



Review Article

Review Sistematis Temuan Oftalmologi pada Pasien dengan COVID-19: Apa yang Harus Kita Ketahui?

Amalia Dwi Ariska¹, Trining Poernomo²

¹Klinik Medika Utama Semarang

²Bagian Ilmu Kesehatan Mata Rumah Sakit Bhakti Wira Tamtama Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.463>

Diajukan: 17 Juli 2020
Diterima: 29 Juli 2020

Afiliasi Penulis:
Klinik Medika Utama
Semarang

Korespondensi Penulis:
Amalia Dwi Ariska
Jl. Jangli Raya No.218 C, Jatingaleh,
Candisari, Semarang, Jawa Tengah 50254
Indonesia

E-mail:
amaliadariska@gmail.com

Latar belakang : SARS COV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) merupakan virus penyebab COVID-19 (*Corona Virus Disease-2019*) yang pertama kali muncul di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina pada akhir Desember 2019. Sejak kemunculannya, SARS COV-2 menunjukkan penambahan jumlah pasien dan kematian yang pesat hingga lintas negarasehingga pada tanggal 11 Maret 2020, WHO (*World Health Organization*) mengumumkan bahwa COVID-19 dinyatakan sebagai global pandemi. Manifestasi COVID-19 dilaporkan sangat bervariasi, mulai dari gangguan sistem pernafasan, pencernaan, bahkan okular. Namun karena kelangkaan kasus dan situasi pandemi sehingga literatur mengenai manifestasinya pada mata sangat terbatas. Artikel ini akan menelaah manifestasi klinis SARS-COV-2 pada mata, hubungannya dengan manifestasi sistemik, peran pemeriksaan PCR swab konjungtiva, dan terapi yang diberikan melalui review kualitatif sesuai dengan rekomendasi PRISMA.

Diskusi : Terdapat 12 dokumen yang ditelaah dalam review ini. Selain gejala pernafasan, COVID-19 juga dilaporkan dapat menyebabkan konjungtivitis dengan ciri umum seperti mata merah, kemosis konjungtiva, mata berair maupun manifestasi okular lain yang lebih jarang. Manifestasi okular dapat sebagai gejala tunggal, prodromal, maupun bersamaan dengan manifestasi sistemik, dan bisa menyebabkan gejala sisa berupa floaters. Terapinya pun bervariasi berdasarkan gejala. Pada kasus COVID-19 dengan konjungtivitis hasil pemeriksaan PCR swab konjungtiva bisa positif maupun negatif.

Simpulan : Dapat disimpulkan bahwa manifestasi okular pada pasien COVID-19 mungkin sajaterjadi, dan hubungannya dengan manifestasi sistemik sangat bervariasi. Untuk terapi perlu dilakukan penelitian lebih lanjut, dan banyak faktor yang menyebabkan hasil PCR swab konjungtiva tidak sesuai dengan klinis pasien. Sehingga diharapkan agar setiap tenaga kesehatan untuk selalu waspada dan mengambil tindakan pencegahan yang memadai terlepas dari ada atau tidaknya manifestasi okular.

Kata kunci : SARS CoV-2; COVID-19; manifestasi okular; konjungtivitis; PCR; swab konjungtiva

A systematic review of ophthalmological findings in patients with COVID-19: What should we know?

Abstract

Background : SARS COV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2) is a virus that causes COVID-19 (Corona Virus Disease-2019) which first appeared in Wuhan City, Hubei Province, China at the end of December 2019. Since its emergence, SARS COV-2 showed a rapid enhancement in the number of patients and death cases across countries, because of that, on March 11th, 2020, WHO (World Health Organization) announced that COVID-19 was declared as a global pandemic. The manifestations of COVID-19 were reported to be very varied, ranging from disorders of the respiratory, digestive, and even ocular system. However, due to the scarcity of cases and pandemic situations, the literature of its manifestations in the eyes is very limited. This article will review the clinical manifestations of SARS-COV-2 in the eye, their relationship to systemic manifestations, the PCR examination of conjunctival swab's roles, and therapy provided through qualitative reviews according to PRISMA recommendations.

Discussion : There were 12 documents reviewed in this study. In addition to respiratory symptoms, COVID-19 was also reported to cause conjunctivitis with common features such as red eye, conjunctival chemosis, watery discharge or other ocular manifestations that were less common. Ocular manifestations could be a single symptom, prodromal, or concurrent with systemic manifestations, and could cause sequelae in the form of floaters. Its treatment also varied based on symptoms. In the case of COVID-19 with conjunctivitis the results of conjunctival swab PCR examination could be positive or negative.

Conclusion : It can be concluded that ocular manifestations in COVID-19 patients may occur, and their relationship with systemic manifestations is varies. For therapy, further research is needed, and many factors cause the conjunctival swab PCR results to be incompatible with the patient's clinical course. We hope that every health worker must be aware and take precautions regardless of the presence or absence of ocular manifestations.

Keywords : SARS CoV-2; COVID-19; ocular manifestations; conjunctivitis; PCR; conjunctival swab

PENDAHULUAN

SARS COV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2*) merupakan virus penyebab COVID-19 (*Corona Virus Disease-2019*) yang pertama kali muncul di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina pada akhir bulan Desember tahun 2019.^{1,2} Pada awal kemunculannya, SARS COV-2 telah dikaitkan dengan bidang oftalmologi. Pada tanggal 30 Desember 2019 seorang dokter spesialis mata di Cina bernama dr. Li Wenliang, memperingatkan rekan-rekannya tentang wabah seperti SARS di Wuhan yang kemungkinan memiliki hubungan dengan pasar lokal.³ Sejak kemunculannya, SARS COV-2 menunjukkan peningkatan jumlah pasien yang pesat dan

jumlah kematian pada pasien yang nyata hingga lintas negara sehingga pada tanggal 30 Januari 2020 WHO (*World Health Organization*) mengkonfirmasi bahwa wabah tersebut sebagai darurat kesehatan masyarakat internasional. Kemudian pada tanggal 11 Maret 2020, WHO (*World Health Organization*) mengumumkan COVID-19 sebagai global pandemi.^{4,5} Sampai dengan tanggal 12 Juli 2020, telah dilaporkan sebanyak 230.370 kasus baru dalam 24 jam, 12.552.765 total kasus terkonfirmasi positif, dan 561.617 pasien yang meninggal.⁶ Gambar 1 merupakan kronologi awal munculnya COVID-19 sampai ditetapkan status pandemi.



