



Review

Karakteristik Pasien COVID-19 Simtomatik dan Asimtomatik di Rumah Sakit: Sebuah Tinjauan Literatur

Amellya Sucieta¹, Sabrina Ermayanti², Sukri Rahman³

¹ S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang 25163, Indonesia

² Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

³ Bagian Telinga Hidung Tenggorok dan Bedah Kepala Leher Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang 25163, Indonesia

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: Karakteristik pasien COVID-19 diperlukan dalam pengendalian pandemi COVID-19. Beragamnya gejala klinis yang muncul, mulai dari asimtomatik sampai kritis menyebabkan perbedaan dalam diagnosis, isolasi, dan pengobatan pasien. Pasien asimtomatik dapat bertindak sebagai karier yang menyebarkan virus kepada orang lain. Pasien simtomatik dengan gejala ringan sampai berat memerlukan intervensi dan pengobatan yang berbeda untuk mencegah penularan dan perburukan klinis. Perbedaan intervensi juga perlu mempertimbangkan durasi konversi negatif yang berkaitan dengan risiko penularan dan peningkatan kasus COVID-19.

Objektif: Tinjauan literatur ini bertujuan untuk memberikan gambaran karakteristik pasien COVID-19 simtomatik dan asimtomatik di rumah sakit.

Metode: Pencarian artikel penelitian bersumber dari database *PUBMED* dan *ScienceDirect*, yang melalui proses penyaringan dan analisis data.

Hasil: Tinjauan ini dilakukan terhadap 13 artikel penelitian yang terdiri dari: 3 artikel meneliti pasien simtomatik, 4 artikel meneliti pasien asimtomatik, 6 artikel meneliti pasien simtomatik dan asimtomatik. Prevalensi pasien COVID-19 simtomatik di rumah sakit lebih banyak dibandingkan pasien asimtomatik. Pasien simtomatik lebih banyak ditemukan pada kelompok usia yang lebih tua dibandingkan pasien asimtomatik. Pasien simtomatik memiliki median usia berkisar antara 22-69 tahun, sedangkan pasien asimtomatik berkisar antara 19-37 tahun. Sebagian besar studi menemukan dominasi laki-laki pada kelompok pasien simtomatik, dan perempuan pada kelompok pasien asimtomatik. Durasi konversi negatif hasil pemeriksaan RT-PCR pada pasien simtomatik dan asimtomatik dari tinjauan ini tidak ditemukan perbedaan signifikan.

Kesimpulan: Durasi konversi negatif dalam penentuan bebas isolasi pasien COVID-19 perlu mempertimbangkan durasi sejak awal terkonfirmasi positif pada pasien asimtomatik, pertimbangan perbaikan gejala klinis dan pemeriksaan penunjang pada pasien simtomatik.

Kata kunci: Karakteristik klinis, simtomatik, asimtomatik, COVID-19

Abstract

Background: Characteristics of COVID-19 patients are needed in controlling the COVID-19 pandemic. The variety of clinical symptoms, from asymptomatic to critically ill patients cause differences in the diagnosis, isolation, and treatment. Asymptomatic patients can act as carriers who spread the virus to others. Symptomatic patients with mild to severe symptoms require different treatments to prevent the patient's clinical deterioration. Differences in the intervention of symptomatic and asymptomatic patients also need to consider duration of negative conversions related to the risk of transmission and an increase in COVID-19 cases.

Objective: This literature review aims to provide an overview of the characteristics of symptomatic and asymptomatic COVID-19 patients in hospitals.

Methods: Research article searches are sourced from the *PUBMED* and *ScienceDirect* databases, which go through a data filtering and analysis process.

Results: This review was conducted on 13 research articles consisting of: 3 articles examining symptomatic patients, 4 articles examining asymptomatic patients, 6 articles examining symptomatic and asymptomatic patients. The prevalence of symptomatic COVID-19 patients in hospitals is higher than that of asymptomatic patients. Symptomatic patients are more commonly found in the older age group than asymptomatic patients. Symptomatic patients had a

median age ranged from 22-69 years, while asymptomatic patients ranged from 19-37 years. most studies found a male predominance in the symptomatic group of patients, and a female predominance in the asymptomatic group of patients. The duration of negative conversion of RT-PCR examination results in symptomatic and asymptomatic patients from this review was not found to be significantly different.

Conclusion: The duration of negative conversion in the determination of isolation-free COVID-19 patients needs to consider the duration since the initial confirmation of positive in asymptomatic patients, consideration of improvement in clinical symptoms and investigations in symptomatic patients.

Keywords: Clinical characteristics, symptomatic, asymptomatic, COVID-19

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Pasien COVID-19 simtomatik memiliki durasi konversi negatif dari hasil pemeriksaan RT-PCR yang lebih lama dibandingkan pasien asimtomatik

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Penentuan durasi konversi negatif pasien COVID-19 perlu mempertimbangkan perbaikan klinis dan pemeriksaan penunjang.

