki makna klinis. Beberapa penulis telah mengajukan berbagai definisi klinis dan menghubungkan dengan *outcome* pasien (Tabel 1). Era terapi ICD telah merubah presentasi klinis dari VT, misalnya pasien yang dapat berhasil melalui AV rekuren multipel, mengalami shock, sinkop, dan atau palpitasi. Pasien juga bahkan dapat asimtomatik jika AV mereka berhasil disembuhkan dengan *anti-tachycardia pacing* (ATP).²

Pada sebuah studi retrospektif pada pasien dengan ICD yang mengalami BE dibandingkan dengan pasien tanpa takiaritmia ventrikel (VT, VF, non-BE) didapatkan hasil bahwa pasien dengan BE mengalami peningkatan mortalitas dan rehospitalisasi.² Pada studi lain, juga didapatkan pasien dengan BE memiliki resiko tinggi dalam kekambuhan aritmia di rumah sakit (44%), meskipun mortalitas di rumah sakit relative rendah (5%) namun pasien dengan ES membutuhkan ventilasi mekanis invasive, *mechanical ventricular support*, ablasi, simpatektomi atau transplantasi jantung; pasien dengan ES di rumah sakit memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan dengan mereka yang mengalami kekambuhan hanya 1 atau 2 episode VT/VF dalam periode 24 jam

setelah pengobatan awal atau tanpa kekambuhan aritmia.¹

Etiologi

BE biasanya terjadi pada pasien dengan penyakit jantung struktural, umumnya kardiomiopati iskemik atau non-iskemik. BE juga bisa terjadi pada pasien dengan channelopati keturunan misalnya long QT syndrome, Brugada syndrome, *catecholamine polymorphic* VT. Kombinasi dari fungsi ventrikel kiri yang buruk dengan EF<25% dan durasi QRS lebih dari 120 msec merupakan predictor kuat dari BE pada satu studi yang menjelaskan efek kombinasi mekanik dan elektrik pada BE.³⁰

Biasanya pencetus spesifik dari BE tidak dengan mduah bisa diidentifikasi, hanya 13% pasien ES yang diketahui pencetus pastinya.²¹ ES bisa dicetuskan oleh karena iskemia miokard, gangguan elektrolit misalnya hipokalemia, hiperkalemia, hipomagnesia, perburukan gagal jantung, sepsis, dan buruknya kepatuhan minum obat antiaritmia pasien.²²

Salah satu pencetus BE yang lain adalah system saraf otonom. Meningkatnya aktivasi simpatis berhubungan dengan terjadinya AV dan henti jantung mendadak, diduga disebabkan karena perubahan potensial aksi yang menyebabkan ketidakstabilan dari gelombang listrik ventrikel.³¹

Tabel 1. Definisi dan *Outcome* Dari Pasien Dengan Badai Elektrik

Penulis, tahun	Definisi Badai Elektrik	Jumlah pasien	Jumlah pasien dengan BE (%)	Outcome
Vilacastin,1996 ¹⁵	≥ 2 <i>shock</i> untuk 1 episode VT	80	16 (20%)	Prognosis lebih buruk pada pasien dengan BE
Fries, 1997 ¹⁶	≥ 2 episode terpisah > 1 jam oleh irama sinus	57	34 (60%)	Mortalitas lebih tinggi pada pasien dengan BE (29% vs 4%, p<0,05)
Credner, 1998 ³	VT atau VF sebagai hasil dari intervensi alat ≥ 3 kali dalam 24 jam	136	14(10%)	Tidak ada perbedaan mortalitas
Bansch, 2000 ⁵	≥ 3 VT menetap dalam 24 jam	106	30 (28%)	Mortalitas lebih tinggi pada pasien dengan BE (54,2% vs 15,6%, p<0,004)
Greene, 2000 ¹⁷	≥ 3 episode VT/VF yang memerlukan terapi dalam 24 jam	227	40 (18%)	Tidak ada perbedaan mortalitas
Exner, 2001 ¹⁸	≥ 3 episode VT/VF terpisah dalam 24 jam	457	90 (20%)	Mortalitas lebih tinggi pada pasien dengan BE (RR 2,4, p=0,003)
Verma, 2004 ⁸	≥ 2 episode VT terpisah yang memerlukan <i>shock</i> dalam 24 jam	2028	208 (10%)	Mortalitas lebih tinggi pada pasien dengan BE (p=0,001)
Stuber, 2005 ¹⁹	≥ 3 episode yang memicu terapi ICD sesuai dalam 2 minggu	214	51 (24%)	Mortalitas lebih tinggi dengan BE (33% vs 13%, p=0,003)
Gatzoulis, 2005 ²⁰	≥ 3 episode yang berhenti dengan alat atau defibrilasi eksternal dalam 24 jam	169	32 (19%)	Mortalitas lebih tinggi pada pasien dengan BE (53% vs 14%, p=<0,001)
Hohnloser, 2006 ²¹	≥ 3 episode terpisah yang memicu terapi ICD dalam 24 jam	633	148 (23%)	Hospitalisasi meningkat 10,2 kali dengan BE
Brigadeau, 2006 ²²	≥ 2 episode terpisah yang memicu terapi ICD dalam 24 jam	307	123 (40%)	Tidak ada perbedaan mortalitas
Sesselberg, 2007 ²³	≥ 3 episode dalam 24 jam	719	27 (4%)	Mortalitas lebih tinggi pada pasien dengan BE (p<0,01)
Nordbeck, 2010 ²⁴	≥ 3 episode dalam 24 jam	729	40 (5%)	Mortalitas lebih tinggi pada pasien dengan BE (33% vs 2%, p<0,05)
Nedios, 2015 ²⁵	≥ 3 episode terpisah dalam 24 jam	330	23 (7%)	Mortalitas lebih tinggi pada pasien dengan BE (22% vs 2%, p<0,001)
Guerra, 2016 ²⁶	≥ 3 episode dalam 24 jam	1319	62 (5%)	Mortalitas lebih tinggi pada pasien dengan BE (p=0,025)
Kwasniewski, 2016 ²⁷	≥ 3 episode dalam 24 jam	416	50 (12%)	Mortalitas lebih tinggi pada pasien dengan BE (50% vs 30%, p=0,036)
Muller, 2020 ²⁸	≥ 3 episode dalam 24 jam	87	87 BE dan 26% BE rekuren	Pasien dengan BE rekuren memiliki resiko rehospitalisasi tinggi (64% vs 375 p=0,31), gagal

Behnes, 2019 ⁹	≥ 3 episode dalam 24 jam	764	87 (11%)	jantung akut (32% vs 12%, p=0,001) dibandingkan dengan BE non rekuren.
Elsokkari, 2020 ⁴	Bervariasi	1764	465 (26%)	BE diasosiasikan dengan mortalitas lebih tinggi (37% vs 20%, p=0,001), rehospitalisasi lebih tinggi (44% vs 12%, p=0,001), skor MACE lebih tinggi (40% vs 23%, p=0,001)
Damonte, 2022 ¹	≥ 3 episode dalam 24 jam	257	61 (24%)	Mortalitas lebih tinggi pada pasien dengan BE
Ninni, 2022 ²⁹	≥ 3 episode dalam 24 jam	253	17%	BE diasosiasikan dengan mortalitas lebih tinggi dalam rumah sakit (p=0,002); Pasien dengan rekuren ES juga memiliki resiko tinggi mendapat <i>ventricular mechanical support</i> dan kematian (p<0,001), ablasi dan kematian (p<0,001), dan transplantasi jantung dan kematian (p=0,018)
				Pasien dengan ES memiliki resiko mortalitas 1 tahun yang tinggi dan kebanyakan dikarenakan gagal jantung (34%)

Manifestasi Klinis

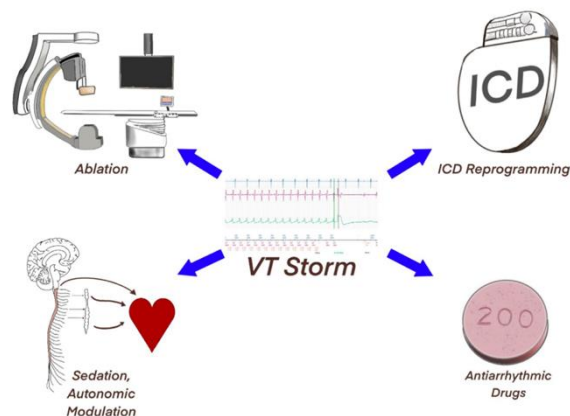
Takiaritmia Ventrikular terdiri dari VT dan VF. VT memiliki ciri interval RR yang regular, morfologi QRS lebar, perubahan polaritas dari defleksi QRS selama takikardi dibandingkan irama sinus dan takikardia onset cepat. Denyut jantung > 250 x/menit dengan interval RR irregular diklasifikasikan dalam VF.⁹ BE didefinisikan sebagai ≥ 3 episode dari takiaritmia ventricular dalam setidaknya 5 menit yang mengarah ke terapi ICD yang sesuai selama periode waktu 24 tunggal.²¹ Pada pasien badai VT atau VF dengan hemodinamik tidak stabil, bisa datang ke rumah sakit dengan *syncope* atau henti jantung. VT yang lebih panjang bisa membuat hemodinamik pasien toleransi dan dapat menyebabkan palpitasi atau keluhan penurunan *cardiac output* yaitu pusing, nyeri dada, gagal jantung, atau *syncope*. Sedangkan pada VT lambat yang terus menerus bisa mengakibatkan gejala gagal jantung.⁷

Pada pasien dengan ICD, presentasi klinis yang terlihat adalah terapi ICD

multipel (*antitachycardia pacing* berulang dan atau *shock*, tergantung pada program ICD), yang mana bisa tidak diasosiasikan dengan gejala. Jika VT berada di bawah batas deteksi dari program ICD, presentasi klinis bisa jadi mirip dengan pasien tanpa ICD yaitu palpitasi, *cardiac output* yang rendah, atau gejala gagal jantung.¹⁰

Manajemen Tatalaksana

Manajemen dari BE adalah multidisplin, yaitu evaluasi klinis, kemampuan resusitasi, manajemen keadaan kritis dengan sedasi, terapi medis dengan melakukan reprogram ICD, ablasi, dan prosedur modulasi simpatis.^{32,33} Pada penilaian awal BE, sangat penting untuk menilai status hemodinamik pasien. Pada keadaan hemodinamik tidak stabil, perlu disiapkan *cardiac life support* dengan resusitasi jantung-paru yang efektif. Pasien tanpa denyut dan ritme yang konsisten dengan aritmia ventricular harus dilakukan defibrilasi emergensi.³⁴



Gambar 1. Badai VT memerlukan terapi multimoda termasuk reprogram pada pasien dengan ICD, penggunaan beta-bloker, dan terapi neuromodulasi/sedasi, obat antiaritmia dan atau prosedur ablasi kateter.²

Penatalaksanaan emergensi

Sangatlah penting untuk melakukan terapi pada pasien resiko tinggi maupun rendah untuk menekan VT atau VF yang persisten dan mencegah adanya *shock* dari ICD mendatang. Untuk mengevaluasi indicator resiko tinggi misalnya hemodinamik tidak stabil, LVEF<30%,

obstruksi pulmoner kronis berat, dan insufisiensi renal moderate atau berat. Pasien harus dipindahkan ke ICU bila diperlukan.³⁵

Ventilasi dan sedasi

Terjadinya BE dihubungkan dengan hiperaktifitas dari simpatis. Pada pasien

dengan AV resiko tinggi yang tidak dapat diterapi, ventilasi dan sedasi bisa dipertimbangkan. Analgesik jangka pendek dan benzodiazepine bisa menjadi *first-line* terapi karena kemampuan sedasi dan analgesi tanpa efek inotropik negatif.¹³