Gambar 1. Kronologi awal munculnya COVID-19 sampai ditetapkan status pandemi oleh WHO.⁷

Virus Corona yang termasuk dalam famili β -CoV ini diketahui dapat menyebabkan manifestasi sistemik berupa gangguan pernafasan berat pada manusia dan mamalia. Virus ini sebelumnya sudah pernah menyebabkan pandemi sebanyak 2 kali, antara lain adalah *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) pada tahun 2003 dan *Middle Eastern Respiratory Syndrome* (MERS) pada tahun 2012.⁸⁻¹⁰ SARS-CoV-2 merupakan salah satu dari tujuh jenis coronavirus yang dan merupakan virus RNA rantai tunggal terbesar dengan diameter kurang lebih 60-140 nm dan terdiri dari sekitar 30.000 nukleosida.^{11,12} Rute utama transmisinya adalah melalui droplet dan kontak langsung; penularan dari pasien yang asimtomatik juga telah dilaporkan dapat terjadi.¹³ Terdapat laporan bahwa SARS-CoV-2 dapat bertahan hingga 72 jam di permukaan *stainless steel* dan plastik, kurang dari 24 jam di atas permukaan karton, dan kurang dari 4 jam di atas tembaga.¹

Sebelumnya dari tujuh jenis *Human Corona Virus* (HCoV), HCoV-NL63 yang diidentifikasi pada tahun 2004 merupakan satu-satunya virus corona yang telah dikonfirmasi dapat menyebabkan infeksi pada mata, khususnya konjungtivitis, meskipun mekanismenya belum banyak dijelaskan.¹⁴ Sedangkan gejala mata dari SARS-CoV dan MERS-CoV belum pernah dilaporkan.³ Disisi lain pada COVID-19 ternyata ditemukan beberapa laporan kasus dengan manifestasi okular dan transmisinya pada konjungtiva yang ditandai dengan pemeriksaan *Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) swab konjungtiva yang positif.¹⁵⁻¹⁷ Terapi yang diberikan pada konjungtivitis terkait COVID-19 pun bervariasi. Tujuan *review* ini adalah untuk mengidentifikasi informasi mengenai manifestasi COVID-19 pada mata, dan terapi yang diberikan, hubungannya dengan manifestasi sistemik, dan peran pemeriksaan PCR swab konjungtiva sehingga dapat disimpulkan rekomendasi praktik yang terbaik untuk saat ini.

METODE

Pencarian literatur yang terkait pada *review* sistematis ini dilakukan selama bulan Juli 2020 dari berbagai database antara lain PUBMED, *Google Scholar*, *Springer Link*, *Elsevier*, *medRxiv*, *bioRxiv*, dan *Wiley Online Library*. Dengan menggunakan kata kunci yang sesuai seperti *conjunctivitis*, *ocular*, *ophtalmic*, *COVID-19*, *SARS-CoV-2*, *2019-nCoV*, *Coronavirus*, *Coronavirus-19*, *Coronavirus19*, *pathophysiology*, *mechanisms*, *tear*, *swab conjunctiva*, *PCR*, dan *conjunctiva*. Literatur akan ditelaah dalam hal manifestasi klinis SARS-COV-2 pada mata, terapi yang diberikan, hubungannya dengan manifestasi sistemik, dan peran pemeriksaan PCR swab konjungtiva melalui *review* kualitatif dari beberapa dokumen sesuai dengan rekomendasi PRISMA. Literatur yang dipilih adalah literatur yang seluruhnya diterbitkan dalam Bahasa

Inggris yang melaporkan manifestasi okular pada pasien COVID-19. Jenis desain literatur yang digunakan antara lain berupa *case report*, *case series*, studi *cohort*, dan studi *cross sectional*. Artikel *review* atau meta-analisis, artikel tidak lengkap (*non-full text*), artikel yang tidak mencantumkan manifestasi pasien, dan artikel yang menggunakan bahasa selain Bahasa Inggris tidak diikutsertakan. Persetujuan etika tidak diperlukan dalam *review* ini. Laporan ini dilakukan sesuai dengan persyaratan pada *Preferred Information Elements for Systematic Testing and Meta-Analyses* (PRISMA).¹⁸