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6282386400051

E-mail: amellyasucita@gmail.com

ARTICLE INFORMATION

Received: February 2nd, 2022

Revised: September 20th, 2022

Available online: September 25th, 2022

Pendahuluan

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) merupakan virus yang menginfeksi saluran pernapasan yang pertama kali ditemukan di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina pada Desember 2019.^{1,2} Infeksi virus ini dikenal dengan *Corona Virus Disease-2019* (COVID-19), telah ditetapkan sebagai pandemi global oleh WHO pada tanggal 11 Maret 2020 dan menjadi Darurat Kesehatan Masyarakat Internasional karena penyebaran cepat keseluruh dunia, sehingga memberikan dampak morbiditas dan mortalitas yang besar.^{3,4,5}

Peningkatan kasus COVID-19 secara global masih terjadi sampai saat ini, apalagi dengan ditemukannya mutasi virus SARS-CoV-2 yang mempunyai kecepatan penularan yang lebih tinggi terkait dengan *viral load* yang lebih tinggi.⁶ Penularan SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia terjadi melalui dua rute penularan yaitu melalui kontak langsung dan kontak tidak langsung. Penularan melalui kontak langsung yaitu melalui droplet yang berasal dari batuk dan bersin dari orang yang terinfeksi.² Penularan melalui kontak tidak langsung yaitu dari benda dan melalui udara yang mempunyai waktu penularan tertentu.^{6,7}

Faktor risiko yang meningkatkan kerentanan seseorang terinfeksi SARS-CoV-2 berkaitan dengan usia, dimana anak-anak mempunyai risiko terinfeksi lebih rendah dibandingkan dewasa akhir.⁸ Kerentanan infeksi pada anak-anak lebih rendah berkaitan dengan total sel CD4+ dan CD8+ yang lebih tinggi, regulasi sistem kekebalan yang lebih baik dan reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE-2) yang lebih rendah.^{8,9} Kerentanan infeksi pada dewasa tua berkaitan

dengan penurunan respon sel T dan kondisi komorbiditas yang beragam.⁹

Virus SARS-CoV-2 memasuki tubuh dan berikatan dengan reseptor ACE2 yang dapat ditemukan di sel endotel pembuluh darah paru, jantung, otak, ginjal dan enterosit usus halus.¹⁰ Viral load akan memuncak pada minggu pertama setelah virus berikatan dengan reseptor dan memasuki sel, kemudian menurun setelah munculnya onset gejala.² Viral load tertinggi ditemukan pada saluran pernapasan atas yaitu pada nasofaring dan orofaring yang menunjukkan lokasi awal replikasi virus kemudian berlanjut ke saluran pernapasan bawah.^{8,11} Durasi pelepasan RNA virus dari nasofaring pada kasus berat lebih lama dibandingkan dengan kasus ringan dan viral load yang lebih tinggi juga ditemukan pada kasus berat, sehingga menunjukkan tingkat viral load berkaitan dengan tingkat keparahan gejala klinis COVID-19 yang bervariasi.⁸

Klasifikasi tingkat keparahan gejala klinis COVID-19 berdasarkan "Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19)" yang diterbitkan oleh Kementerian Kesehatan RI dikelompokkan menjadi kasus asimtomatik, sakit ringan, sakit sedang, sakit berat, dan sakit kritis.¹² Gejala klinis yang paling umum ditemukan adalah demam, batuk kering dan kelelahan. Gejala klinis lain yang ditemukan adalah gejala hidung tersumbat, sakit tenggorokan, nyeri sendi, sakit kepala, gejala gastrointestinal seperti diare, mual dan muntah. Pasien dengan sakit berat, dapat mengalami sesak napas dan hipoksia, kemudian dapat berkembang menjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), syok septik dan multiple organ failure

pada kasus kritis.^{6,10} Gejala neurologis juga dapat muncul pada pasien COVID-19 seperti, kebingungan, disorientasi, agitasi, dan bahkan psikosis.⁶

Kasus asimtomatik yang ditemukan pada pasien COVID-19 diduga berkaitan dengan reseptor ACE-2 yang lebih rendah dan infektivitas SARS-CoV-2 yang lebih lemah didalam tubuh pasien asimtomatik.¹³ Tingkat viral load pada pasien asimtomatik dan pasien simtomatik sama-sama mempunyai risiko penularan, tetapi derajat penularan pada pasien asimtomatik lebih rendah karena tidak adanya gejala batuk dan bersin yang berkaitan dengan jalur keluarnya virus dari dalam tubuh ke lingkungan luar.^{13,14}

Pemeriksaan RT-PCR yang positif menunjukkan viral load antara pasien simtomatik dan asimtomatik sama-sama mempunyai risiko penularan kepada orang lain, namun dalam perjalanan penyakitnya pasien asimtomatik tetap melaksanakan aktivitas hariannya karena tidak menjalani isolasi, sehingga tetap bersosialisasi dengan orang lain dan mempunyai risiko penularan kepada orang lain. Durasi konversi negatif pasien simtomatik dan asimtomatik dari hasil pemeriksaan RT-PCR menjadi dasar dalam intervensi isolasi pasien yang berkaitan langsung dengan derjat penularan virus dan peningkatan kasus COVID-19.¹⁵