Manajemen ICD

Pasien yang terpasang ICD dengan adanya BE, maka akan timbul *shock* multipel dari ICD. *Shock* ini bisa menjadikan pasien stress dan meningkatkan kecemasan, memicu overaktivasi dari simpatis, yang bisa menyebabkan timbul dan menetapnya aritmia ventrikel.³⁶ *Shock* ICD rekuren telah diasosiasikan dengan meningkatnya morbiditas dan mortalitas seiring dengan peningkatan kecemasan, depresi, dan *post-traumatic stress disorder* (PTSD).³¹ Bila aritmia ventrikel disertai dengan hemodinamik baik, deteksi ICD bisa dimatikan beberapa saat untuk mencegah *shock* ICD rekuren dan memberikan kontrol manual dokter atas pemberian terapi. Hal ini dapat dilakukan dengan cara menempatkan magnet pada ICD atau dengan deteksi program dengan programmer alat.²

Terapi farmakologis

Apabila pada pasien dengan hemodinamik stabil dan tidak terdapat *shock* ICD rekuren, bisa diberikan terapi farmakologis berupa beta-bloker lalu dilakukan identifikasi dan mencari penyebab pencetus BE.²

a. Beta bloker

Aktivasi system saraf simpatis merupakan penyebab utama dari timbulnya dan menetapnya BE pada pasien.^{31,37} Pada BE dengan VT, *shock* pada ICD bisa menyebabkan meningkatnya tonus simpatis yang menyebabkan aritmia ventrikel dan lebih banyak lagi *shock*. Dengan terapi beta bloker, tonus bisa ditekan. Beta bloker merupakan terapi *first-line*, yang bisa mengurangi rekurensi

aritmia hingga 52% dengan cara memblokir reseptor beta secara selektif dan non selektif.^{2,38} Pada suatu studi didapatkan mortalitas menurun pada grup pasien dengan pengobatan blockade simpatis dibandingkan dengan grup pasien dengan pengobatan antiaritmia (5% vs 67%, $p < 0,0001$).³⁹ Pada sebuah studi dengan 60 pasien ICD yang terdapat ES hingga 24 jam setelah masuk rumah sakit dan diterapi menggunakan propranolol atau metoprolol dan amiodarone intravena selama 48 jam dan didapatkan pasien dengan propranolol memiliki insidensi aritmia ventrikel lebih rendah dan masa rawat inap lebih pendek.¹³

b. Amiodaron

Amiodaron digunakan sebagai terapi BE yang bekerja dengan cara menutup kanal kalium dan memperpanjang periode refraktori miosit. Amiodaron juga memiliki efek menghambat kanal natrium, menutup kanal kalsium tipe L, dan blokade simpatis, bila diberikan melalui intravena.⁴⁰ Amiodarone juga bisa menurunkan jumlah dan rekurensi VT dan pada jangka panjang digunakan pada 40% pasien. Pada penggunaan amiodaron bersamaan dengan beta-bloker, *shock* rekuren ICD berkurang dibandingkan pada beta-bloker dan Sotalol sendiri.⁴¹ Amiodaron seharusnya digunakan dengan *follow up* ketat pada pasien yang kemungkinan mendapatkan manfaat besar, yaitu fibrilasi atrium dan disfungsi ventrikel kiri, pasien dengan aritmia ventrikular akut yang menetap, pasien yang akan menjalani operasi jantung, dan pasien dengan ICD dan *shock* simptomatis.⁴¹

c. Sotalol

Sotalol memiliki aktivitas beta-bloker dan kelas III anti-aritmia. Sebuah

studi menunjukkan bahwa dibandingkan dengan placebo, sotalol menurunkan *shock* ICD dan menurunkan kematian hingga 48%.⁴²

d. Lidokain/Mexiletine

Lidokain dan Mexiletine merupakan antiaritmia kelas IB, yang bekerja melalui blokade dari kanal natrium. Mexiletine dapat diberikan per oral, sedangkan Lidokain harus diberikan intravena. Lidokain efektif dalam menghentikan aritmia ventrikel yang berhubungan dengan iskemik miokard, namun kurang efektif dalam menghentikan aritmia ventrikel dengan infark miokard sembuh.⁴² Pada Ablasi VT versus *Escalation of Antiarrhythmic Drugs* (VANISH), penambahan Mexiletine kepada Amiodaron pada pasien dengan aritmia ventrikel rekuren memiliki efikasi terbatas dalam mengurangi AV rekuren, terutama bila dibandingkan dengan ablasi kateter.^{43,44} Pada studi lebih kecil, dari 29 pasien, penambahan Mexiletine berhubungan dengan pengurangan signifikan dari insidensi AV.⁴⁵

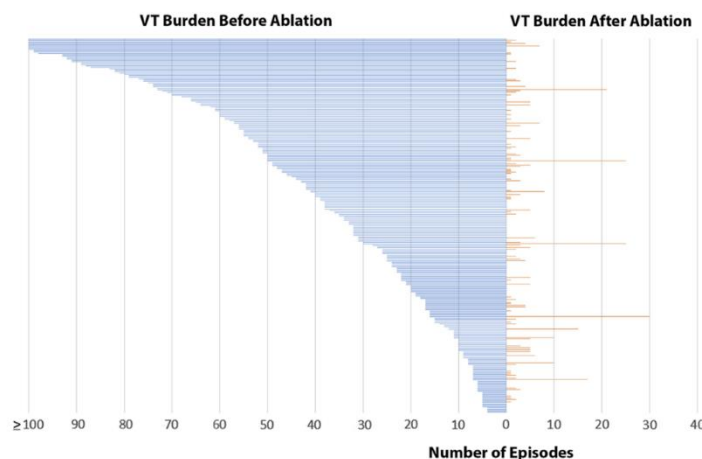
Catheter Ablation (CA)

Catheter ablation (CA) berhasil digunakan untuk terapi VT pada keadaan kardiomiopati dan lebih menantang pada kardiomiopati noniskemik.² Sebuah *systematic review* menunjukkan bahwa ablasi pada aritmia ventricular memiliki tingkat keberhasilan yang tinggi, dengan tingkat rekurensi yang kecil dari BE. Terdapat 94% pasien sembuh dari badai aritmia ventrikel saat control dan kematiannya mendadak karena aritmia sangat jarang (4%). Hal ini sangat signifikan karena signifikansinya dari keadaan yang mengancam nyawa dan ancaman syok kardiogenik dari pasien dengan BE.⁴⁶ Ablasi menjadi pilihan terapi BE dengan efikasi dan keamanan dengan tingkat komplikasi yang rendah dan perlu menjadi pertimbangan bila pasien tidak merespon

terhadap obat. Gagal jantung tetap menjadi penyebab utama dari kematian pada jangka panjang pada pasien dengan ablasii yang berhasil.⁴⁶ Sebuah studi juga menunjukkan ablasi dari BE karena VT terkait bekas jejas menggunakan *magnetic navigation system* (MNS) merupakan modalitas yang aman dan efektif sebagai manajemen BE pada pasien dengan kardiomiopati iskemik dengan paparan radiasi yang minimal.⁴⁷

Pada pasien dengan penyakit jantung struktural, biasanya presentasi dari BE yang memerlukan CA ialah VT yang bisa mencetuskan VF. CA yang diberikan untuk BE pada pasien dengan penyakit jantung struktural karena berbagai etiologi (misalnya penyakit jantung koroner, kardiomiopati dilatasi, kardiomiopati ventrikel kanan yang aritmogenik) dilaporkan efektif dalam menekan badai elektrik akut.^{48,49}

Sebuah *systematic review* yang melihat *outcome* dari ablasi kateter untuk BE pada pasien dengan *nonischemic dilated cardiomyopathy* (NDCM) dan *ischemic cardiomyopathy* (ICM) menunjukkan signifikansi penurunan rekurensi VT setelah prosedur ablasi (akumulasi setelah *follow up* selama 60 bulan) dengan $p=0,128$ dan rekurensi BE dengan $p=0,435$.⁵⁰ Rekurensi bebas BE secara kumulatif setelah *follow up* selama 60 bulan menunjukkan 93%. (Gambar 2).



Gambar 2. Angka kejadian VT saat 6 bulan sebelum (garis biru) dan sesudah tindakan ablasi (garis merah). Setiap garis mewakili setiap individu. Pasien diurutkan mulai dari episode VT sering sebelum ablasi.⁵⁰

Autonomic modulation

Terjadinya aritmia ventrikel memiliki kecenderungan waktu tertentu. AV biasanya terjadi secara kluster. Terjadinya BE berhubungan dengan variasi peningkatan suhu setiap bulan.⁴⁷ Sebuah studi juga menunjukkan bahwa BE lebih umum terjadi pada musim dingin.⁵¹ BE juga lebih banyak terjadi saat hari kerja, selama jam kerja, dan pada hari Senin.⁵² Terjadinya aritmia kluster ini berhubungan dengan kegiatan yang membuat pasien stress.⁵² Penggunaan beta bloker pada BE memiliki peran penting pada system saraf otonom dalam mencetuskan aritmia ventrikel.⁵³ Saat terapi awal tidak efektif, intervensi neuro modulasi bisa jadi berguna.²

Anestesi epidural level thoracal dilaporkan efektif untuk mengurangi rekurensi dari VT selama badai aritmia pada sebuah case series.⁵⁴ Hal ini dapat digunakan sebagai jembatan untuk melakukan operasi denervasi simpatis jantung. Hal ini dapat dilakukan di ruangan atau dengan fluoroscopy dan terdiri dari infus anestesi lokal kerja panjang yaitu bupivacaine atau ropivacaine, ke dalam rongga epidura T1-T2, atau T2-T3, untuk memblokir atau mengurangi output simpatis jantung dari C8 hingga T4.^{54,55}

Blokade ganglion stelata secara perkutan merupakan prosedur lain yang dapat dilakukan di ruangan untuk

mengurangi aktifitas simpatis jantung. Menggunakan fluoroskopi atau ultrasound sebagai penunjuk, injeksi transkutan dari anestesi lokal kerja panjang dapat dilakukan di daerah ganglion stelata.²

Untuk mengganggu stimulasi dari simpatis jantung secara permanen, dapat dilakukan operasi denervasi simpatis jantung. Hal ini biasanya dilakukan dengan torakoskopi dengan video, dan reseksi dari setengah bawah ganglion stelata dan ganglion paravertebral thorakal T2-T4, memblokir transmisi dari suaraf aferen dan eferen jantung. Denervasi simpatis jantung melalui operasi telah digunakan dengan efektif untuk pasien dengan sindroma QT memanjang dan *catecholaminergic polymorphic VT*.^{56,57} Denervasi dari simpatis renal telah dilakukan secara perkutan, dengan energi ablasi radiofrekuensi yang diberikan melalui arteri renal ke ganglion sekitar. Hal ini awalnya digunakan sebagai terapi untuk hipertensi resisten obat namun ternyata menunjukkan dapat menurunkan norepinefrin sistemik secara signifikan dan telah efektif dalam *case series* kecil untuk badai aritmia ventrikular.⁵²

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

ECMO masih merupakan pilihan dalam manajemen BE, yaitu sebagai

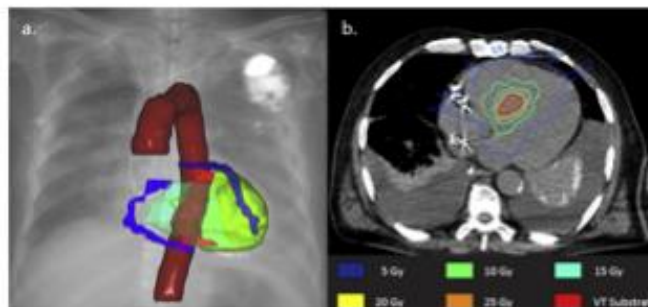
jembatan menuju terapi definitive (misalnya terapi ablasi atau transplantasi jantung). ECMO juga meningkatkan perfusi jantung dan mengurangi *left ventricular end diastolic pressure* (LVEDP), yang berpotensi membantu mengembalikan dan mempertahankan irama sinus.⁵⁸

Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT)

SBRT baru-baru ini muncul sebagai modalitas terapi alternatif pada pasien dengan aritmia ventrikular rekuren yang refrakter terhadap terapi medis dan atau ablasi atau mereka yang dianggap terlalu lemah untuk menjalani prosedur ablasi. Pada sebuah studi melaporkan di antara pasien dengan BE yang refrakter obat yang mendapat terapi *venoarterial extracorporeal membrane oxygenation*, sebanyak 42% selamat dalam 6 bulan setelah perawatan ICU.⁵⁹ Pada studi lain

menunjukkan penurunan sebesar 69% dari VT setelah terapi SBRT, rendahnya efikasi ini bisa dikarenakan adanya mapping yang berbeda dan system registrasi dan tingginya keterlibatan septum interventricular pada studi tersebut.⁶⁰

Pada sebuah laporan kasus oleh Jumeau, et al. yang melakukan SBRT sebagai terapi penyelamatan pasien ICU, SBRT merupakan terapi tidak invasive, bisa ditoleransi, dan bisa diimplementasikan dengan sukses saat pasien disedasi dan terintubasi. Manfaat langsung yang dapat dilihat adalah ekstubasi dari pasien setelah 3 hari pasca tindakan SBRT.⁶¹ Pada studi ini, diberikan dosis total 25 Gy diberikan pada substrat VT (volume 21 cc) pada prosedur tunggal 45 menit dengan *conformity index* 1,24 (Gambar 3) menurut kalkulasi *radiation therapy oncology group* (RTOG).^{61,62}



Gambar 3. (a) Gambaran tiga dimensi dari volume target (merah) dan organ sekitar (merah tua), ventrikel kanan (hijau terang), ventrikel kiri (hijau), dan arteri coroner (biru); (b) Rencana radioterapi menunjukkan volume target dan garis *isodose*.²

Studi oleh Cuculich et al. menunjukkan bahwa SBRT dapat dengan efektif menyembuhkan VT refrakter, namun jumlah pasien masih terbatas dan *follow up* jangka panjang masih diperlukan.⁶³ Dari semua hasil yang menjanjikan, hanya sedikit jumlah pasien yang menerima SBRT dan tanpa data keamanan dan efikasi jangka panjang. Sehingga masih menjadi pilihan untuk aritmia ventrikular terhadap modalitas terapi lain dan studi lebih banyak lagi masih diperlukan sebelum indikasi diperluas.²

SBRT dapat menjadi manajemen yang menjanjikan untuk VT yang tidak berespon pada CA bahkan pada konteks emergensi.⁶¹

Simpulan dan Saran

Badai elektrik dapat pada pasien dengan atau tanpa ICD. BE memiliki berbagai gejala yang seringkali muncul sebagai keadaan darurat dan diasosiasikan dengan prognosis yang lebih buruk di jangka waktu pendek maupun panjang. Manajemen BE memerlukan pendekatan multidisiplin mulai dari evaluasi klinisi untuk mengidentifikasi BE dan

penyebabnya, kemampuan resusitasi, pengelolaan program dari ICD, terapi farmakologis dengan menggunakan obat-obatan seperti beta bloker, amiodaron dan sotalol, hingga terapi definitif yaitu ablasi kateter. Beberapa terapi lain yang dapat menjadi terapi alternatif yaitu prosedur *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) dan *stereotactic body radiation therapy* (SBRT). Namun terapi farmakologis dan terapi ablasi masih menjadi manajemen utama dari badai elektrik. Setelah fase akut BE, fokus terapi dialihkan ke maksimalisasi terapi gagal jantung, kemungkinan revaskularisasi, dan pencegahan aritmia ventrikel di masa depan.

Daftar Pustaka

1. Damonte JI, Del Buono MG, Thomas GK, Mbualungu J, Clark B, Montone RA, et al. Arrhythmic recurrence and outcomes in patients hospitalized with first episode of electrical storm. *Am J Cardiol.* 2022;172:40–7.
2. Elsokkari I, Sapp JL. Electrical storm: Prognosis and management. *Prog Cardiovasc Dis.* 2021;66:70–9.
3. Credner SC, Klingenheben T, Mauss O, Sticherling C, Hohnloser SH. Electrical storm in patients with transvenous implantable cardioverter-defibrillators: incidence, management and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(7):1909–15.
4. Elsokkari I, Parkash R, Tang A, Wells G, Doucette S, Yetisir E, et al. Mortality risk increases with clustered ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Clinical Electrophysiology.* 2020;6(3):327–37.
5. Bänsch D, Böcker D, Brunn J, Weber M, Breithardt G, Block M. Clusters of ventricular tachycardias signify impaired survival in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and implantable cardioverter defibrillators. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(2):566–73.
6. Gadula-Gacek E, Tajstra M, Niedziela J, Pyka Ł, Gąsior M. Characteristics and outcomes in patients with electrical storm. *Am J Cardiol.* 2019;123(10):1637–42.
7. Israel CW, Serge Barold S. Electrical storm in patients with an implanted defibrillator: a matter of definition. *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* 2007;12(4):375–82.
8. Verma A, Kilicaslan F, Marrouche NF, Minor S, Khan M, Wazni O, et al. Prevalence, predictors, and mortality significance of the causative arrhythmia in patients with electrical storm. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004;15(11):1265–70.
9. Behnes M, Müller J, Ellguth D, Schupp T, Taton G, Reiser L, et al. Electrical storm is associated with impaired prognosis compared to ventricular tachyarrhythmias. *Int J Cardiol.* 2019;292:119–25.
10. Gao D, Sapp JL. Electrical storm: definitions, clinical importance, and treatment. *Curr Opin Cardiol.* 2013;28(1):72–9.
11. Guerra F, Shkoza M, Scappini L, Flori M, Capucci A. Role of electrical storm as a mortality and morbidity risk factor and its clinical predictors: a meta-analysis. *Europace.* 2014;16(3):347–53.
12. Vergara P, Tung R, Vaseghi M, Brombin C, Frankel D, Di Biase L, et al. Successful ventricular tachycardia ablation in patients with electrical storm reduces recurrences and improves survival. *Heart Rhythm.* 2018;15(1):48–55.
13. Menezes Júnior ADS, De Lima ALA, Da Mata RG, Teixeira DC. Management of an Electrical Storm: Definitions, Mechanisms, Diagnosis, and Treatment Strategies.

- International Journal of Medical Reviews. 2022;9(1):232–40.
14. Kaski JC, Girotti LA, Messuti H, Rutitzky B, Rosenbaum MB. Long-term management of sustained, recurrent, symptomatic ventricular tachycardia with amiodarone. *Circulation*. 1981;64(2):273–9.
 15. Villacastin J, Almendral J, Arenal A, Albertos J, Ormaetxe J, Peinado R, et al. Incidence and clinical significance of multiple consecutive, appropriate, high-energy discharges in patients with implanted cardioverter-defibrillators. *Circulation*. 1996;93(4):753–62.
 16. Fries R, Heisel A, Huwer H, Nikoloudakis N, Jung J, Schäfers HJ, et al. Incidence and clinical significance of short-term recurrent ventricular tachyarrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Int J Cardiol*. 1997;59(3):281–4.
 17. Greene M, Newman D, Geist M, Paquette M, Heng D, Dorian P. Is electrical storm in ICD patients the sign of a dying heart? Outcome of patients with clusters of ventricular tachyarrhythmias. *EP Europace*. 2000;2(3):263–9.
 18. Exner D V, Pinski SL, Wyse DG, Renfroe EG, Follmann D, Gold M, et al. Electrical storm presages nonsudden death: the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial. *Circulation*. 2001;103(16):2066–71.
 19. Stuber T, Eigenmann C, Delacrétaiz E. Characteristics and relevance of clustering ventricular arrhythmias in defibrillator recipients. *Pacing and clinical electrophysiology*. 2005;28(7):702–7.
 20. Gatzoulis KA, Andrikopoulos GK, Apostolopoulos T, Sotiropoulos E, Zervopoulos G, Antoniou J, et al. Electrical storm is an independent predictor of adverse long-term outcome in the era of implantable defibrillator therapy. *EP Europace*. 2005;7(2):184–92.
 21. Hohnloser SH, Al-Khalidi HR, Pratt CM, Brum JM, Tatla DS, Tchou P, et al. Electrical storm in patients with an implantable defibrillator: incidence, features, and preventive therapy: insights from a randomized trial. *Eur Heart J*. 2006;27(24):3027–32.
 22. Brigadeau F, Kouakam C, Klug D, Marquié C, Duhamel A, Mizon-Gérard F, et al. Clinical predictors and prognostic significance of electrical storm in patients with implantable cardioverter defibrillators. *Eur Heart J*. 2006;27(6):700–7.
 23. Sesselberg HW, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Daubert JP, Andrews ML, et al. Ventricular arrhythmia storms in postinfarction patients with implantable defibrillators for primary prevention indications: a MADIT-II substudy. *Heart Rhythm*. 2007;4(11):1395–402.
 24. Nordbeck P, Seidl B, Fey B, Bauer WR, Ritter O. Effect of cardiac resynchronization therapy on the incidence of electrical storm. *Int J Cardiol*. 2010;143(3):330–6.
 25. Nedios S, Darma A, Stevanello C, Richter S, Doering M, Rolf S, et al. Electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillator in the era of catheter ablation: implications for better rhythm control. *Heart Rhythm*. 2015;12(12):2419–25.
 26. Guerra F, Palmisano P, DellEra G, Ziacchi M, Ammendola E, Bonelli P, et al. Implantable cardioverter-defibrillator programming and electrical storm: results of the OBSERVational registry On long-term outcome of ICD patients (OBSERVO-ICD). *Heart Rhythm*. 2016;13(10):1987–92.
 27. Kwaśniewski W, Filipecki A, Orszulak M, Orszulak W,

- Urbańczyk D, Rocznik R, et al. Risk factors and prognostic role of an electrical storm in patients after myocardial infarction with an implanted ICD for secondary prevention. *Archives of Medical Science*. 2018;14(3):500–9.
28. Muller A, Dyson K, Bernard S, Smith K. Seasonal variation in out-of-hospital cardiac arrest in Victoria 2008–2017: winter peak. *Prehospital Emergency Care*. 2020;24(6):769–77.
 29. Ninni S, Layec J, Brigadeau F, Behal H, Labreuche J, Klein C, et al. Incidence and predictors of mortality after an electrical storm in the ICU. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11(5):431–9.
 30. Kumar S, Fujii A, Kapur S, Romero J, Mehta NK, Tanigawa S, et al. Beyond the storm: comparison of clinical factors, arrhythmogenic substrate, and catheter ablation outcomes in structural heart disease patients with versus those without a history of ventricular tachycardia storm. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(1):56–67.
 31. Han J, de Jalón PG, MOE GK. Adrenergic effects on ventricular vulnerability. *Circ Res*. 1964;14(6):516–24.
 32. Grieco D, Borrelli A, de Ruvo E, Scara' A, Sciarra L, Della Bona R, et al. Treatment of the arrhythmic storm. *European Heart Journal Supplements*. 2019;21(Supplement_B):B23–4.
 33. Muser D, Santangeli P, Liang JJ. Management of ventricular tachycardia storm in patients with structural heart disease. *World J Cardiol*. 2017;9(6):521.
 34. Kowlgi GN, Cha YM. Management of ventricular electrical storm: a contemporary appraisal. *EP Europace*. 2020;22(12):1768–80.
 35. Geraghty L, Santangeli P, Tedrow UB, Shivkumar K, Kumar S. Contemporary management of electrical storm. *Heart Lung Circ*. 2019;28(1):123–33.
 36. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, Anderson J, Callans DJ, Raitt MH, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(10):1009–17.
 37. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2002 Mar 21;346(12):877–83. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013474>
 38. Chatzidou S, Kontogiannis C, Tsilimigras DI, Georgiopoulos G, Kosmopoulos M, Papadopoulou E, et al. Propranolol Versus Metoprolol for Treatment of Electrical Storm in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillator. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(17):1897–906.
 39. Nademanee K, Taylor R, Bailey WE, Rieders DE, Kosar EM. Treating electrical storm: Sympathetic blockade versus advanced cardiac life support-guided therapy. *Circulation*. 2000;102(7):742–7.
 40. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, Gent M, Bailin S, Fain ES, et al. Comparison of β -blockers, amiodarone plus β -blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators - The OPTIC study: A randomized trial. *JAMA*. 2006;295(2):165–71.
 41. Huang SKS, Tan de Guzman WL, Chenarides JG, Okike NO, Vander Salm TJ. Effects of long-term amiodarone therapy on the defibrillation threshold and the rate