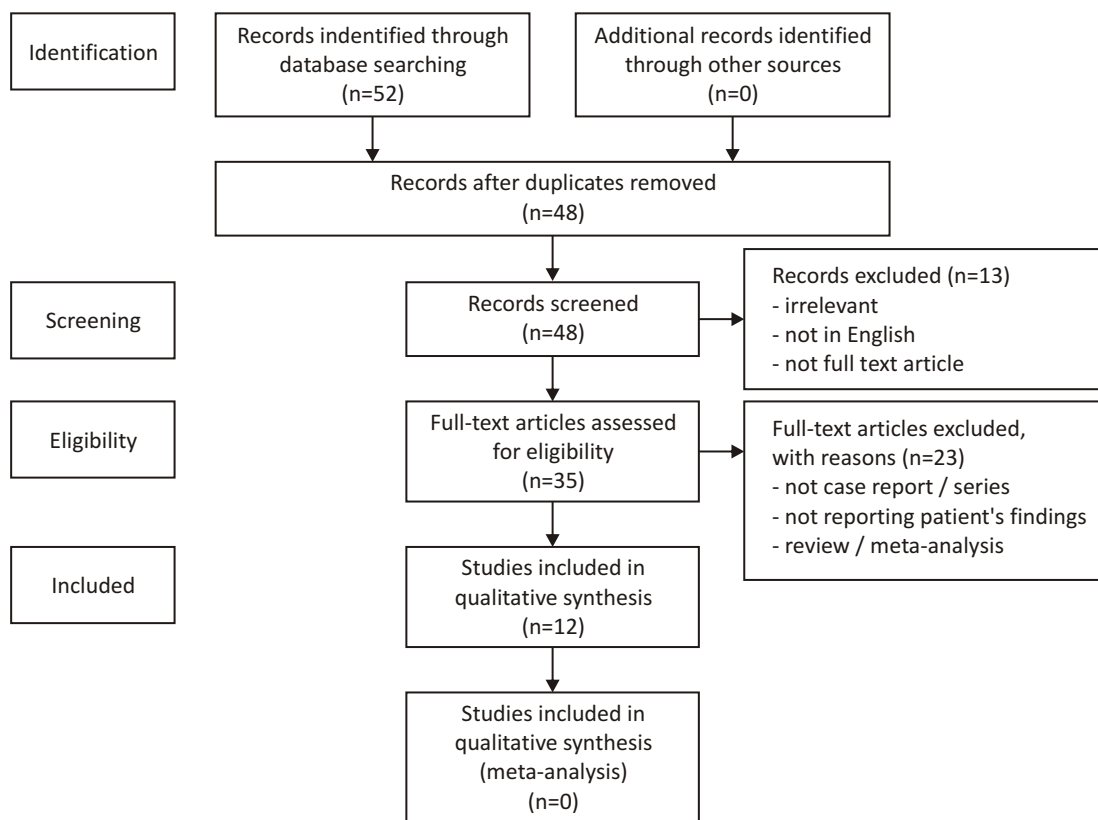
HASIL

Dari hasil pencarian sistematis menggunakan metode pencarian yang diterapkan, ditemukan total 52 artikel yang diambil dari database elektronik. Setelah disaring berdasarkan duplikasi judul dan isi dari abstrak, 4 artikel kemudian dieksklusi dan menyisakan 48 artikel. Kemudian 13 artikel dikeluarkan karena tidak relevan, bukan merupakan artikel *full-text*, dan bahasanya tidak dalam Bahasa Inggris. Teks lengkap kemudian dinilai lebih lanjut. Alhasil, 23 artikel lainnya dieliminasi karena termasuk artikel *review* atau meta-analisis, dan bukan merupakan *case report*, *case series*, studi *cohort*, maupun *cross sectional*. Pada artikel yang dieksklusi juga tidak melaporkan temuan gejala yang relevan pada pasien. Akhirnya, didapat sebanyak 12 artikel mengenai manifestasi okular pada pasien dengan COVID-19 yang terdiri dari 4 *case report*, 4 *case series*, 1 studi *cohort*, dan 3 studi *cross sectional* (diagram 1).

Hampir seluruh artikel melaporkan manifestasi okular pada pasien dengan COVID-19, baik secara khusus maupun umum, hubungan manifestasi okular dengan sistemik, hasil dari pemeriksaan penunjang swab nasofaring dan swab konjungtiva, serta terapi okular yang diberikan. Semua data yang diekstraksi diringkas dalam Tabel 1.

Gambaran manifestasi klinis okular pada pasien COVID-19 yang didapatkan pada artikel-artikel yang diulas ditampilkan pada gambar-gambar berikut.

Dalam *review* ini dilaporkan bahwa terdapat beberapa pasien dengan COVID-19 yang juga menunjukkan manifestasi klinis pada mata. Manifestasi tersebut sebagian besar berupa konjungtivitis dengan gambaran antara lain konjungtiva hiperemis, sekret jernih, sensasi benda asing, fotofobia, mata berair atau epifora dan dapat disertai dengan kemosis konjungtiva.^{15,19-28} Dari penampakan konjungtivitisnya dapat disimpulkan lebih mengarah ke konjungtivitis viral, bahkan beberapa kasus menunjukkan adanya folikel konjungtiva yang khas.^{20,21} Namun ternyata ada beberapa gejala lain yang selama ini tidak banyak diulas yaitu munculnya manifestasi konjungtivitis hemoragik seperti petekia, perdarahan tarsal, dan kemosis. Pada pasien yang sama juga terdapat pseudomembran yang



Gambar 2. Alur diagram PRISMA dalam *Systematic Review*.¹⁸

merupakan ciri infeksi adenovirus berat dan sekret lengket di sekitar bulu mata, disertai adanya keratitis pungtata superfisial.²⁰ Mata kering atau *dry eye* yang hiperemis juga ditemukan di beberapa kasus disertai mata berair dan rasa gatal, bahkan ada yang mengeluhkan gejala *floaters* setelah masa perawatan.^{25,27} Keratokonjungtivitis herpetik dengan fotofobia, edema palpebra, sekret mukoid, injeksi konjungtiva, folikel, pseudodendritik kecil di kornea temporal inferior, dan infiltrat subepitel kecil (0,2 mm) dengan kerusakan epitel di atasnya pada limbus temporal superior juga pernah dilaporkan oleh Cheema, *et al.* Gejala tersebut berlanjut menjadi keratokonjungtivitis epidemika disertai dengan limfadenopati ipsilateral, infiltrat yang melebar, kerusakan epitel difus dan penurunan visus yang bermakna hingga 20/40 yang bila dikoreksi dengan pinhole menjadi 20/30.²¹ Pada pasien COVID-19, manifestasi okular ini tidak selalu ada.^{15,23-29}