Peningkatan kasus juga berkaitan dengan diagnosis dan pengobatan yang terlambat karena diagnosis COVID-19 sangat kompleks. Diagnosis awal berdasarkan gejala klinis dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti usia dan jenis kelamin berkaitan dengan bervariasinya gejala klinis yang muncul dan berdampak kepada keterlambatan diagnosis dan penanganan, sehingga meningkatkan risiko penularan kepada orang lain dan perburukan keadaan klinis pasien.^{16,17}

Hasil preliminary search yang dilakukan pada database Pubmed menunjukkan bahwa tinjauan literatur yang dilakukan oleh beberapa peneliti sebelumnya lebih menitikberatkan pada karakteristik pasien COVID-19 yang asimtomatik pada pasien anak-anak dan karakteristik pasien dengan komorbiditas yang berkaitan dengan mortalitas, sehingga dibutuhkan studi literatur yang membahas karakteristik pasien COVID-19 simtomatik dan asimtomatik untuk mencegah perburukan klinis dan penyebaran infeksi kepada

orang lain yang menyebabkan terjadinya peningkatan kasus COVID-19.

Metode

Pencarian literatur dalam tinjauan naratif ini bersumber dari *database* PUBMED dan *ScienceDirect* dengan pencarian menggunakan kata kunci: "*clinical characteristics*", "*asymptomatic*", "*symptomatic*", and "*COVID-19*". Kriteria inklusi di antaranya, artikel yang digunakan berupa studi observasional yang meliputi: *case control*, *cohort*, *cross-sectional*, serial kasus, yang memuat karakteristik pasien COVID-19 simtomatik dan/atau asimtomatik, artikel yang meneliti tentang karakteristik (umur, jenis kelamin, dan konversi negatif) pada pasien COVID-19 simtomatik dan/atau asimtomatik, tersedia dalam *fulltext*, dan tersedia dalam bahasa Inggris. Kriteria eksklusi di antaranya, artikel dalam bentuk literatur sekunder dan tersier seperti studi literatur, simposium, *guidline*, dll, artikel yang membahas karakteristik pasien COVID-19 hanya pada kelompok usia tertentu, artikel yang membahas karakteristik pasien COVID-19 hanya pada komorbid tertentu.

Penyaringan artikel dimulai dengan penyaringan menggunakan filter yang tersedia pada *database*, kemudian dilakukan penyaringan berdasarkan judul dan abstrak. Artikel yang terpilih selanjutnya dilakukan penyaringan *full-text* sesuai dengan kriteria inklusi untuk menjawab pertanyaan penelitian. Artikel yang sesuai dengan topik penelitian, selanjutnya dilakukan pengolahan dan analisis data sehingga didapatkan kesimpulan karakteristik pasien COVID-19 simtomatik dan asimtomatik di rumah sakit.

Hasil

Hasil seleksi akhir dari kedua *database*, didapatkan 13 artikel yang akan ditinjau. Artikel ini terdiri dari: 3 artikel meneliti pasien simtomatik, 4 artikel meneliti pasien asimtomatik, dan 6 artikel meneliti pasien simtomatik dan asimtomatik.

Prevalensi Pasien COVID-19 Simtomatik dan Asimtomatik

Tabel 1. menyajikan hasil tinjauan tiga belas artikel mengenai prevalensi pasien COVID-19 simtomatik dan asimtomatik. Enam tinjauan

artikel yang mencakup dua kelompok pasien (simtomatik dan asimtomatik), didapatkan prevalensi pasien simtomatik berkisar antara 57.7%-93.6%, sedangkan prevalensi pasien asimtomatik berkisar antara 6.4% - 42.3%.

Tabel 1. Prevalensi Pasien COVID-19 Simtomatik dan Asimtomatik

Artikel	Simtomatik		Asimtomatik	
	n	%	n	%
Artikel 1	200	100%	-	-
Artikel 2	17	100%	-	-
Artikel 3	-	-	38	100%
Artikel 4	20	90.9%	2	9.09%
Artikel 5	36	76.6%	11	23.4%
Artikel 6	453	93.6%	31	6.4%
Artikel 7	249	100%	-	-
Artikel 8	-	-	33	100%
Artikel 9	178	70.6%	74	29.4%
Artikel 10	45	57.7%	33	42.3%
Artikel 11	214	70.6%	89	29.4%
Artikel 12	-	-	26	100%
Artikel 13	-	-	12	100%

Karakteristik Pasien COVID-19 Simtomatik dan Asimtomatik berdasarkan Usia

Tabel 2. Karakteristik Pasien COVID-19 Simtomatik dan Asimtomatik berdasarkan Usia

Artikel	Median usia pasien simtomatik (th)	Median usia pasien asimtomatik (th)
Artikel 1	38	-
Artikel 2	69	-
Artikel 3	-	36
Artikel 4	45	19
Artikel 5	36	23
Artikel 6	40	26
Artikel 7	51	-
Artikel 8	-	36
Artikel 9	22	19
Artikel 10	56	37
Artikel 11	26	22
Artikel 12	-	30
Artikel 13	-	35

Tabel 2. menyajikan hasil tinjauan tiga belas artikel mengenai usia pada pasien COVID-19 simtomatik dan asimtomatik. Sembilan artikel yang membahas pasien simtomatik, didapatkan median usia pasien simtomatik berkisar antara 22- 69 tahun, sedangkan sepuluh artikel yang membahas pasien asimtomatik didapatkan median usia pasien berkisar antara 19-37 tahun.