- of shocks of the implantable cardioverter-defibrillator. *Am Heart J.* 1991;122(3 PART 1):720–7.
42. Nasir N, Taylor A, Doyle TK, Pacifico A. Evaluation of intravenous lidocaine for the termination of sustained monomorphic ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease with or without healed myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1994;74(12):1183–6.
 43. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, Stevenson WG, Blier L, Sarrazin JF, et al. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. *New England Journal of Medicine.* 2016;375(2):111–21.
 44. Deyell MW, Steinberg C, Doucette S, Parkash R, Nault I, Gray C, et al. Mexiletine or catheter ablation after amiodarone failure in the VANISH trial. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29(4):603–8.
 45. Gao D, Van Herendael H, Alshengeiti L, Dorian P, Mangat I, Korley V, et al. Mexiletine as an adjunctive therapy to amiodarone reduces the frequency of ventricular tachyarrhythmia events in patients with an implantable defibrillator. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013;62(2):199–204.
 46. Nayyar S, Ganesan AN, Brooks AG, Sullivan T, Roberts-Thomson KC, Sanders P. Venturing into ventricular arrhythmia storm: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2013;34(8):560–9.
 47. Arya A, Eitel C, Bollmann A, Wetzel U, Sommer P, Gaspar T, et al. Catheter ablation of scar-related ventricular tachycardia in patients with electrical storm using remote magnetic catheter navigation. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology.* 2010;33(11):1312–8.
 48. Bode K, Hindricks G, Piorkowski C, Sommer P, Janoušek J, Dagues N, et al. Ablation of polymorphic ventricular tachycardias in patients with structural heart disease. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology.* 2008;31(12):1585–91.
 49. Kozeluhova M, Peichl P, Cihak R, Wichterle D, Vancura V, Bytesnik J, et al. Catheter ablation of electrical storm in patients with structural heart disease. *Europace.* 2011;13(1):109–13.
 50. Daniele M, J. LJ, K. PR, Silvia M, A. CS, Tatsuya H, et al. Long-Term Outcomes of Catheter Ablation of Electrical Storm in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy Compared With Ischemic Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(7):767–78. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2017.01.020>
 51. Pell JP, Sirel J, Marsden AK, Cobbe SM. Seasonal variations in out of hospital cardiopulmonary arrest. *Heart [Internet].* 1999 Dec 1;82(6):680 LP – 683. Available from: <http://heart.bmj.com/content/82/6/680.abstract>
 52. Willich SN, Maclure M, Mittleman M, Arntz HR, Muller JE. Sudden cardiac death. Support for a role of triggering in causation. *Circulation.* 1993;1;87(5):1442–50.
 53. K. PK, S. HA, L. LK, B. MD, W. JG, Jill A, et al. Unexpected Deviation in Circadian Variation of Ventricular Arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2014;24;63(24):2702–8.
 54. Do DH, Bradfield J, Ajijola OA, Vaseghi M, Le J, Rahman S, et al. Thoracic epidural anesthesia can be effective for the short-term management of ventricular tachycardia storm. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):1–10.

55. Bourke T, Vaseghi M, Michowitz Y, Sankhla V, Shah M, Swapna N, et al. Neuraxial Modulation for Refractory Ventricular Arrhythmias. *Circulation*. 2010;121(21):2255–62.
56. Priori SG, Wilde AA, Horie M, Cho Y, Behr ER, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*. 2013;10(12):1932–63.
57. Nguyen HL, Vaseghi M. Sympathetic denervation for treatment of ventricular arrhythmias. *J Atr Fibrillation*. 2020;13(1):50–7.
58. Martins RP, Flecher E, Le Pennec-Prigent S, Galand V. Antiarrhythmic Drugs Are not the Only Option in Electrical Storm: Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Life-saving Alternative. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2019;72(2):184.
59. Baudry G, Sonnevile R, Waintraub X, Lebreton G, Deguillard C, Mertens E, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation to Support Life-Threatening Drug-Refractory Electrical Storm. *Crit Care Med*. 2020;48(10):E856–63.
60. Lloyd MS, Wight J, Schneider F, Hoskins M, Attia T, Escott C, et al. Clinical experience of stereotactic body radiation for refractory ventricular tachycardia in advanced heart failure patients. *Heart Rhythm*. 2020;17(3):415–22.
61. Jumeau R, Ozsahin M, Schwitter J, Vallet V, Duclos F, Zeverino M, et al. Rescue procedure for an electrical storm using robotic non-invasive cardiac radio-ablation. *Radiotherapy and Oncology*. 2018;128(2):189–91.
62. Feuvret L, Noël G, Mazon JJ, Bey P. Conformity index: A review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(2):333–42.
63. Cuculich PS, Schill MR, Kashani R, Mutic S, Lang A, Cooper D, et al. Noninvasive Cardiac Radiation for Ablation of Ventricular Tachycardia. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(24):2325–36.

TINJAUAN TERKINI COVID-19 PADA MATA DAN KULIT

Bella Patricia Simanjorang¹, Margaretha Nathania²

¹Rumah Sakit Daerah Idaman Kota Banjarbaru

²Rumah Sakit Bantuan 05.08.05 Surabaya

ABSTRAK

Pandemi COVID-19 telah mengakibatkan banyak morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Virus SARS-CoV2 terutama menular lewat droplet pernapasan, dan masuk ke tubuh manusia berikatan dengan reseptor *angiotensin-converting enzyme II* (ACE2) melalui protein spike. Beberapa studi menemukan bahwa COVID-19 mungkin juga dapat menular melalui organ mata dan kulit, karena reseptor ACE2 yang juga terdapat di dalamnya. COVID-19 memiliki manifestasi yang bervariasi pada mata dan kulit, baik sebagai gejala awal penyakit atau gejala yang muncul selama rawat inap. Alat pelindung diri (APD) dan vaksinasi telah banyak digunakan dengan tujuan menghentikan penyebaran infeksi virus, dan sejumlah efek samping pada mata dan kulit telah dilaporkan dalam literatur. Tinjauan pustaka ini bertujuan memberikan telaah terkini dari manifestasi klinis serta komplikasi pencegahan dan vaksinasi COVID-19 pada mata dan kulit.

Kata kunci: COVID-19, manifestasi mata, manifestasi kulit, komplikasi, pencegahan, vaksinasi

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic has resulted in significant morbidity and mortality worldwide. SARS-CoV2 virus is primarily transmitted by respiratory droplets and enters the human body by binding to the angiotensin-converting enzyme II (ACE2) receptor via the spike protein. Several studies have found that COVID-19 may also be transmitted through the eyes and skin, because of the presentation of ACE2 receptors in them. COVID-19 has various manifestations on the eyes and skin, either as early symptoms of the disease or symptoms that appear during hospitalization. Personal protective equipment (PPE) and vaccinations have been widely used with the aim of halting the spread of viral infections, and a number of adverse eye and skin effects have been reported in the literature. This literature review aims to provide an up-to-date review of clinical manifestations and complications of COVID-19 prevention and vaccination in the eye and skin.

Keywords: COVID-19, eye manifestation, skin manifestation, complication, prevention, vaccination

Korespondensi: bellpatrc@gmail.com

Pendahuluan

COVID-19 di Indonesia bermula sejak Maret 2022. Tercatat sebanyak 10.807 kasus baru dan 174 kematian akibat COVID-19 di Indonesia pada 12 - 18 Desember 2022; jumlah ini merupakan terbanyak di Asia Tenggara¹. Bentuk utama penularan terjadi melalui droplet pernapasan. Cara lain penularan melalui fomit atau kontak dengan objek yang terkontaminasi². *Angiotensin-converting enzyme II* (ACE2) dikenal sebagai reseptor sel untuk SARS-CoV-2³. Ketika virus memasuki tubuh, ia berikatan dengan ACE2 dan menggunakannya sebagai pintu masuk untuk menyerang epitel pernapasan dan paru melalui protein spike². Setelah masa inkubasi selama 2-14 hari⁴, gejala yang muncul antara lain demam, batuk, pilek, nyeri tengorok, ageusia, agnosia, nyeri kepala, dan gangguan traktus gastrointestinal seperti diare, mual dan muntah⁵. Akibat dari infeksi COVID-19 bervariasi, mulai dari asimtomatik, hipoksia ringan, ARDS dan kematian⁵.

Namun, SARS-CoV-2 tidak hanya menyebar melalui droplet dan fomit; beberapa studi menunjukkan bahwa mata adalah sumber penularan yang mungkin. Spekulasi jalur transmisi mata melibatkan droplet yang terdapat pada mata sebagai

pendukung untuk masuk ke saluran pernafasan². Sistem nasolakrimal dapat bertindak sebagai saluran untuk migrasi virus, sehingga memungkinkan transmisi air mata ke saluran pernapasan melalui saluran nasolakrimal atau sebaliknya, migrasi infeksi saluran pernapasan atas melalui saluran nasolakrimal ke mata³. Beberapa penelitian melaporkan bahwa ACE2 terletak di jaringan posterior mata, seperti retina dan epitel pigmen retina².

Terdapat hipotesis bahwa jalur transmisi SARS-CoV-2 dapat terjadi melalui kulit. Tingginya ekspresi ACE2 pada keratinosit menunjukkan bahwa penularan perkutaneus mungkin menjadi rute risiko potensial untuk infeksi, terutama dalam kondisi terganggunya barier kulit^{6,7}. Namun, sejauh ini tidak diketahui apakah manifestasi kulit pada pasien COVID-19 merupakan tempat replikasi virus atau hanya bersifat reaksi lokal terhadap infeksi sistemik⁸. Dalam upaya pencegahan COVID-19, vaksin dan beberapa alat kesehatan juga menimbulkan lesi pada kulit⁹. Pada tinjauan pustaka ini akan dipaparkan mengenai manifestasi klinis beserta komplikasi dari pencegahan dan vaksinasi COVID-19 pada mata dan kulit.