Dalam laporan kasus Scalinci, *et al.* dan Xia, *et al.*, mengungkapkan bahwa manifestasi okular berupa kemosis konjungtiva, hiperemis, sekret, epifora, dan fotofobia pada pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 melalui PCR swab nasofaring dapat terjadi tanpa disertai manifestasi sistemik lain seperti demam dan gangguan pernafasan akut. Dengan kata lain manifestasi okular tersebut merupakan keluhan tunggal pada pasien COVID-19.^{15,19} Gejala konjungtivitis pada mata juga bisa

terjadi di awal atau sebagai gejala prodromal sebelum pasien mengalami gejala sistemik.^{22,25-27} Keluhan mata yang terjadi juga dapat bersamaan dengan gejala sistemik yang ringan seperti demam, batuk dan flu pada beberapa kasus.^{21,25,27} Di sisi lain, pada laporan kasus Navel, *et al.* dan Wu, *et al.*, menyatakan bahwa manifestasi COVID-19 pada mata baru terjadi setelah pasien mengalami sindrom pernafasan akut derajat sedang sampai berat yang dirawat di ICU dengan bantuan ventilator.^{20,24} Bahkan terdapat salah satu pasien yang mengeluhkan adanya *floaters* setelah selesai masa perawatan.²⁶ Manifestasi sistemik yang dilaporkan pada *review* ini antara lain demam, batuk, nyeri tenggorokan, pembesaran tonsil, hemoptisis, sputum, rhinorea, kongesti nasal, sakit kepala, *fatigue*, mual, muntah, nyeri perut, diare, myalgia, artralgia, rash, pembesaran Kelenjar Getah Bening (KGB), dan perburukan seperti pneumonia, sindrom pernafasan akut, sesak, gagal napas, syok, gagal ginjal, disfungsi organ *multiple*, rhabdomyolisis, maupun *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC).²⁰⁻²⁹

Hasil pemeriksaan RT-PCR swab konjungtiva dan hubungannya dengan manifestasi okular pada pasien dengan COVID-19 sangatlah bervariasi. Pada sebagian pasien COVID-19 yang terkonfirmasi swab nasofaring dan mengeluhkan gejala okular saat dilakukan pemeriksaan PCR swab konjungtiva menunjukkan hasil

TABEL 1

Manifestasi klinis pada mata yang dilaporkan pada pasien dengan positif COVID-19

Penulis	Jenis Studi	Judul	Lokasi	Populasi/Pasien	Manifestasi Okular (Persentase)	Terapi Okular	Hubungan dengan Manifestasi Sistemik	RT-PCR Swab Nasofaring	RT-PCR Swab Konjungtiva (Persentase)
Scalinci SZ, <i>et al.</i> ¹⁹	Case Report	Conjunctivitis Can be The Only Presenting Sign and Symptom of COVID-19	Italia	5 pasien dengan positif COVID-19	Kemosis konjungtiva, hiperemis, sekret, epifora, dan fotofobia bilateral.	Tetes mata moxifloxacin 4x/hari selama > 5 hari.	Keluhan tunggal. Tanpa manifestasi sistemik lain dan tanpa demam.	Dilakukan setelah pemberian pengobatan beberapa hari tidak membaik dan semua hasilnya positif (+).	Tidak dilakukan.
Navel V, <i>et al.</i> ²⁰	Case Report	Haemorrhagic Conjunctivitis with Pseudo-membranous Related to SARS-CoV-2	Prancis	Seorang pria 63 tahun dengan positif COVID-19	Hari ke 17: Konjungtiva hiperemis dan sekret jernih bilateral (pasien dalam perawatan di ICU). Hari ke 19: folikel, petekia, perdarahan tarsal, kemosis, pseudomembran, sekret lengket di sekitar bulu mata, dan keratitis pungtata superfisial (pasien dalam perawatan di ICU).	Menjaga kebersihan kelopak mata, irigasi dengan garam fisiologis dan air mata buatan. Tetes mata azitromisin 2x/hari selama 3 hari, deksametason dosis rendah dan debridemen pseudomembran setiap hari.	Hari ke 1: batuk, flu mialgia, mual dan sakit kepala. Hari ke 4: dispneu. Hari ke 7: dipindah ke ICU dengan diagnosis sindrom pernafasaan akut dan pneumonia.	Dilakukan pada hari ke 7 dengan hasil positif (+).	Dilakukan pada hari ke 17 dan 20 namun hasilnya negatif 0%.
Cheema M, <i>et al.</i> ²¹	Case Report	Keratoconjunctivitis as The Initial Medical Presentation of The Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)	Kanada	Seorang wanita 29 tahun dengan positif COVID-19	Hari ke 1: konjungtivitis ringan unilateral. Hari ke 3: fotofobia, edema palpebra, sekret	Diterapi sebagai kerato-konjungtivitis herpes dengan valacyclovir 500 mg PO TID dan moxifloxacin	Pada hari ke 1 pasien juga mengeluh rhinorea, batuk, dan kongesti nasal. Pasien menyangkal adanya demam	Dilakukan pada hari ke 8 dengan hasil positif (+).	Dilakukan pada hari ke 6 namun hasilnya negatif (-). 0%.

Penulis	Jenis Studi	Judul	Lokasi	Populasi/Pasien	Manifestasi Okular (Persentase)	Terapi Okular	Hubungan dengan Manifestasi Sistemik	RT-PCR Swab Nasofaring	RT-PCR Swab Konjungtiva (Persentase)
					<p>mukoid, injeksi konjungtiva, folikel, pseudodendritik kecil di kornea temporal inferior, dan infiltrat subepitel kecil (0,2 mm) dengan kerusakan epitel di atasnya pada limbus temporal superior. Tajam penglihatan 20/20.</p> <p>Hari ke 5: injeksi konjungtiva berat, nyeri, limfadenopati preaurikula ipsilateral, lebih banyak infiltrat subepitel dengan kerusakan epitel di atasnya. Tajam penglihatan 20/20.</p> <p>Hari ke 6: penurunan ketajaman visus 20/40 dengan pinhole menjadi 20/30, limfadenopati preaurikula ipsilateral dan cervical,</p>	<p>1 tetes QID.</p> <p>Terapi sebelumnya dilanjutkan dan didiagnosis sebagai keratokonjungtivitis epidemika. Valasiklovir dilanjutkan.</p>	<p>namun disisi lain pasien meminum obat batuk dengan kandungan antipiretik, sehingga riwayat demam belum dapat disingkirkan.</p>		