Karakteristik Pasien COVID-19 Simtomatik dan Asimtomatik berdasarkan Jenis Kelamin

Tabel 3. Karakteristik Pasien COVID-19 Simtomatik dan Asimtomatik berdasarkan Jenis Kelamin

Artikel	Simtomatik		Asimtomatik	
	L	P	L	P
Artikel 1	58%	42%	-	-
Artikel 2	47.1%	52.9%	-	-
Artikel 3	-	-	41.2%	57.9%
Artikel 4	36.4%	54.5%	-	9.1%
Artikel 5	29.8%	46.8%	12.8%	10.6%
Artikel 6	50.6%	43%	3%	3.2%
Artikel 7	50.6%	49.4%	-	-
Artikel 8	-	-	42.4%	57.6%
Artikel 9	35.7%	34.9%	13.9%	15.5%
Artikel 10	39.7%	18%	14.1%	28.2%
Artikel 11	48.1%	22.4%	11.2%	18.2%
Artikel 12	-	-	61.5%	38.5%
Artikel 13	-	-	75%	25%

Tabel 3. menyajikan hasil tinjauan tiga belas artikel mengenai prevalensi pasien COVID-19 simtomatik dan asimtomatik berdasarkan jenis kelamin. Sembilan artikel yang membahas pasien simtomatik, didapatkan prevalensi jenis kelamin laki-laki berkisar antara 29.8%-58%, dan prevalensi perempuan berkisar antara 18%-54.5%. Sepuluh artikel yang membahas pasien COVID-19 asimtomatik, didapatkan prevalensi laki-laki berkisar antara 3%-75% dan prevalensi perempuan berkisar antara 3.2%-57.9%.

Durasi Konversi Negatif pada Pasien COVID-19 Simtomatik dan Asimtomatik

Tabel 4. Durasi Konversi Negatif pada Pasien COVID-19 Simtomatik dan Asimtomatik berdasarkan Hasil Pemeriksaan RT-PCR

Artikel	Median Durasi Konversi Negatif Pasien S (h)	Median Durasi Konversi Negatif Pasien AS (h)
Artikel 1	11	-
Artikel 2	15	-
Artikel 3	-	13
Artikel 4	17	16
Artikel 5	16	10
Artikel 6	7	7
Artikel 7	11	-
Artikel 8	-	6
Artikel 9	7	7
Artikel 10	19	8
Artikel 11	20	17
Artikel 12	-	22
Artikel 13	-	12

Tabel 4. menyajikan hasil tinjauan tiga belas artikel mengenai durasi konversi negatif pasien COVID-19 simtomatik dan asimtomatik berdasarkan hasil pemeriksaan RT-PCR. Sembilan artikel yang membahas pasien simtomatik, didapatkan median durasi konversi negatif pasien simtomatik berkisar antara 7-20 hari. Sepuluh artikel yang membahas pasien asimtomatik, didapatkan median durasi konversi negatif berkisar antara 6-22 hari

Pembahasan

Prevalensi

Tinjauan artikel ini memberikan gambaran mengenai prevalensi pasien COVID-19 dengan gejala klinis (simtomatik) dan pasien tanpa gejala klinis (asimtomatik) berdasarkan tiga belas artikel yang ditinjau dengan data atau lokasi penelitian di rumah sakit. Tinjauan dari enam artikel yang mencakup kedua kelompok pasien (simtomatik dan asimtomatik), menemukan prevalensi pasien simtomatik lebih tinggi dibandingkan pasien asimtomatik. Prevalensi pasien simtomatik berkisar antara 57.7%-93.6%, sedangkan prevalensi pasien asimtomatik berkisar antara 6.4%-42.3%.