Manifestasi Klinis COVID-19 pada Mata dan Kulit

Tabel 1. Manifestasi Klinis COVID-19 pada Mata dan Kulit

Author	Tipe Penelitian	Tempat	Jumlah Subjek	Manifestasi	Klinis
Guemes et al. ¹⁰	<i>Cross-sectional study</i>	Madrid, Spanyol	35	Konjungtivitis	Konjungtiva hiperemis, epifora, peningkatan sekresi konjungtiva, sensasi benda asing
Bayram et al. ¹¹	<i>Prospective study</i>	Kayseri, Turki	11	<i>Rhino-orbital mucormycosis</i>	Selulitis orbita: Mata merah, nyeri, proptosis, penurunan visus Sindrom apeks orbita: Mata merah, kemosis, edema kornea, nyeri, proptosis, ptosis, oftalmoplegia, kehilangan penglihatan
Invernizzi et al. ¹²	<i>Cross-sectional study</i>	Milan, Italia	37	Retinopati	Funduskopi: perdarahan retina, <i>cotton wool spots</i> , drusen, pelebaran vena, <i>tortuous vessels</i>

Romero et al. ¹³	<i>Cross-sectional study</i>	Meksiko	16	Inflamasi saraf optik	Funduskopi: papillitis, papilophlebitis
Fonollosa et al. ¹⁴	<i>Case series</i>	Spanyol	15	Oklusi vaskular retina	Funduskopi: CRVO (<i>central retinal vein occlusion</i>), BRVO (<i>branch retinal vein occlusion</i>), CRAO (<i>central retinal artery occlusion</i>)
Marzano et al ¹⁵	<i>Case series</i>	Italy	22	Lesi <i>scattered</i> papulovesicular, Lesi <i>diffuse</i> papulovesikular	Gatal ringan, nyeri, rasa terbakar
Freeman et al ¹⁶	<i>Case series</i>	Multinasi onal	171	Morbilliformis, Pernio, Urtikaria, Makula eritema, <i>Papulosquamous</i> , Purpura retiformis	Nyeri, rasa terbakar, gatal
Dalal et al ¹⁷	<i>Observational study</i>	India Utara	13	Ruam makulopapular, Urtikaria	Gatal
Giorgi et al ¹⁸	<i>Cross-sectional</i>	China dan Italia	53	Ruam eritematus, <i>Diffuse</i> urtikaria, <i>Scattered</i> vesikular, erupsi variseliformis	Gambaran pada ruam eritematus berupa makula, papula, makulopapula, erupsi eritema multiformis. Sebagian besar gatal ringan.
Askin et al ¹⁹	<i>Prospective study</i>	Turki	52	Ruam eritematus bersisik, Ruam makulopapular, Urtika, Ptekieae purpura, Nekrosis, Enanthema and stomatitis aftosa, Ruam vesikular, Pernio	Ruam eritematus sebagian besar pada tangan, mungkin akibat mencuci tangan dan penggunaan desinfektan.

Manifestasi Klinis COVID-19 pada Mata

American Academy of Ophthalmology menyebutkan SARS-CoV-2 dapat menyebabkan konjungtivitis, baik sebagai tanda awal penyakit atau gejala yang muncul selama rawat inap²⁰. Sebuah meta-analisis melaporkan prevalensi keseluruhan konjungtivitis pada pasien COVID-19 sebesar 1,1%. Prevalensi pada kasus yang parah sebesar 3% dan 0,7% pada kasus yang tidak parah. Insidensi konjungtivitis juga meningkat pada pasien dengan infeksi COVID-19 yang parah saat dirawat di rumah sakit²¹. Guemes et al. melaporkan konjungtivitis COVID lebih banyak bersifat unilateral dibandingkan konjungtivitis adenoviral yang cenderung bilateral, dengan tingkat hiperemia konjungtiva yang ringan. Munculnya gejala konjungtivitis sehubungan dengan munculnya gejala pernapasan rata-rata 3 hari¹⁰. Konjungtivitis COVID bersifat *self-*

limited. Pengobatan dengan air mata buatan bebas pengawet, kompres dingin, dan lubrikan dapat digunakan untuk mengatasi konjungtivitis COVID tanpa keterlibatan kornea^{20,22}. Gejala yang dilaporkan tidak termasuk pandangan kabur atau gejala lain yang menunjukkan adanya keterlibatan kornea^{10,23}. Manifestasi konjungtiva juga dapat ditemukan pada neonatus dan anak, Ma et al. melaporkan 49 anak dengan gejala konjungtivitis dari total 216 anak dengan COVID-19 terkonfirmasi²⁴. Konjungtivitis yang terjadi pada anak lebih mungkin disebabkan oleh reaksi inflamasi sistemik, khususnya pada fase penyembuhan infeksi daripada infeksi virus langsung dibandingkan dengan pasien dewasa²⁵.

Pada pasien yang mengalami konjungtivitis, swab konjungtiva dapat diambil dan dianalisis melalui RT-PCR, tetapi tingkat deteksi rendah. Wu et al. melaporkan bahwa tingkat deteksi SARS-

CoV-2 dari swab konjungtiva hanya 16,7%, dibandingkan dengan 91,7% dari swab nasofaring pada pasien COVID-19 dengan manifestasi pada mata. Kemungkinannya dalam kasus yang negatif ini, viral load lebih rendah dari ambang deteksi^{23,26}. Sebagai perbandingannya, studi oleh Wan et al. yang hanya menyertakan pasien COVID-19 sedang hingga berat tanpa keterlibatan okular, melaporkan tingkat deteksi hingga 24%. Hal tersebut dapat mengimplikasikan bahwa deteksi virus pada permukaan mata terkait dengan tingkat keparahan penyakit, dan tidak adanya manifestasi pada mata tidak berarti mengecualikan kemungkinan transmisi virus dari air mata²⁷.

Manifestasi orbita yang parah dapat terjadi pada pasien COVID-19 akibat koinfeksi. Risiko koinfeksi lebih tinggi pada pasien dengan sindrom gangguan pernapasan akut, menerima antibiotik spektrum luas, kortikosteroid, atau menggunakan ventilasi invasif atau non-invasif²⁸. Bayram et al. melaporkan 11 pasien COVID-19 berat dengan komplikasi *rhino-orbital mucormycosis*; semuanya memiliki komorbiditas sistemik dan penggunaan terapi immunosupresif. Semua pasien diobati dengan amfoterisin B sistemik dan menjalani debridemen sinus¹¹. Keterlibatan orbita dalam infeksi COVID-19 juga telah dilaporkan terjadi pada anak. Remppis et al. dalam sebuah *case series* melaporkan bayi dengan COVID-19 yang mengalami pembengkakan orbita²⁹.

Temuan retina dalam infeksi COVID-19 dapat berkisar dari tanda ringan hingga berat. Temuan ringan pada funduskopi di antaranya perdarahan retina dan *cotton wool spots*, yang merupakan tanda dari mikroangiopati retina; ada kemungkinan bahwa virus atau respons inflamasi dari COVID-19 memiliki efek yang lebih kuat pada mikrovaskulatur yang sudah rapuh karena kondisi yang mendasarinya¹². *Cotton wool spots* juga dapat menjadi penanda untuk komplikasi

pembuluh darah lanjut pada pasien COVID-19, yang dapat membantu mengidentifikasi di mana terapi antiplatelet dapat dimulai sebagai tambahan terapi antikoagulasi³⁰. CRVO adalah oklusi vaskular retina yang paling banyak ditemukan pada pasien COVID-19, sebagian besar terjadi pada pasien yang berusia <40 tahun dan tanpa faktor risiko penyakit kardiovaskular. Temuan tersebut berbanding terbalik dengan CRVO pada pasien tanpa COVID-19 yang biasanya terjadi lebih sering pada usia tua dengan faktor risiko penyakit kardiovaskular. Terapi tidak diperlukan pada sebagian besar pasien, sedangkan yang lain diberikan agen anti-VEGF dan steroid (sistemik atau intravitreal). Kedua pendekatan terapeutik tersebut mencapai hasil yang baik, sehingga dapat dijadikan pilihan untuk mengelola CRVO terkait COVID-19. CRAO merupakan kondisi vaskular retina terkait COVID-19 yang paling parah dan hasil visus pasien sama buruknya dengan CRAO pada individu tanpa COVID-19¹⁴. Badan siliar, koroid, retina, dan epitel pigmen retina mengekspresikan tingkat reseptor ACE2 yang signifikan. Karena COVID-19 mampu menargetkan perisit vaskular yang mengekspresikan ACE2, infeksi virus dapat menyebabkan disfungsi sel endotel yang dimediasi komplemen, kerusakan mikrovaskular, dan keterlibatan sirkulasi okular³¹.

Manifestasi Klinis COVID-19 pada Kulit

Hipotesis mekanisme patofisiologi COVID-19 pada kulit dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu: 1) Manifestasi terkait dengan efek sitopatogenik langsung pada sel seperti keratinosit, yang terlibat dalam banyak infeksi virus yang telah diketahui (ruam morbilliform atau urtikaria, reaksi mirip dengan erupsi obat, lesi seperti varicella), dan 2) Manifestasi terkait dengan pelepasan sitokin yang tidak terkontrol karena perubahan dalam sel darah putih tertentu, seperti T sel dan

makrofag. Kelompok kedua ini dapat dibagi menjadi 2 kelompok lagi: 1) Manifestasi yang ditandai dengan gambaran serupa dengan yang terlihat pada sindrom aktivasi makrofag (iskemia akral, gangren, ungu retiform, livedo racemosa), dan 2) Manifestasi kulit dengan perjalanan penyakit yang ringan dan sembuh sendiri, terkait dengan aktivasi respon awal IFN tipe I (lesi seperti chilblain)³². Secara singkat lesi kulit pada COVID dapat dibagi menjadi lesi inflamasi dan vaskular³³.

1. Lesi Inflamasi

Di dalamnya termasuk ruam urtikaria, eritematosa, makulopapular, morbiliformis dan papulovesikular. Lesi makulopapular adalah manifestasi kulit terbanyak pada saat pandemi COVID-19³⁴. Gambaran klinis yang termasuk dalam kelompok ini berkisar dari ruam eritematosa konfluen hingga lesi makulopapular dan eksantema morbilliformis. Pada studi yang dilakukan oleh Freeman et al, ruam makulopapular dibagi lagi menjadi makula eritema (13%) ruam morbiliformis (22%) vesikular (11%) dan lesi papulosquamous (9,9%)¹⁶. Pada studi oleh Askin et al, ruam eritematosa terdapat sebanyak 32,7%, ruam makulopapular sebanyak 23%, ruam urtikaria sebanyak 13,5%, dan ruam vesikular sebanyak 5,8%¹⁹. Lesi ini seringkali merupakan akibat dari reaksi obat yang merugikan atau infeksi virus³⁴.

Ruam morbiliformis/ruam makulopapular adalah manifestasi kulit terbanyak terkait COVID-19^{16,34,35}. Ruam tersering muncul setelah gejala COVID-19 tetapi bisa terjadi bersamaan atau sebelum gejala COVID-19 lainnya. Lesi morbiliformis sering gatal dan berlokasi di batang tubuh. Durasi rata – rata pada ruam eksantema adalah 8,6-11,6 hari³⁴. Urtikaria dan angioedema dapat muncul akibat beberapa infeksi virus dan bakteri. Pada *case series* yang dilakukan Freeman et al, urtikaria terdapat sebanyak 16% dari seluruh gejala kulit pada COVID-19,

mayoritas mengenai tubuh dan tungkai¹⁶. Urtikaria banyak terdapat pada badan dan sebagian kecil pada ekstremitas. Gejala umum pada urtikaria adalah gatal. Urtikaria pada COVID-19 dapat disertai dengan angioedema. Urtikaria dapat muncul sebelum, saat, atau setelah gejala COVID-19. Lesi kulit sembuh dari kurang dari 24 jam hingga 2 minggu setelah pengobatan dengan antihistamin dan steroid³⁶.

Pada eksantema papulovesikular, lesi mirip dengan varicella¹. Gambaran klinis pada eksantema papulovesikular terkait COVID-19, yaitu lesi terbanyak pada batang tubuh, distribusi tersebar dan gejala ringan (tidak gatal atau gatal ringan, sebagian kecil rasa terbakar atau nyeri)^{15,37,38}. Lesi umumnya muncul 3 hari setelah gejala sistemik dan menghilang dalam 8 hari, tanpa meninggalkan jaringan parut³⁷. Tidak ada perawatan standar untuk eksantema papulovesikular terkait COVID-19, karena lesi bersifat *self-healing* dalam jangka waktu yang singkat. Pada sebuah studi yang dilakukan Fernandez et al, ruam makulopapular, urtikaria, dan vesikular dikaitkan dengan gejala COVID-19 yang ringan atau sedang³⁸. Penatalaksanaan bervariasi sesuai dengan tingkat keparahan gambaran klinis. Kortikosteroid topikal dan antihistamin dapat cukup dalam banyak kasus,³⁹ kortikosteroid sistemik yang layak untuk diberikan hanya dalam presentasi yang lebih parah dan tersebar luas³⁷.