Penulis	Jenis Studi	Judul	Lokasi	Populasi/Pasien	Manifestasi Okular (Persentase)	Terapi Okular	Hubungan dengan Manifestasi Sistemik	RT-PCR Swab Nasofaring	RT-PCR Swab Konjungtiva (Persentase)
					konjungtivitis folikuler, injeksi konjungtiva, infiltrat subepitel difus pada seluruh kornea dengan kerusakan epitel di atasnya.				
Daruich A, <i>et al.</i> ²²	Case Report	Ocular Manifestation as First Sign of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interest of Telemedicine During The Pandemic Context	Argentina	Seorang pria 27 tahun dengan positif COVID-19	Sensasi benda asing, edema palpebra, dan hiperemis konjungtiva unilateral	Topikal antibiotik dan kortikosteroid.	3 jam setelah keluhan mata, pasien mengalami nyeri kepala hebat dan demam 39° Celcius. 12 jam kemudian mengeluh batuk dan dispnea berat yang mengganggu kemampuan bicara.	Dilakukan dan menunjukkan hasil positif (+).	Tidak dilakukan.
Guan WJ, <i>et al.</i> ²³	Case Series	Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China	Cina	1099 pasien dengan positif COVID-19 yang tersebar di 522 Rumah Sakit pada 30 Provinsi	9 pasien menunjukkan gejala kemosis konjungtiva 9/1099 (0,8%).	Tidak dilaporkan.	Terdapat manifestasi lain seperti demam kongesti nasal, nyeri kepala, batuk, nyeri tenggorokan, pembesaran tonsil, hemoptisis, sputum, fatigue, sesak, mual muntah, diare, myalgia, artralgia, rash, pembesaran KGB, dan perburukan seperti pneumonia, sindrom	Dilakukan dan semua menunjukkan hasil positif (+).	Tidak dilaporkan.

Penulis	Jenis Studi	Judul	Lokasi	Populasi/Pasien	Manifestasi Okular (Persentase)	Terapi Okular	Hubungan dengan Manifestasi Sistemik	RT-PCR Swab Nasofaring	RT-PCR Swab Konjungtiva (Persentase)
							pernafasan akut, gagal ginjal, rhabdomyolisis, maupun DIC. Namun hubungannya dengan manifestasi okular tidak dijelaskan.		
Wu P, et al. ²⁴	Case Series	Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China	Cina	38 pasien dengan positif COVID-19	12 pasien menunjukkan gejala okular seperti hiperemi konjungtiva, kemosis, epifora, dan sekret. 12/38 (31%).	Tidak dilaporkan.	Berdasarkan pedoman PC-NCP: manifestasi okular ditemukan pada 4 kasus pasien dengan derajat sedang (demam dan / atau gangguan pernapasan), 2 kasus dengan derajat berat (terdapat gejala dan konfirmasi gambaran CT-Scan) , dan 6 kasus kritis (dispnea berat dengan RR ≥ 30x/menit, SpO2 ≤ 93%, dan PaO2/FiO2 ≤ 300, gagal napas / syok / disfungsi organ multipel. Pada pasien ini, 1 pasien mengalami epifora sebagai gejala pertama COVID-19.	Dilakukan dan semua menunjukkan hasil positif (+).	2 dari 12 pasien menunjukkan hasil positif (+). 2/12 (16,7%).

Penulis	Jenis Studi	Judul	Lokasi	Populasi/Pasien	Manifestasi Okular (Persentase)	Terapi Okular	Hubungan dengan Manifestasi Sistemik	RT-PCR Swab Nasofaring	RT-PCR Swab Konjungtiva (Persentase)
Xia J, et al. ¹⁵	Case Series	Evaluation of Coronavirus in Tears and Conjunctival Secretions of Patients with SARS-Cov-2 Infection	Cina	30 pasien dengan positif COVID-19	1 pasien menunjukkan gejala konjungtivitis virus dengan kongesti konjungtiva dan sekret cair. 1/30 (3,3%).	Tidak dilaporkan.	Pasien tidak mengeluhkan demam maupun gangguan pernafasan berat.	Dilakukan 2x dengan jeda pemeriksaan 2 hari dan keduanya menunjukkan hasil positif (+).	Dilakukan 2x dengan jeda pemeriksaan 2 hari dan keduanya menunjukkan hasil positif (+). 100%.
Hong N, et al. ²⁵	Cohort	Evaluation of Ocular Symptoms and Tropism of SARS-Cov-2 in Patients Confirmed with COVID-19	Cina	56 pasien dengan positif COVID-19	15 pasien menunjukkan gejala pada mata seperti nyeri, sekret, dry eye, gatal, sensasi benda asing, floaters, dan hiperemis. 15/56 (27%).	Tidak dilaporkan.	6 pasien diantaranya menunjukkan manifestasi okular sebagai gejala prodromal, 8 pasien bersamaan dengan manifestasi sistemik, dan 1 pasien mengeluh adanya floaters setelah selesai masa perawatan.	Dilakukan dan semua menunjukkan hasil positif (+).	1 dari 15 pasien menunjukkan hasil positif (+). 1/15 (6,7%).
Zhang X, et al. ²⁶	Cross Sectional	The Infection Evidence of SARS-COV-2 in Ocular Surface: A Single-Center Cross-Sectional Study	Cina	72 pasien dengan positif COVID-19	2 pasien menunjukkan gejala konjungtivitis seperti konjungtiva hiperemis, kongesti konjungtiva, dan sekret cair. 2/72 (2,8%).	Tetes mata gancyclovir.	Kedua pasien menunjukkan manifestasi okular sebelum adanya manifestasi sistemik seperti demam, batuk dan pneumonia.	Dilakukan dan semua menunjukkan hasil positif (+).	1 dari 2 pasien menunjukkan hasil positif (+). 1/2 (50%).
Chen L, et al. ²⁷	Cross Sectional	Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of 534 Cases of COVID-19 in China:	Cina	534 pasien	25 pasien mengalami kongesti konjungtiva, sekret, oftalmalgia, sensasi benda asing, fotofobia,	Tetes mata ofloxacin, tobramicin, gancyclovir, dan air mata buatan.	Kongesti konjungtiva dilaporkan sebagai manifestasi awal pada beberapa kasus, dan bersamaan	Dilakukan dan 342 pasien menunjukkan hasil positif (+), 29 pasien probable.	Tidak dilaporkan.