Hasil tinjauan ini, sejalan dengan review yang dilakukan oleh *Song, Wen-Liang, et al.* yang menemukan prevalensi pasien COVID-19 simtomatik adalah 81.8%, sedangkan prevalensi pasien asimtomatik lebih rendah yaitu, 18.2%.¹⁸ Studi oleh *Susanto AD, et al.* pada periode April 2020 di Wisma Atlet, Kemayoran, Jakarta yang dijadikan RS darurat COVID-19 juga mendapatkan prevalensi pasien simtomatik lebih tinggi yaitu 54%, sedangkan pasien asimtomatik sebanyak 46%.¹⁹

Karakteristik klinis yang muncul pada pasien COVID-19 ini, dipengaruhi oleh banyak faktor, seperti: demografi penduduk, usia, jenis kelamin, sistem imunitas, penyakit penyerta yang dimiliki, dan ikatan virus dengan reseptor ACE-2 pada tubuh. Kasus asimtomatik diduga berkaitan dengan reseptor ACE-2 yang lebih rendah dan tingkat infektivitas SARS-CoV-2 yang lebih lemah pada tubuh, sehingga tidak menimbulkan gejala klinis.^{13,20}

Kasus asimtomatik umumnya terdeteksi dari riwayat kontak dengan pasien yang terinfeksi. Tidak adanya gejala klinis, menyebabkan banyak kasus asimtomatik menjalani isolasi mandiri atau

tidak menjalani perawatan di rumah sakit, yang menyebabkan kasus asimtomatik lebih sulit terdiagnosis pada kelompok masyarakat sehingga kasus yang ditemukan kemungkinan lebih sedikit dibandingkan jumlah kasus yang sebenarnya ada di masyarakat.²⁰

Usia

Hasil tinjauan studi ini, secara garis besar menunjukkan pasien simtomatik lebih banyak ditemukan pada kelompok usia yang lebih tua dibandingkan pasien asimtomatik. Sembilan artikel yang membahas pasien COVID-19 simtomatik, didapatkan median usia pasien simtomatik berkisar antara 22-69 tahun. Sepuluh artikel yang membahas pasien COVID-19 asimtomatik, didapatkan median usia pasien asimtomatik berkisar antara 19-37 tahun. Hasil review yang dilakukan oleh *Song, Wen-Liang, et al.* menemukan pasien asimtomatik pada usia anak-anak lebih tinggi dibandingkan usia dewasa, yaitu 34.4% pada usia anak-anak dan 13.3% pada usia dewasa, sedangkan pasien simtomatik lebih tinggi pada usia dewasa yaitu 62.6% dibandingkan pada usia anak-anak, yaitu 44%.¹⁸

Perbedaan gambaran klinis dan tingkat keparahan pasien COVID-19 berdasarkan usia ini, berkaitan dengan ekspresi ACE-2 didalam tubuh yang merupakan reseptor SARS-CoV-2. Kasus asimtomatik pada pasien COVID-19 diduga berkaitan dengan reseptor ACE-2 yang lebih rendah dan tingkat infektivitas SARS-CoV-2 yang lebih lemah.^{13,21} ACE-2 lebih banyak diekspresikan pada epitel bersilia berdiferensiasi baik. Sel-sel epitel pada paru-paru manusia terus berkembang sejak lahir, sehingga bertambahnya usia sejalan dengan diferensiasi sel-sel epitel dan peningkatan ekspresi ACE-2.^{8,22}

Kerentanan infeksi dan tingkat keparahan klinis pada pasien COVID-19 juga berkaitan dengan respon imun tubuh. Infeksi virus, termasuk coronavirus akan melibatkan mekanisme imunitas bawaan dan imunitas adaptif tubuh. Respon imun adaptif akan dimulai ketika pengenalan antigen virus melalui *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas II kepada sel T CD4+ dan CD8+. Sel T CD4+ akan memberikan sinyal kepada limfosit B untuk berdiferensiasi dan membentuk antibodi yang kemudian akan mengikat antigen virus. Sel T

CD8+ akan berperan dalam menghancurkan sel yang terinfeksi oleh virus.²³

Kelompok usia muda memiliki total sel CD4+ dan CD8+ lebih tinggi serta regulasi sistem imun lebih baik dibandingkan kelompok usia tua. Sel imun ini akan memberikan kemampuan untuk melawan infeksi yang lebih baik, sehingga gejala klinis yang muncul akan lebih ringan atau bahkan tidak memberikan gejala klinis apapun (asimtomatik).^{9,23} Kelompok usia lebih tua mengalami penurunan respon sel T dan kondisi kormobiditas (seperti diabetes, hipertensi, PPOK, dll) yang beragam, sehingga mempengaruhi tingginya risiko terinfeksi dan tingkat keparahan klinis yang muncul.^{9,24}

Jenis Kelamin

Hasil tinjauan literatur ini, didapatkan prevalensi laki-laki pada pasien COVID-19 simtomatik lebih banyak dibandingkan perempuan. Sembilan artikel yang membahas pasien COVID-19 simtomatik, enam diantaranya mendapatkan prevalensi laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan. Sepuluh artikel yang membahas pasien COVID-19 asimtomatik, tujuh diantaranya mendapatkan prevalensi perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki. Hasil tinjauan ini sejalan dengan studi meta analisis oleh *Peckham, Hannah et al* yang mendapatkan dominasi laki-laki pada kelompok simtomatik yang berkaitan dengan tingkat keparahan dan mortalitas yang lebih tinggi dibandingkan perempuan.²⁵