2. Lesi Vaskular

Di dalamnya termasuk chilblain, *livedo reticularis-livedo racemosa* dan purpura nekrosis dan non-nekrosis. Chilblain disebut juga perniosis, merupakan kondisi kulit yang meradang terkait dengan respons pembuluh darah abnormal terhadap dingin. Lesi dermatologi seperti pernio dilaporkan lebih tinggi dari manifestasi dermatologi lainnya tanpa konfirmasi laboratorium COVID-19. Pada analisis kelompok yang dikonfirmasi laboratorium, presentasi morbilliform

dan/atau ruam eritematus lebih sering¹⁶. Lesi akral mirip chilblain yang terkait dengan COVID-19 digambarkan sebagai lesi makula, papula atau nodul yang bisa disertai edema dan lepuh yang berwarna eritematosa-violaceous pada jari-jari kaki atau tangan yang terasa nyeri, terbakar, atau gatal^{16,34,38}. Lesi ini lebih sering terjadi pada remaja dan dewasa muda, berlangsung lebih lama dengan rata-rata 14 hari^{34,38}. Lesi ini dikaitkan dengan gejala COVID-19 yang lebih ringan atau asimtomatik, dan dapat menjadi gejala COVID-19 satu-satunya^{16,40}. Patogenesis pada chilblain belum jelas, mungkin disebabkan vasokonstriksi dan vasospasme yang diinduksi dingin menyebabkan hipoksemia dan peradangan. Teori lain menyarankan hiperviskositas atau kerusakan endotel yang diinduksi

autoantibodi³⁴. Lesi ini cenderung sembuh secara spontan dalam 1 sampai 4 minggu, pengobatan termasuk kortikosteroid topikal atau dalam kombinasi dengan antibiotik topikal³⁸. Lesi kulit vaskular seperti *livedo reticularis*, *livedo racemosa*, purpura, dan nekrosis ekstremitas lebih jarang dan muncul pada manifestasi yang terkait dengan kondisi sistemik yang parah, yang terjadi pada pasien lanjut usia, pasien yang dirawat di rumah sakit dengan perawatan intensif, disertai beberapa komorbiditas dan kelainan laboratorium^{38,40}.

Manifestasi kulit lainnya meliputi erupsi seperti eritema multiforme, ruam seperti pityriasis rosea, sindrom inflamasi multisistem pada anak-anak, anagen effluvium dan varian *pseudoherpetic* dari penyakit Grover³⁷.

Komplikasi Pencegahan dan Vaksinasi COVID-19 pada Mata dan Kulit

Tabel 2. Komplikasi Pencegahan dan Vaksinasi COVID-19 pada Mata dan Kulit

Intervensi	Author	Tipe Penelitian	Tempat	Jumlah Subjek	Komplikasi
Masker	Azzam et al. ⁴¹	<i>Cross-sectional study</i>	Israel	30	Penyakit mata kering
	Abiakam et al. ⁴²	<i>Prospective study</i>	Britania Raya	307	Cedera kulit mekanis, gatal, ruam, kulit kering, nyeri
Alat pelindung diri lengkap	Yuan X et al. ⁴³	<i>Cross-sectional multicenter study</i>	China	275	Dermatitis iritan, cedera kulit mekanis, kulit kering, lepuh
Hand sanitizer (HS)	Wasser et al. ⁴⁴	<i>Retrospective case series</i>	Israel	9	Trauma kimia mata
Pfizer	Rabinovitch et al. ⁴⁵	<i>Retrospective study</i>	Israel	19	Uveitis anterior
	Testi et al. ⁴⁶	<i>Case series</i>	Multinasional	5	Skleritis
	Cohen et al. ⁴⁷	<i>Retrospective case series</i>	Israel	5	Penyakit herpes mata
AstraZeneca	Netravathi et al. ⁴⁸	<i>Prospective study</i>	India	6	Neuritis optik
CoronaVac	Wan et al. ⁴⁹	<i>Case series and nested case-control study</i>	Hong Kong	28	<i>Bell's palsy</i>
Moderna	Higashino et al. ⁵⁰	<i>Retrospective cross-sectional study</i>	Jepang	747	DDLRL
Moderna, Pfizer	McMahon et al. ⁵¹	<i>Registry-based study</i>	Internasional	414	DLLR, reaksi lokal tempat injeksi, urtikaria,

Moderna, Pfizer, AstraZeneca	Catala A, et al. ⁵²	Cross-sectional study	Spainol	405	morbilliformis, erythromelalgia, chilblain, varicella zoster, herpes simplex DLLR, urtikaria, angioedema, morbilliformis, papulovesikular, lesi mirip pityriasis rosea, purpura, varicella zoster, herpes simplex
------------------------------------	--------------------------------	--------------------------	---------	-----	---

Komplikasi Pencegahan COVID-19 pada Mata dan Kulit

Salah satu rekomendasi *World Health Organization* untuk pencegahan penularan COVID-19 adalah penggunaan masker dan alat pelindung diri (APD)⁵³. Efek masker pada permukaan mata merupakan masalah kesehatan masyarakat yang penting karena iritasi dan ketidaknyamanan pada mata akibat penggunaan masker dalam waktu lama, bersamaan dengan pengabutan kacamata, dapat menyebabkan seringnya melepas masker dan menggosok mata⁵⁴. Telah terjadi peningkatan prevalensi keluhan mata, seperti mata merah, iritasi, epifora dan ketidaknyamanan mata, yang terkait dengan masker. Beberapa peneliti menyarankan bahwa peningkatan gejala okular sebagian besar disebabkan oleh penyakit mata kering, berkorelasi dengan pemakaian masker dalam waktu lama⁵⁵. Penggunaan masker N95 berkaitan dengan lebih banyak tanda mata kering dibandingkan dengan penggunaan masker bedah, meskipun digunakan untuk waktu yang lebih singkat⁴¹. Hipotesis menyatakan memakai masker menciptakan aliran udara menuju permukaan okular yang dapat mempengaruhi kondisi fisiologis normal dengan berbagai mekanisme. Pertama, udara yang dihembuskan dapat merangsang penguapan lapisan air mata⁵⁵. Kedua, peningkatan konsentrasi karbon dioksida yang bisa mencapai 10 kali di dalam masker, dapat mengakibatkan perubahan sensasi saraf kornea, dan perubahan molekuler lapisan air mata⁵⁶.

Komplikasi kulit lebih sering terjadi pada tenaga kesehatan akibat APD dalam jangka waktu yang panjang dan meningkatnya frekuensi mencuci tangan⁵⁷. Cedera kulit mekanis diakibatkan oleh trauma langsung oleh APD pada epidermis dan dermis⁵⁸. Penggunaan masker dapat mengakibatkan skar pada jempatan hidung, gatal pada wajah, kerusakan kulit, kulit kering, ruam, *wheals*, lekukan dan nyeri telinga, deskuamasi kulit, dan akne⁵⁹. Manifestasi kulit yang muncul adalah eritema, papul, maserasi, dan skuama. 2 Gejala yang muncul antara lain rasa terbakar, gatal, dan rasa tensengat⁵⁸.

Penggunaan APD level 2 dan 3 dalam jangka waktu yang lama membuat kulit berkeringat dan menimbulkan maserasi pada kulit. 2 Kelembapan saat menggunakan APD ini menyebabkan perubahan iklim mikro yang dapat menimbulkan reaksi pada kulit. Maserasi dan oklusi pori-pori kulit menyebabkan kerusakan barrier epidermis dan hiperhidrasi pada stratum korneum. Berbagai penyakit yang kulit yang dapat timbul antara lain tinea, immersion foot, dishidrosis, intertrigo, dan miliaria.⁵⁸

Reaksi kontak seperti dermatitis iritan, alergi dan urtikaria kontak dapat terjadi sebagai komplikasi penggunaan APD⁵⁸. Penggunaan sarung tangan latex dapat mengakibatkan kulit kering, gatal, ruam, kulit pecah-pecah, *wheals*, tangan berkeringat, dan edema⁵⁹. Reaksi kontak dapat diakibatkan karena hipersensitif atau alergi lateks dan akibat meningkatnya frekuensi cuci tangan dan penggunaan desinfektan^{43,57,59}. Dermatitis kontak alergi

dari bahan atau tali masker juga dapat terjadi⁵⁸. Selain itu, penggunaan APD juga dapat menyebabkan eksaserbasi penyakit kulit kronis seperti jerawat, rosacea, dermatitis perioral, dermatitis seboroik, dan dermatitis atopik⁵⁷.

Prevensi dari reaksi kulit akibat penggunaan APD bervariasi, antara lain menghentikan atau mengurangi kontak dengan APD penyebab, menggunakan lapisan busa sebelum menggunakan APD, memastikan ukuran APD cocok, mengganti bahan yang menimbulkan reaksi alergi atau iritasi, mengaplikasikan bedak atau krim barrier sebelum menggunakan APD dan emolien setelah APD dilepas, dan beristirahat teratur dari masker, goggle, helm⁵⁸.

Sedangkan terapi untuk kelainan kulit yang telah terjadi akibat penggunaan APD tergantung manifestasi, antara lain penggunaan steroid topikal atau kalsineurin inhibitor topikal, antihistamin, dan penggunaan emolien. Untuk kerusakan barrier kulit karena kelembapan dapat digunakan astringen, zinc topikal, agen antimikotik, steroid topikal, dan asam fusidat topikal sesuai indikasi. Untuk dermatitis akibat cedera atau gesekan mekanis, dapat digunakan dressing hidrokolid pada titik-titik yang terkena tekanan, krimsalep emolien, krim asam fusidat topikal jika terjadi infeksi bakteri⁵⁸.

Kebersihan tangan juga sangat penting untuk pencegahan penularan COVID-19. Peningkatan sanitasi tangan selama pandemi, menyebabkan peningkatan kejadian komplikasi yang berkaitan dengan kontak tidak disengaja antara *hand sanitizer* (HS) dan mata⁶⁰. Alkohol yang terkandung pada HS memiliki potensi untuk menyebabkan toksisitas kornea, mengurangi proliferasi, dan merangsang apoptosis sel epitel kornea⁶¹. Terapi pada trauma kimia mata akibat HS dilakukan dengan irigasi mata yang langsung diikuti dengan rujukan oftalmologis. Kelanjutan pengobatan dengan antibiotik topikal, air mata buatan

bebas pengawet, dan tetes mata steroid topikal beberapa kali per hari. Perawatan dari trauma kimia ini dapat memerlukan rawat inap dan sedasi berganda untuk menilai proses penyembuhan⁴⁴. Data epidemiologi di Perancis mencatat peningkatan sebesar 7 kali lipat dari kasus trauma kimia mata akibat HS pada tahun 2020 dibandingkan tahun sebelumnya. Spesifisitas pediatrik dari peningkatan kasus ini kemungkinan besar disebabkan oleh penempatan dispenser gel dengan tinggi biasanya sekitar 1 m, merupakan jarak yang dekat dengan mata anak⁶².

Komplikasi Vaksinasi COVID-19 pada Mata dan Kulit

Secara global, ada empat jenis vaksin COVID-19 yang tersedia, yaitu vaksin mRNA (Pfizer/BioNTech BNT162b2 dan Moderna mRNA1273); vaksin subunit protein (Novavax); vaksin berbasis vektor adenovirus (Oxford–AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 dan Janssen Johnson & Johnson Ad26.COV2.S); dan vaksin virus yang tidak aktif (Sinovac, Sinopharm, dan Covaxin). Sejumlah efek samping setelah vaksinasi COVID-19 telah dilaporkan dalam literatur.