Penulis	Jenis Studi	Judul	Lokasi	Populasi/Pasien	Manifestasi Okular (Persentase)	Terapi Okular	Hubungan dengan Manifestasi Sistemik	RT-PCR Swab Nasofaring	RT-PCR Swab Konjungtiva (Persentase)
		A Cross-Sectional Study			pandangan kabur, <i>dry eye</i> , berair, dan gatal. 25/534 (4,7%).		dengan manifestasi sistemik pada kasus yang lain. Manifestasi sistemik antara lain, demam, batuk, nyeri tenggorokan, nafsu makan turun, sekret dan kongesti nasal, dyspneu, myalgia, atralgia, nyeri perut, dan diare.		
Güemes-villahoz, <i>et al.</i> ²⁸	<i>Cross Sectional</i>	Detecting SARS-CoV-2 RNA in Conjunctival Secretions: Is It A Valuable Diagnostic Method of COVID-19?	Spanyol	36 pasien dengan positif COVID-19	18 pasien menunjukkan gejala konjungtivitis. Dari 18 orang tersebut dilaporkan 3 pasien mengalami gejala penyerta perdarahan subkonjungtiva, 2 pasien memiliki pterygium, 1 pasien memiliki mata merah terkait dengan obat tetes mata anti-glaukoma, 1 pasien memiliki hordeolum dan 1 pasien memiliki pinguekulitis yang sudah terjadi sebelum	Tidak dilaporkan.	Manifestasi sistemik yang dijelaskan hanya pneumonia akut. Pada pasien dengan swab konjungtiva positif dan mengalami konjungtivitis tidak didapatkan keluhan pneumonia.	Dilakukan dan semua menunjukkan hasil positif (+).	Dilakukan kepada 18 pasien dengan manifestasi konjungtivitis didapatkan 1 positif swab konjungtiva (5,6%), dan pada 18 pasien non konjungtivitis juga didapatkan 1 positif swab konjungtiva (5,6%).

Penulis	Jenis Studi	Judul	Lokasi	Populasi/Pasien	Manifestasi Okular (Persentase)	Terapi Okular	Hubungan dengan Manifestasi Sistemik	RT-PCR Swab Nasofaring	RT-PCR Swab Konjungtiva (Persentase)
					pasien didiagnosis COVID-19. 18/36 (50%).				
Kumar K, <i>et al.</i> ²⁹	Case Series	Presence of Viral RNA of SARS-Cov-2 in Conjunctival Swab Specimens of COVID-19 Patients	India	45 pasien dengan positif COVID-19	Tidak satupun diantaranya menunjukkan manifestasi okular. 0%.	Tidak dilaporkan.	Manifestasi sistemik yang dijelaskan antara lain demam, batuk, nyeri telan, dan sesak. 14 pasien diantaranya asimtomatik.	Dilakukan dan menunjukkan hasil positif (+).	Dilakukan dan 1 pasien asimptomatik menunjukkan hasil positif (+).

RT-PCR – Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction ; PCNCP – Prevention and Control of The Novel Coronavirus Pneumonia; ICU – Intensive Care Unit; SARS-Cov-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; COVID-19 – Coronavirus Disease 2019; KGB – Kelenjar Getah Bening ; RNA – Ribo Nucleic Acid.



Gambar 3. Konjungtivitis hemoragik dengan pseudomembran terkait dengan SARS-Cov-2 (pemeriksaan okular di tempat tidur karena pasien terpasang ventilator). Mata kanan (A) dan mata kiri (B). (Navel V, *et al.*²⁰)

negatif.^{20,21,24-26,28} Beberapa pasien dengan gejala konjungtivitis saat diswab konjungtiva juga ada yang menunjukkan hasil positif.^{15,24-26,28} Yang cukup mengejutkan bahwa ada pasien COVID-19 yang tidak mengeluhkan gejala okular menunjukkan hasil positif ketika dilakukan pemeriksaan swab konjungtiva.²⁸ Bahkan satu pasien COVID-19 asimtomatik yang tidak memperlihatkan baik manifestasi sistemik maupun okular ketika diswab konjungtiva hasilnya positif.²⁹

Terapi konjungtivitis beberapa kasus terkonfirmasi COVID-19 ada yang dilaporkan dan ada yang tidak. Laporan kasus Scalinci, *et al.* pada konjungtivitis akibat COVID-19 diberikan tetes mata

moxifloxacin 4x/hari selama lebih dari 5 hari.¹⁹ Pada kasus yang dilaporkan Navel, *et al.*, saat pasien menunjukkan gejala konjungtivitis ringan perawatannya adalah dengan menjaga kebersihan kelopak mata, irigasi dengan garam fisiologis dan air mata buatan. Setelah beberapa hari ternyata gejala mengalami perburukan berupa konjungtivitis hemoragik dengan pseudomembran, sehingga dokter memberi tetes mata azitromisin 2x/hari selama 3 hari, deksametason dosis rendah dan debridemen pseudomembran setiap hari.²⁰ Terapi valacyclovir 500 mg PO TID dan moxifloxacin 1 tetes QID telah dilaporkan diberikan pada pasien keratokonjungtivitis herpetik terkait COVID-19 yang



Gambar 4. Foto eksternal mata kanan setelah ditetes fluoresin dan diambil di bawah cahaya biru kobalt yang menunjukkan perubahan epitel (diperiksa oleh dokter keluarga pada hari ke 2 sebelum pasien ke klinik mata pada hari ke 3). (Cheema M, *et al.*²¹)



Gambar 5. Foto mata kanan diambil oleh pasien sebelum kunjungan kedua ke klinik mata (hari ke 5) yang menunjukkan adanya injeksi konjungtiva dan sekret cair. (Cheema M, *et al.*²²)

khas dengan infiltrat berbentuk pseudodendritik maupun saat terjadinya infiltrat yang lebih luas dengan limfadenopati preaurikula pada keratokonjungtivitis epidemika.²¹ Kombinasi topikal antibiotik dan kortikosteroid pada pasien konjungtivitis COVID-19 juga pernah dilaporkan.²² Tetes mata ofloxacin, tobramicin, gancyclovir, dan air mata buatan tercatat sebagai terapi konjungtivitis tunggal maupun konjungtivitis yang disertai dengan *dry eye*.^{26,27}