Dominasi laki-laki pada pasien COVID-19, kemungkinan dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti: tingkat ekspresi ACE-2, regulasi sistem imunitas yang dipengaruhi oleh hormon seks, dan gaya hidup.²⁶ Ekspresi ACE-2 pada jaringan paru, diperkirakan tiga kali lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan.²⁷ Gaya hidup seperti seperti kebiasaan merokok yang lebih tinggi pada laki-laki dapat mempengaruhi modulasi ekspresi enzim dan ekspresi ACE-2.²⁸ Merokok akan menyebabkan kerusakan dan gangguan fungsi sistem respirasi yang menjadi faktor risiko utama Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK), yang menyebabkan terjadinya peningkatan ekspresi ACE-2 pada epitel saluran napas atau jaringan paru.^{27,29} Kandungan nikotin pada rokok juga menyebabkan peningkatan ACE-2 melalui aktivasi reseptor asetilkolin nikotik, sehingga

meningkatkan risiko terinfeksi SARS-CoV-2 dan menimbulkan gejala klinis yang lebih berat.^{27,30}

Regulasi sistem imunitas pada perempuan dipengaruhi oleh hormon estradiol yang dikaitkan dengan jumlah sel T CD4+ yang lebih tinggi, peningkatan respon sel T CD8+, peningkatan produksi antibodi, makrofag dan neutrofil.³¹ Hormon androgen yang lebih tinggi pada laki-laki diduga mempunyai efek menekan sistem imun. Hormon androgen juga berkaitan dengan ekspresi glikoprotein transmembrane TMPRSS2 (Transmembrane Serine Protease 2) yang membantu virus memasuki sel.^{27,32}

Durasi Konversi Negatif

Hasil tinjauan studi diatas, tidak didapatkan perbedaan signifikan dari durasi konversi negatif hasil pemeriksaan RT-PCR pada kelompok pasien simtomatik dan asimtomatik. Sembilan artikel yang membahas pasien simtomatik, didapatkan median durasi konversi negatif pasien simtomatik berkisar antara 7-20 hari. Sepuluh artikel yang membahas pasien asimtomatik, didapatkan median durasi konversi negatif berkisar antara 6-22 hari.

Metode RT-PCR merupakan pemeriksaan standar yang direkomendasikan WHO dalam menegakkan diagnosis SARS-CoV-2 yaitu dengan mendeteksi RNA virus yang menunjukkan replikasi virus didalam sel inang pasien COVID-19.^{33,34} Konversi negatif pada pasien simtomatik diartikan sebagai waktu dari awal mulainya gejala klinis sampai hasil pemeriksaan RT-PCR negatif, sedangkan pada pasien asimtomatik diartikan sebagai waktu dari hasil pemeriksaan RT-PCR pertama positif sampai pemeriksaan menunjukkan hasil negatif.^{35,36}

Durasi konversi negatif dapat menunjukkan viral clearance pada tubuh pasien yang dipengaruhi oleh tingkat keparahan dan sistem imun seseorang. Pasien simtomatik dan pasien dengan penyakit kronik relatif mempunyai sistem imun yang lebih lemah untuk melawan infeksi virus sehingga waktu yang dibutuhkan untuk memusnahkan virus dan mencapai hasil tes RT-PCR negatif akan lebih lama.^{20,37} Review oleh *Yan, Danying et al.* menemukan pasien dengan penyakit kronik memiliki durasi konversi negatif rata-rata selama 24 hari, sedangkan pasien tanpa penyakit kronik rata-rata selama 12 hari.³⁸

Dua studi pada kelompok asimtomatik, menemukan adanya perpanjangan durasi konversi negatif.^{39,40} Pasien asimtomatik lebih lambat terdiagnosis dibandingkan pasien simtomatik, karena sebagian besar pasien asimtomatik terdiagnosis berdasarkan kontak dengan pasien simtomatik, sedangkan pasien simtomatik dapat terdiagnosis dengan cepat berdasarkan gejala klinis yang muncul.³⁹ Pasien asimtomatik pada studi ini, dilakukan isolasi dan pengobatan di rumah sakit sampai dinyatakan negatif berdasarkan hasil pemeriksaan RT-PCR. Pengobatan dilakukan dengan pemberian obat antiviral pada semua pasien asimtomatik untuk mempercepat *viral clearance* dikarenakan *viral load* pasien simtomatik dan asimtomatik sama-sama berisiko menularkan virus kepada orang lain, sehingga tetap diberikan pengobatan dengan antiviral.⁴⁰ Semakin cepat diagnosis pasien COVID-19 ditegakkan, semakin cepat pengobatan diberikan, maka akan semakin mempercepat *viral clearance* dari tubuh. Keterlambatan diagnosis dan pengobatan pada pasien asimtomatik pada kelompok studi ini dapat menjadi faktor yang menyebabkan ditemukannya perpanjangan durasi konversi negatif pada pasien asimtomatik.^{20,40}