Uveitis anterior merupakan salah satu inflamasi okular terkait vaksin. Rata-rata waktu dari vaksinasi hingga timbulnya uveitis sekitar 7-8 hari. Terapi dilakukan dengan kortikosteroid topikal dan tetes mata sikloplegik, dan resolusi lengkap didapatkan pada semua pasien. Terapi dilanjutkan selama dosis kedua dan berhasil mencegah kambuhnya uveitis pada sebagian besar pasien setelah dosis kedua diberikan⁴⁵. Patofisiologi yang mendasari penyakit inflamasi okular terkait vaksin masih belum pasti. Beberapa hipotesis termasuk mimikri molekuler antara fragmen peptida vaksin dan antigen inang, hipersensitivitas tipe lambat dan deposisi kompleks imun, dan reaksi imun terhadap adjuvan vaksin⁶³. Penyakit inflamasi okular lain yang telah dilaporkan yaitu skleritis. Testi et al. melaporkan 7

pasien skleritis terkait vaksin, dengan 5 pasien memiliki riwayat skleritis idiopatik sebelumnya. Rata-rata waktu dari vaksinasi dan onset skleritis selama 4 hari. Sebagian besar terapi dilakukan dengan kortikosteroid topikal, dan semua pasien tidak memiliki gangguan visual pada akhir pengobatan⁴⁶. Belum ada bukti yang cukup untuk mendukung pengobatan profilaksis pada pasien dengan riwayat inflamasi okular sebelum dilakukan vaksinasi. Namun, pasien dapat di edukasi mengenai gejala yang berhubungan dengan inflamasi okular terkait vaksin, karena pengenalan dan pengobatan dini dapat memberikan hasil yang baik.

Komplikasi okular terkait vaksin COVID-19 juga telah dilaporkan menimbulkan penyakit herpes mata. Manifestasi bervariasi dari uveitis, keratouveitis dan blefarokonjungtivitis. Semua pasien diterapi dengan asiklovir dan valasiklovir sistemik, dengan resolusi lengkap setelah pengobatan⁴⁷. Tercatat 1180 kasus penyakit herpes mata terkait vaksin pada 11 Desember 2020 – 1 Juli 2022. Sekitar 60% kasus didiagnosis dalam 2 minggu pertama vaksinasi, termasuk 10% kasus pada hari vaksinasi⁶⁴. Meskipun mekanisme yang dapat menyebabkan reaktivasi HSV (*herpes simplex virus*) dan VZV (*varicella zoster virus*) setelah vaksinasi belum jelas, ada spekulasi bahwa mRNA virus yang diberikan melalui vaksin dapat memicu respons imunomodulator, yang mengarah pada reaktivasi virus. Protein spike yang ditranskripsi oleh mRNA virus menghasilkan respons imun yang dimediasi sel T, menghasilkan peningkatan sel T CD8+ spesifik protein spike dan sel T-helper tipe 1 CD4+ selama dosis vaksin berikutnya⁶⁵. Hipotesis lain menunjukkan penurunan sel T CD8+ spesifik VZV karena pergeseran besar-besaran sel T CD8+ naif setelah vaksinasi, menghasilkan respons kekebalan yang lemah terhadap virus laten yang mengarah ke reaktivasi virus tersebut⁵².

Netravathi et al. melaporkan 6 kasus neuritis optik dalam waktu 6 minggu setelah pemberian vaksin AstraZeneca. Empat dari 6 kasus tersebut ditemukan memiliki antibodi MOG (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*). Terapi dilakukan dengan pemberian steroid dan terapi tambahan dalam bentuk plasmaferesis⁴⁸. Neuritis optik terkait vaksin COVID-19 dapat dikaitkan dengan kerusakan selubung mielin dan degenerasi aksonal, yang disebabkan oleh mediator inflamasi yang diproduksi oleh sel darah tepi yang telah bermigrasi melalui sawar darah otak yang mengalami gangguan hipertermia⁶⁶. Patogenesis untuk demielinasi pasca-vaksin terkait MOG dipostulasikan sebagai mekanisme mimikri molekuler, stimulasi klon sel T autoreaktif, peningkatan ekspresi antigen, dan kemungkinan penyebaran epitop⁶⁷.

Sebuah studi berbasis populasi di Hong Kong melaporkan insiden *Bell's palsy* sebesar 66,9 kasus per 100.000 orang/tahun dalam waktu 42 hari setelah vaksinasi CoronaVac. Tidak ada peningkatan risiko *Bell's palsy* pada orang yang menerima kedua dosis dibandingkan dengan orang yang menerima hanya satu dosis CoronaVac⁴⁹. Sebuah hipotesis mengenai mekanisme *Bell's palsy* terkait vaksin diperkirakan terjadi melalui mimikri molekul inang oleh antigen vaksin atau aktivasi sel T autoreaktif yang dorman⁶⁸. Mekanisme lain yang mungkin yaitu melalui reaktivasi infeksi herpes simpleks tipe 1 laten pada ganglia genikulatum nervus fasialis⁶⁹. Selain itu, virus yang tidak aktif diketahui terdiri dari berbagai antigen virus yang dapat mengaktifasi respon imun bawaan⁷⁰. Mekanisme-mekanisme tersebut mungkin multikausal dan tidak mungkin berlaku untuk semua kasus. Namun demikian, *Bell's palsy* adalah komplikasi vaksinasi yang jarang terjadi dan bersifat sementara. Secara umum, lebih dari 90% kasus *Bell's palsy* dapat sembuh dalam 6-9 bulan setelah pengobatan kortikosteroid segera⁴⁹.

Sebagian besar komplikasi kulit akibat vaksinasi COVID-19 bersifat ringan dan sementara. Beberapa komplikasi tersebut memiliki kemiripan dengan manifestasi kulit pada pasien yang menderita COVID-19⁷¹. Reaksi lokal pada tempat penyuntikan merupakan komplikasi kulit yang paling sering terjadi akibat vaksinasi COVID-19. Reaksi ini menimbulkan gejala eritema, edema, indurasi, pruritus, dan nyeri^{72,73}. Reaksi lokal ini dapat terjadi segera atau tertunda, dibedakan berdasarkan onset terjadinya. Pada reaksi lokal yang tertunda biasanya terjadi 7 hari setelah vaksinasi dan berlangsung selama sekitar 4 hari⁵⁰. Reaksi lokal besar yang tertunda disebut juga DDLR (*Delayed Large Local Reaction*) juga dikenal sebagai "lengan COVID/COVID arm atau Moderna arm"⁷². DDLR paling sering diakibatkan oleh vaksin Moderna, dan insidensinya lebih tinggi pada wanita dibandingkan pria⁹. Reaksi yang muncul diperantarai hipersensitifitas tipe IV antara lain DDLR, reaksi inflamasi pada dermal filler, inflamasi kulit pada skar bekas vaksin BCG, eritema multiforme, ruam makulopapular, morbiliformis, dermatitis kontak alergi sistemik, dan lain – lain⁷³.

Urtikaria adalah reaksi kulit kedua tersering akibat vaksinasi COVID-19⁵¹. Urtikaria, angioedema, dan reaksi anafilaksis diperantarai oleh reaksi hipersensitifitas tipe I, biasanya muncul bukan akibat antigen virus, tetapi oleh bahan vaksin, seperti polietilen glikol (PEGs). Lesi urtikaria dapat terbatas pada situs injeksi, diseminata, maupun generalisata⁷³. Reaksi anafilaksis dapat terjadi namun langka dengan frekuensi antara 2,5 (Moderna) sampai 11,1 (Pfizer) kasus per juta penduduk yang divaksinasi⁷⁴.

Vaksinasi dapat menyebabkan munculnya serangan baru atau kembuhnya penyakit autoimun. Sindrom autoimun atau inflamasi yang diinduksi oleh adjuvan (sindrom ASIA) merupakan fenomena

pascavaksinasi yang dapat terjadi setelah terpapar adjuvan vaksin. Telah dilaporkan adanya kasus tiroiditis subakut atau penyakit Graves setelah vaksinasi dengan CoronaVac dan Pfizer. Telah dilaporkan pula onset baru atau aktivasi vaskulitis leukositoklastik, dan penyakit autoimun lain⁷³.

Lesi vaskular dapat juga timbul setelah vaksinasi, misalnya pernio/chilblain, erythromelalgia vaskulitis, livedo retikularis, petekie. Vaksin COVID-19 juga dilaporkan dapat menimbulkan reaktivasi virus pityriasis rosea, herpes virus dan herpes zoster^{51,52,73}. Manifestasi dermatologis lain yang dapat ditimbulkan oleh vaksinasi COVID-19 adalah alopecia, ruam pada bayi akibat ibu menyusui yang divaksinasi, dan aktifnya penyakit dermatologis yang telah ada sebelumnya^{51,52,73,75}.

Kesimpulan

Tinjauan pustaka ini merangkum manifestasi dan komplikasi akibat tindakan pencegahan dan vaksinasi COVID-19 pada mata dan kulit, yang dapat memandu dokter dalam praktik klinis. Manifestasi SARS-CoV-2 pada kulit dan mata mungkin bervariasi dan lebih jarang ditemukan dibandingkan manifestasi organ respirasi, namun, kemungkinan bahwa virus memiliki tropisme pada kedua organ tersebut tidak dapat disingkirkan.

Berbagai jenis vaksin telah didistribusikan secara global, dan berbagai komplikasi pasca vaksinasi pada mata dan kulit telah dilaporkan. Komplikasi pada mata dan kulit jarang terjadi dan sebagian besar pasien mengalami resolusi lengkap dengan dilakukannya pengobatan segera. Individu baik tanpa atau dengan kondisi mata dan kulit yang sudah ada sebelumnya tetap dianjurkan untuk mendapatkan vaksinasi, karena manfaatnya lebih besar daripada risikonya. Namun, diperlukan edukasi bagi pasien untuk mencari tinjauan medis segera jika terjadi gejala atau kekambuhan penyakit pasca vaksinasi.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update, edition 123, 21 December 2022. (Online) 21 Desember 2022 di <https://apps.who.int/iris/handle/10665/365535>. [diakses tanggal 15 Februari 2023].
2. Eissa M, Abdelrazek NA, Saady M. Covid-19 and its relation to the human eye: transmission, infection, and ocular manifestations. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;00:1–10.
3. Ho D, Low R, Tong L, Gupta V, Veeraraghavan, Agrawal R. COVID-19 and the Ocular Surface: A Review of Transmission and Manifestations. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(5):726-34.
4. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Annals of Internal Medicine.* 2020;172(9):577–82.
5. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427.
6. Xue X, Mi Z, Wang Z, Pang Z, Liu H, Zhang F. High Expression of ACE2 on Keratinocytes Reveals Skin as a Potential Target for SARS-CoV-2. *J Invest Dermatol.* 2021;141(1):206-9.e1.
7. Xu Q, Zhang L, Chen L, Zhao X, Wang X, Hu M, et al. SARS-CoV-2 might transmit through the skin while the skin barrier function could be the mediator. *Med Hypotheses.* 2022;159:110752.
8. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:594495.
9. Sun Q, Fathy R, McMahon DE, Freeman EE. COVID-19 Vaccines and the Skin: The Landscape of Cutaneous Vaccine Reactions Worldwide. *Dermatol Clin.* 2021;39(4):653-73.
10. Güemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, García-Feijóo J, Sáenz-Francés F, Arriola-Villalobos P, Martínez-de-la-Casa JM, et al. Conjunctivitis in COVID-19 patients: frequency and clinical presentation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(11):2501-7.
11. Bayram N, Ozsaygılı C, Sav H, Tekin Y, Gundogan M, Pangal E, et al. Susceptibility of severe COVID-19 patients to rhino-orbital mucormycosis fungal infection in different clinical manifestations. *Jpn J Ophthalmol.* 2021;65(4):515-25.
12. Invernizzi A, Torre A, Parrulli S, Zicarelli F, Schiuma M, Colombo V, et al. Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study. *EClinicalMedicine.* 2020;27:100550.
13. Romero-Castro RM, Ruiz-Cruz M, Alvarado-de la Barrera C, González-Cannata MG, Luna-Villalobos YA, García-Morales AK, et al. Posterior Segment Ocular Findings In Critically Ill Patients With COVID-19. *Retina.* 2022;42(4):628-33.
14. Fonollosa A, Hernández-Rodríguez J, Cuadros C, Giralt L, Sacristán C, Artaraz J, et al. CHARACTERIZING COVID-19-RELATED RETINAL VASCULAR OCCLUSIONS: A Case Series and Review of the Literature. *Retina.* 2022;42(3):465-475
15. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini BM, et al. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):280-5.
16. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Desai