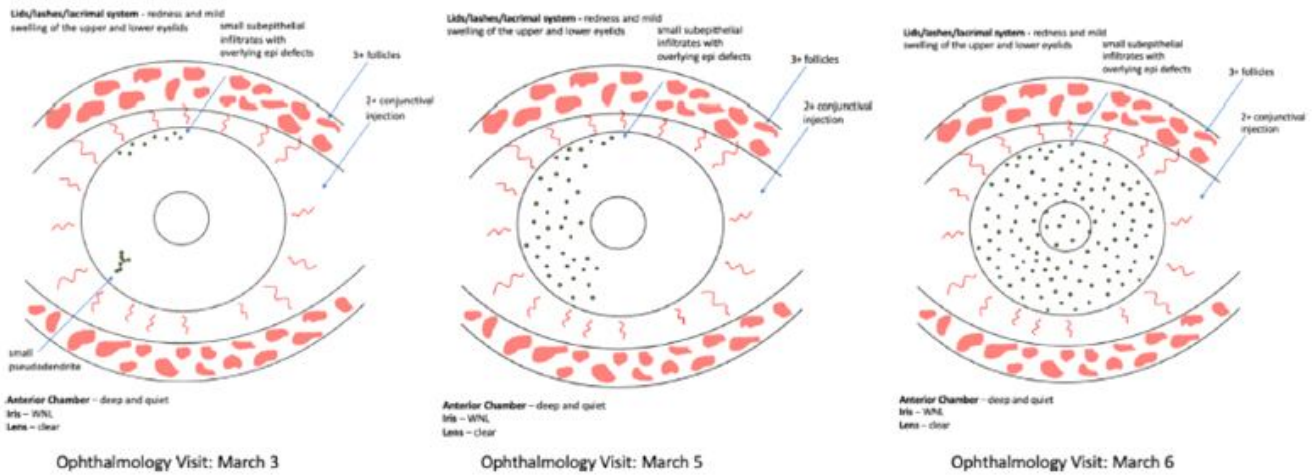
DISKUSI

Kami menemukan bahwa jumlah penelitian mengenai manifestasi okular pada pasien COVID-19 hingga saat ini terbatas, kelangkaan kasus COVID-19 dengan keterlibatan mata menimbulkan tantangan tersendiri dalam melaksanakan penelitian. Seiring dengan pandemi yang semakin berkembang, dibutuhkan data lebih lanjut untuk mendukung pemahaman tentang

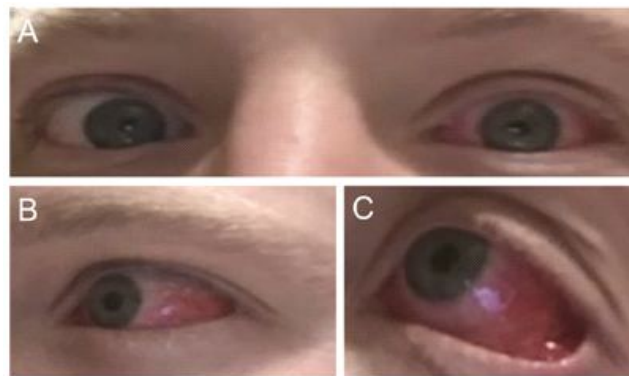
COVID-19, manifestasinya pada mata, pemeriksaan dan terapi yang dibutuhkan.

Manifestasi klinis mata pada pasien dengan COVID-19

Berbagai manifestasi mata non-spesifik telah dilaporkan pada pasien dengan COVID-19. Untuk saat ini, karakteristik persentase belum dapat ditentukan dengan jelas. Persentase ini bervariasi, dari 0,8% hingga 50% kasus. Manifestasi okular yang paling umum adalah hiperemis konjungtiva dan adanya sekret. Manifestasi lain yang dilaporkan pada *review* ini antara lain seperti konjungtivitis virus dengan folikel yang khas, *dry eye*, konjungtivitis hemoragik dengan pseudomembran, keratokonjungtivitis herpetik, keratokonjungtivitis epidemika, penurunan visus, bahkan *floaters* setelah masa perawatan. Kemungkinan transmisinya terutama didasarkan pada beberapa hipotesis mekanisme transmisi SARS-CoV2 pada konjungtiva. Pertama, virus



Gambar 6. Representasi Skematis pada Pemeriksaan *Slit Lamp*; Terdapat Peningkatan Lesi Kornea Seiring Berjalannya Waktu. (Cheema M, *et al.*²¹)



Gambar 7. Foto konjungtivitis mata kiri sebagai manifestasi pertama pada COVID-19. **A.** Edema kelopak mata kiri. **B.** Hiperemia konjungtiva temporal moderat pada mata kiri. **C.** Hiperemia konjungtiva bulbar inferior pada mata kiri. (Daruich A, *et al.*²²)

SARS-CoV2 akan berikatan dengan reseptor ACE2, dimana reseptor tersebut dilaporkan telah ditemukan pada konjungtiva dan epitel kornea.^{30,31} Kedua, duktus nasolacrimal dapat berfungsi sebagai jalur dari konjungtiva ke saluran pernapasan atas tempat virus dapat menginfeksi inangnya.³² Namun, beberapa ahli percaya bahwa hal tersebut belum menjadi bukti yang cukup untuk mengkonfirmasi transmisi dari konjungtiva dengan mengeluarkan argumen yang bertentangan antara lain: keberadaan reseptor ACE2 pada konjungtiva sangat rendah dibandingkan pada paru-paru dan jaringan ginjal;^{32,33-35} kemampuan mengikat protein ACE2 pada sel epitel konjungtiva terhadap protein virus jauh lebih rendah dibandingkan pada jaringan paru-paru;^{33,36} dan agen antimikroba laktoferin dan sekretori IgA yang terkandung dalam air mata dapat mengeliminasi virus serta pembilasan air mata pada permukaan mata juga dapat mengalirkan virus ke dalam rongga hidung melalui duktus nasolakrimal.^{32,33,37} Disisi