Faktor lain yang menyebabkan perpanjangan durasi konversi negatif pada pasien asimtomatik berdasarkan tinjauan ini berkaitan dengan waktu pengumpulan spesimen untuk pemeriksaan RT-PCR. Pemeriksaan tidak dilakukan setiap hari atau hanya dilakukan dalam interval waktu tertentu, sehingga adanya kemungkinan waktu terakhir positif atau waktu pertama kali pasien negatif dari pemeriksaan dapat terlewatkan dan memberikan gambaran perpanjangan durasi konversi negatif.⁴⁰ Pemeriksaan RT-PCR juga dapat mendeteksi RNA dari virus yang sudah tidak bereplikasi atau sisa RNA virus dan memberikan gambaran positif yang memperpanjang durasi konversi negatif.⁴¹

Simpulan

Tinjauan artikel ini menemukan prevalensi pasien COVID-19 simtomatik di rumah sakit lebih tinggi dibandingkan pasien asimtomatik. Pasien COVID-19 simtomatik lebih banyak ditemukan pada kelompok usia yang lebih tua dibandingkan pasien asimtomatik, dengan dominasi laki-laki pada kelompok simtomatik dan perempuan pada kelompok asimtomatik. Durasi konversi negatif pada pasien COVID-19 simtomatik dan

asimtomatik tidak ditemukan perbedaan yang signifikan, namun terdapat dua artikel dalam tinjauan ini yang menemukan adanya perpanjangan durasi konversi negatif pada kelompok pasien asimtomatik. Perpanjangan durasi konversi ini dipengaruhi oleh waktu diagnosis, pengobatan, dan interval dilakukannya pemeriksaan RT-PCR yang berbeda.

Perbedaan karakteristik antara pasien COVID-19 simtomatik dan asimtomatik dapat menjadi dasar dalam pengobatan dan langkah intervensi yang akan dilakukan. Durasi konversi negatif tidak jauh berbeda, namun diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai faktor yang mempengaruhi durasi konversi negatif dan kaitannya dengan tingkat penularan virus.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan studi ini.

Daftar Pustaka

1. Qian G, Yang N, Ma AHY, Wang L, Li G, Chen X, et al. COVID-19 Transmission Within a Family Cluster by Presymptomatic Carriers in China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):861–2. doi: 10.1093/cid/ciaa316.
2. Acter T, Uddin N, Das J, Akhter A, Choudhury TR, Kim S. Evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) as coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: A global health emergency. *Sci Total Environ*. 2020;730:1–19. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.138996
3. Kronbichler A, Kresse D, Yoon S, Lee KH, Effenberger M, Shin J Il. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;98:180–6. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.052.
4. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med* /. 2020;180(8):1081–9. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2033.
5. Oster Y, Michael-Gayego A, Rivkin M, Levinson L, Wolf DG, Nir-Paz R. Decreased prevalence rate of respiratory pathogens in hospitalized patients during the COVID-19 pandemic: possible role for public health containment measures? *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:811–2. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.007
6. Mishra SK, Tripathi T. One year update on the COVID-19 pandemic: Where are we now? *Acta Trop*. 2021;214:1–13. doi: 10.1016/j.actatropica.2020.105778.
7. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564–7. doi: 10.1056/NEJMc2004973.

8. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 2021;174(1):69–79. doi: 10.7326/M20-5008.
9. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev.* 2021;65:1–13. doi: 10.1016/j.arr.2020.101205
10. Chen Q, Wang L, Yu W, Xi H, Zhang Q, Chen X, et al. Recommendations for the prevention and treatment of the novel coronavirus pneumonia in the elderly in China. *AGING Med (Milton).* 2020;3(2):66–73. doi: 10.1002/agm2.12113
11. Fox-Lewis A, Fox-Lewis S, Beaumont J, Drinković D, Harrower J, Howe K, et al. SARS-CoV-2 viral load dynamics and real-time RT-PCR cycle threshold interpretation in symptomatic non-hospitalised individuals in New Zealand: a multicentre cross sectional observational study. *Pathology.* 2021;53(4):530–5. doi: 10.1016/j.pathol.2021.01.007.
12. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19) revisi ke-5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta; 2020.
13. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021;54(1):12–6. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.001.
14. Gao M, Yang L, Chen X, Deng Y, Yang S, Xu H, et al. A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *Respir Med.* 2020;169:1–5. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106026
15. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci.* 2020;63(5):706–11. doi: 10.1007/s11427-020-1661-4.
16. Bhattacharya B, Kumar R, Meena VP, Soneja M, Singh A, Das R, et al. SARS-CoV-2 RT-PCR profile in 298 Indian COVID-19 patients: a retrospective observational study. *Pathog Dis.* 2021;79(1):2782–9. doi: 10.1093/femspd/ftaa064.
17. Fleitas PE, Paz JA, Simoy MI, Vargas C, Cimino RO, Krolewiecki AJ, et al. Clinical diagnosis of COVID-19. A multivariate logistic regression analysis of symptoms of COVID-19 at presentation. *Germs.* 2021;11(2):221–37. doi: 10.18683/germs.2021.1259
18. Song W-L, Zou N, Guan W-H, Pan J-L, Xu W. Clinical characteristics of COVID-19 in family clusters: a systematic review. *World J Pediatr.* 2021;17(4):355–63. doi: 10.1007/s12519-021-00434-z
19. Susanto AD, Rozaliyani A, Prasetyo B, Agustin H, Baskoro H, Arifin AR, et al. Epidemiological and Clinical Features of COVID-19 Patients at National Emergency Hospital Wisma Atlet Kemayoran, Jakarta, Indonesia. *Kesmas Natl Public Heal J.* 2021;16(1):11–6. doi: 10.21109/kesmas.v0i0.5233
20. Shu H, He S, Sun Y, Lin C, Lu Y, Liu J, et al. Factors Influencing Viral Clearance in Mild COVID-19 and Clinical Characteristics of Asymptomatic Patients. Quinn FD, editor. *Biomed Res Int.* 2021;2021:1–9. doi: 10.1155/2021/5909612
21. Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, et al. ACE2 Receptor Expression and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Depend on Differentiation of Human Airway Epithelia. *J Virol.* 2005;79(23):14614–21. doi: 10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005.
22. Bhat TA, Kalathil SG, Bogner PN, Blount BC, Goniowicz ML, Thanavala YM. An Animal Model of Inhaled Vitamin E Acetate and EVALI-like Lung Injury. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1175–7. doi: 10.1056/NEJMc2000231.
23. Bajaj V, Gadi N, Spihlman AP, Wu SC, Choi CH, Moulton VR. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? *Front Physiol.* 2021;11:1–23. doi: 10.3389/fphys.2020.571416.
24. Davies NG, Klepac P, Liu Y, Prem K, Jit M, Pearson CAB, et al. Age-dependent effects in the transmission and control of COVID-19 epidemics. *Nat Med.* 2020;26(8):1205–11. doi: 10.1038/s41591-020-0962-9.
25. Peckham H, de Grujter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Sex-Bias in COVID-19: A Meta-Analysis and Review of Sex Differences in Disease and Immunity. *SSRN Electron J.* 2020;11:1–26. doi: 10.1038/s41467-020-19741-6.
26. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) Arno. *J Pathol.* 2020;251(3):228–48. doi: 10.1002/path.5471.
27. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(5):905–19. doi: 10.1007/s10096-020-04138-6.
28. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e20. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30117-X.
29. Rodrigues R, Costa de Oliveira S. The Impact of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Expression Levels in Patients with Comorbidities on COVID-19 Severity: A Comprehensive Review. *Microorganisms.* 2021;9(8):1–14. doi: 10.3390/microorganisms9081692.
30. Leung JM, Yang CX, Tam A, Shaipanich T, Hackett T-L, Singhera GK, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J.* 2020; 55(5): 1–5. doi: 10.1183/13993003.00688-2020.
31. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016;16(10):626–38. doi: 10.1038/nri.2016.90
32. Nikolai LA, Meyer CG, Kreamsner PG, Velavan TP. Asymptomatic SARS Coronavirus 2 infection: Invisible yet invincible. *Int J Infect Dis.* 2020; 100: 112–6. doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.076.
33. WHO(2021). Recommendations For National SARS-Cov-2 Testing Strategies And Diagnostic Capacities. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-lab-testing2021.1-eng> - Diakses Desember 2021
34. Atkinson B, Petersen E. SARS-CoV-2 shedding and infectivity. *Lancet.* 2020;395(10233):1339–40. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30868-0
35. WHO(2021). Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/criteria-for-releasing-covid-19-patients-from-isolation>

Diakses Januari 2022

36. Hoffman EN, Kawachi H, Hirayama A, Zhang J, Murayama A, Masui J, et al. Factors associated with prolonged duration of viral clearance in non-severe SARS-CoV-2 patients in Osaka, Japan. *Environ Health Prev Med.* 2021;26(1):1–11. doi: 10.1186/s12199-021-01035-y
37. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:1–8. doi: 10.1136/bmj.m1443.
38. Yan D, Zhang X, Chen C, Jiang D, Liu X, Zhou Y, et al. Characteristics of Viral Shedding Time in SARS-CoV-2 Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Heal.* 2021;9:1–11. doi: 10.3389/fpubh.2021.652842
39. Lee S, Kim T, Lee E, Lee C, Kim H, Rhee H, et al. Clinical Course and Molecular Viral Shedding Among Asymptomatic and Symptomatic Patients With SARS-CoV-2 Infection in a Community Treatment Center in the Republic of Korea. *JAMA Intern Med.* 2020; 180(11):1447–52. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3862
40. Pan Y, Yu X, Du X, Li Q, Li X, Qin T, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of 26 Asymptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Carriers. *J Infect Dis.* 2020;221(12): 1940–7. doi: 10.1093/infdis/jiaa205.
41. Sohn Y, Jeong SJ, Chung WS, Hyun JH, Baek YJ, Cho Y, et al. Assessing viral shedding and infectivity of asymptomatic or mildly symptomatic patients with COVID-19 in a later phase. *J Clin Med.* 2020;9(9):1–9. doi: 10.3390/jcm9092924.