- SR, et al. The spectrum of COVID-19–associated dermatologic manifestations: An international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(4):1118-29.
17. Dalal A, Jakhar D, Agarwal V, Beniwal R. Dermatological findings in SARS-CoV-2 positive patients: An observational study from North India. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e13849.
 18. De Giorgi V, Recalcati S, Jia Z, Chong W, Ding R, Deng Y, et al. Cutaneous manifestations related to coronavirus disease 2019 (COVID-19): A prospective study from China and Italy. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):674-5.
 19. Askin O, Altunkalem RN, Altinisik DD, Uzuncakmak TK, Tursen U, Kutlubay Z. Cutaneous manifestations in hospitalized patients diagnosed as COVID-19. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):1-6.
 20. Karakus S. COVID Conjunctivitis. (Online) 30 Juni 2022 di https://eyewiki.aao.org/COVID_Conjunctivitis. [diakses tanggal 21 Februari 2023].
 21. Loffredo L, Pacella F, Pacella E, Tiscione G, Oliva A, Violi F. Conjunctivitis and COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(9):1413-4.
 22. Hu K, Patel J, Swiston C, Patel BC. 2022. *Ophthalmic Manifestations Of Coronavirus (COVID-19)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
 23. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(5):575-8.
 24. Ma N, Li P, Wang X, Yu Y, Tan X, Chen P, et al. Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of Children With Laboratory-Confirmed COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(10):1079-86.
 25. Fernández Alcalde C, Granados Fernández M, Nieves Moreno M, Calvo Rey C, Falces Romero I, Noval Martín S. COVID-19 ocular findings in children: a case series. *World J Pediatr.* 2021;17(3):329-34.
 26. Seah IYJ, Anderson DE, Kang AEZ, Wang L, Rao P, Young BE, et al. Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Ophthalmology.* 2020;127(7):977-9.
 27. Arora R, Goel R, Kumar S, Chhabra M, Saxena S, Manchanda V, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 in tears of patients with moderate to severe COVID-19. *Ophthalmology.* 2021;128(4):494-503.
 28. Lv Z, Cheng S, Le J, Huang J, Feng L, Zhang B, et al. Clinical characteristics and co-infections of 354 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Microbes Infect.* 2020;22(4-5):195-9.
 29. Remppis J, Ganzenmueller T, Kohns Vasconcelos M, Heinzl O, Handgretinger R, Renk H. A case series of children and young people admitted to a tertiary care hospital in Germany with COVID-19. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):133.
 30. Mahdjoubi A, Bousnina Y, Barrande G, Bensmaine F, Chahed S, Ghezaz A. Features of cotton wool spots in diabetic retinopathy: a spectral-domain optical coherence tomography angiography study. *Int Ophthalmol.* 2020;40:1625-40.
 31. Gavriilaki E, Brodsky RA. Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily. *Br J Haematol.* 2020;189(6):e227-30.
 32. Abuelgasim E, Dona ACM, Sondh RS & Harky A. Management of urticaria in COVID-19 patients: A systematic

- review. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14328.
33. Ghimire K & Adhikari N. Morbilliform rashes in a patient with covid-19 infection: A case report. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2021;59(236):399-401.
 34. Genovese G, Moltrasio C, Berti E & Marzano AV. Skin Manifestations Associated with COVID-19: Current Knowledge and Future Perspectives. *Dermatol.* 2021;237(1):1–12.
 35. Klejtman T. Skin and COVID-19. *J Med Vasc.* 2020;45(4):175-6.
 36. Casas CG, Català A, Hernández GC, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Lario ARV, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):71-7.
 37. Shanshal M. Low- dose systemic steroids, an emerging therapeutic option for COVID-19 related urticaria. *J Dermatolog Treat.* 2020;33(2):1140-1.
 38. Seque CA, Enokihara MMSES, Porro AM, Tomimori J. Skin manifestations associated with COVID-19. *An Bras Dermatol.* 2022;97(1):75-88.
 39. Fernández-Lázaro D, Garrosa M. Identification, Mechanism, and Treatment of Skin Lesions in COVID-19: A Review. *Viruses.* 2021;13(10):1916.
 40. Naderi-Azad S, Vender R. Lessons From the First Wave of the Pandemic: Skin Features of COVID-19 Can Be Divided Into Inflammatory and Vascular Patterns. *J Cutan Med Surg.* 2021;25(2):169-76.
 41. Azzam SH, Nama A, Badarni H, Asael H, Dahoud WA, Mimouni M, Zayyad H. Assessment of dry eye disease in N95 versus surgical face mask wearers during COVID-19. *Indian J Ophthalmol.* 2022;70(3):995-9.
 42. Abiakam N, Worsley P, Jayabal H, Mitchell K, Jones M, Fletcher J, et al. Personal protective equipment related skin reactions in healthcare professionals during COVID-19. *Int Wound J.* 2021;18(3):312-22.
 43. Yuan X, Xi H, Le Y, Xu H, Wang J, Meng X, et al. Online survey on healthcare skin reactions for wearing medical-grade protective equipment against COVID-19 in Hubei Province, China. *PLoS One.* 2021;16(4):e0250869.
 44. Wasser LM, Koppel JH, Zadok D, Berkowitz L, Abulafia A, Heiman E, et al. Pediatric Ocular Injury Due to Hand Sanitizer Exposure: An Emerging Hazard. *Pediatr Emerg Care.* 2021;37(9):462-5.
 45. Rabinovitch T, Ben-Arie-Weintrob Y, Hareuveni-Blum T, Shaer B, Vishnevskia-Dai V, Shulman S, et al. Uveitis After The BNT162b2 mRNA Vaccination Against SARS-CoV-2 Infection: A Possible Association. *Retina.* 2021;41(12):2462-71.
 46. Testi I, Brandão-de-Resende C, Agrawal R, Pavesio C; COVID-19 Vaccination Ocular Inflammatory Events Study Group. Ocular inflammatory events following COVID-19 vaccination: a multinational case series. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2022;12(1):4.
 47. Cohen S, Olshaker H, Fischer N, Vishnevskia-Dai V, Hagin D, Rosenblatt A, et al. Herpetic Eye Disease Following the SARS-CoV-2 Vaccinations. *Ocul Immunol Inflamm.* 2022;00:1-12.
 48. Netravathi M, Dhamija K, Gupta M, Tamborska A, Nalini A, Holla VV, et al. COVID-19 vaccine associated demyelination & its association with MOG antibody. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;60:103739.
 49. Wan EYF, Chui CSL, Lai FTT, Chan EWY, Li X, Yan VKC, et al. Bell's

- palsy following vaccination with mRNA (BNT162b2) and inactivated (CoronaVac) SARS-CoV-2 vaccines: case series and nested case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):64-72.
50. Higashino T, Yamazaki Y, Senda S, Satou Y, Yonekura Y, Imai K, et al. Assessment of Delayed Large Local Reactions After the First Dose of the SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Japan. *JAMA Dermatol.* 2022;158(8):923-7.
 51. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(1):46-55.
 52. Català A, Muñoz-Santos C, Galván-Casas C, Roncero Riesco M, Revilla Nebreda D, Solá-Truyols A, et al. Cutaneous reactions after SARS-CoV-2 vaccination: a cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br J Dermatol.* 2022;186(1):142-52.
 53. World Health Organization. 2020. *Technical specifications of personal protective equipment for COVID-19.* Geneva: World Health Organization.
 54. Pandey SK, Sharma V. Mask-associated dry eye disease and dry eye due to prolonged screen time: are we heading towards a new dry eye epidemic during the COVID-19 era? *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(2):448-9.
 55. Moshirfar M, West WB, Marx DP. Face mask-associated ocular irritation and dryness. *Ophthalmol Ther.* 2020;9(3):397-400.
 56. Rhee MSM, Lindquist CD, Silvestrini MT, Chan AC, Ong JJY, Sharma VK. Carbon dioxide increases with face masks but remains below short-term NIOSH limits. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):354.
 57. Mohseni Afshar Z, Babazadeh A, Hasanpour A, Barary M, Sayad B, Janbakhsh A, et al. Dermatological manifestations associated with COVID-19: A comprehensive review of the current knowledge. *J Med Virol.* 2021;93(10):5756-67.
 58. Darlenski R, Kazandjieva J, Tsankov N. Prevention and occupational hazards for the skin during COVID-19 pandemic. *Clin Dermatol.* 2021;39(1):92-7.
 59. Hu K, Fan J, Li X, Gou X, Li X, Zhou X. The adverse skin reactions of health care workers using personal protective equipment for COVID-19. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(24):e20603.
 60. Yangzes S, Grewal S, Gailson T, Grewal SPS. Hand Sanitizer-Induced Ocular Injury: A COVID-19 Hazard in Children. *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(3):362-4.
 61. Liu HY, Yeh PT, Kuo KT, et al. Toxic keratopathy following the use of alcohol-containing antiseptics in nonocular surgery. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134:449-52.
 62. Martin GC, Le Roux G, Guindolet D, Boulanger E, Hasle D, Morin E, et al. Pediatric Eye Injuries by Hydroalcoholic Gel in the Context of the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(3):348-51.
 63. Benage M, Fraunfelder FW. Vaccine-Associated Uveitis. *Mo Med.* 2016;113(1):48-52.
 64. Singh RB, Parmar UPS, Ichhpujani P, Jeng BH, Jhanji V. Herpetic Eye Disease After SARS-CoV-2 Vaccination: A CDC-VAERS Database Analysis. *Cornea.* 2023.
 65. Sahin U, Muik A, Vogler I, et al. BNT162b2 vaccine induces neutralizing antibodies and poly-specific T cells in humans. *Nature.* 2021;595:572-7.
 66. Assiri SA, Althaqafi RMM, Alswat K, Alghamdi AA, Alomairi NE,

- Nemenqani DM, et al. Post COVID-19 Vaccination-Associated Neurological Complications. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022;18:137-54.
67. Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease. *J Neurol.* 2019;266(5):1280-6.
 68. Principi N, Esposito S. Do vaccines have a role as a cause of autoimmune neurological syndromes? *Front Public Health* 2020;8:361.
 69. Linder T, Bossart W, Bodmer D. Bell's palsy and Herpes simplex virus: fact or mystery? *Otol Neurotol.* 2005;26(1):109-13.
 70. Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):237.
 71. Temiz SA, Abdelmaksoud A, Wollina U, Kutlu O, Dursun R, Patil A, et al. Cutaneous and Allergic reactions due to COVID-19 vaccinations: A review. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(1):4-12.
 72. Qaderi K, Golezar MH, Mardani A, Mallah MA, Moradi B, Kavoussi H, et al. Cutaneous adverse reactions of COVID-19 vaccines: A systematic review. *Dermatol Ther.* 2022;35(5):e15391.
 73. Gambichler T, Boms S, Susok L, Dickel H, Finis C, Abu Rached N, et al. Cutaneous findings following COVID-19 vaccination: review of world literature and own experience. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(2):172-80.
 74. CDC COVID-19 Response Team; Food and Drug Administration. Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Moderna COVID-19 Vaccine - United States, December 21, 2020-January 10, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(4):125-9.
 75. Freeman EE, Sun Q, McMahan DE, Singh R, Fathy R, Tyagi A, et al. Skin reactions to COVID-19 vaccines: An American Academy of Dermatology/International League of Dermatological Societies registry update on reaction location and COVID vaccine type. *J Am Acad Dermatol.* 2022;86(4):e165-7.