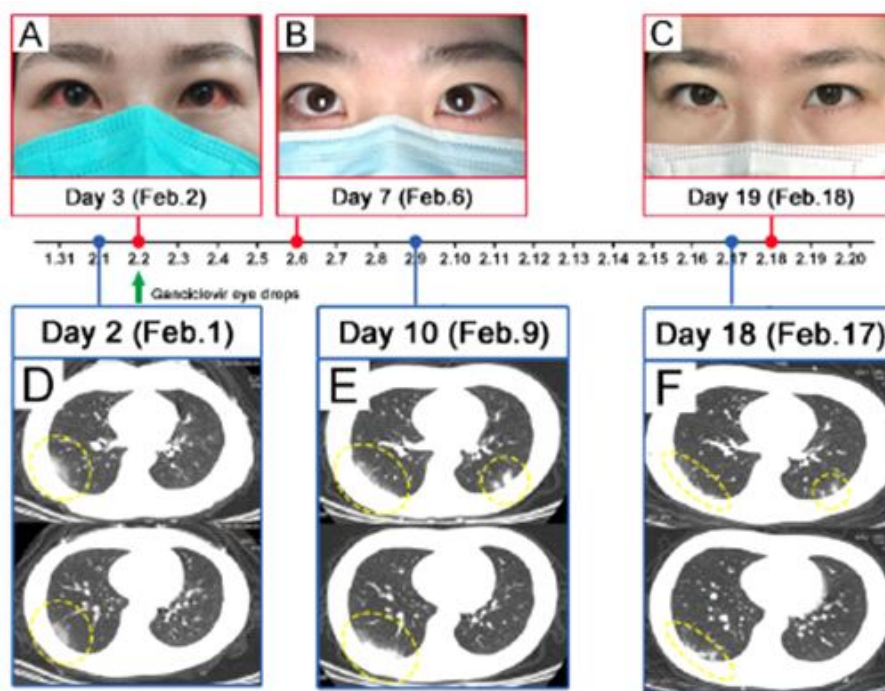
lain, Lange, *et al.* melaporkan bahwa ACE2 tidak ditranskripsi dalam jaringan konjungtiva, hal tersebut menunjukkan replikasi SARS-CoV-2 kemungkinan rendah terjadi pada konjungtiva.³⁸ Meskipun masih banyak terdapat hipotesis dalam mekanisme transmisi virus di konjungtiva, penulis setuju dengan rekomendasi WHO bahwa tenaga medis harus menggunakan APD yang mencakup perlindungan pada mata seperti *goggle* atau *faceshield*, dan mengurangi menyentuh membran mukosa seperti mata, hidung, dan mulut saat menjalankan tugasnya.^{39,40}

Hubungan antara manifestasi okular dengan sistemik pada pasien dengan COVID-19

Berbagai studi menunjukkan bahwa manifestasi okular pada pasien COVID-19 dapat muncul sebagai manifestasi tunggal tanpa gejala sistemik, gejala awal atau prodromal sebelum gejala sistemik, bersamaan



Gambar 8. Foto kedua mata salah satu pasien yang menunjukkan kongesti konjungtiva yang lebih signifikan pada mata kiri dibandingkan dengan mata kanan. (Hong N, *et al.*²⁵)



Gambar 9. Gambaran klinis dan CT Scan dada pasien positif COVID-19: (A) kongesti konjungtiva binokular yang merupakan tanda klasik untuk konjungtivitis virus; (B, C) konjungtivitis mereda sepenuhnya dan tidak kambuh 4 hari setelah onset; (D-F) perubahan dinamis *peripheral ground glass opacities* pada kedua lapang paru (panah kuning) yang mengarah ke pneumonia yang disebabkan oleh Infeksi SARS-CoV-2. Lesi paru semakin buruk pada hari ke 10, dan lesi pada dasarnya ter-reabsorpsi pada hari ke 18. (Zhang X, *et al.*²⁶)

dengan gejala sistemik, muncul disaat terjadi sindrom pernafasan akut derajat sedang sampai berat, bahkan dapat menjadi gejala sisa setelah selesai perawatan berupa floaters.^{15,19-28} Hal tersebut mungkin berkaitan dengan mekanisme masuknya virus kedalam tubuh pasien dan jumlah *viral load* yang menginfeksi. Dalam penelitian eksperimental yang dilakukan pada kera *rhesus macaque* menyoroti pentingnya rute okulokonjungtiva pada penyebaran infeksi SARS-CoV-2.

Dalam penelitian ini, 5 kera diinokulasi dengan 1×10^6 TCID50 dari SARS-CoV-2 melalui konjungtiva (CJ), intratrakea (IT), dan intragastrik (IG). Dalam kelompok yang diintervensi via IT organ yang paling terpengaruh adalah paru-paru dan *viral load* yang ditemukan relatif tinggi. Pada kera yang diinokulasi secara CJ didapatkan manifestasi pneumonia interstitial ringan dan *viral load* terdeteksi dalam swab konjungtiva pada 1 hari pasca inokulasi. Hanya pada inokulasi melalui IT, *viral load*

dapat ditemukan di dubur pada 1–7 hari paska inokulasi dan kera tersebut menunjukkan penurunan berat badan. Sedangkan *viral load* tidak terdeteksi sama sekali setelah inokulasi melalui IG. Pada inokulasi CJ, ditemukan *viral load* yang lebih tinggi dalam sistem nasolakrimal sedangkan lesi paru relatif ringan dan terlokalisir bila dibandingkan dengan inokulasi melalui IT.⁴¹ Hal tersebut menunjukkan kemungkinan terjadinya infeksi pada mata pasien dengan COVID-19. Karena itu para tenaga kesehatan perlu melindungi mata saat kontak dengan pasien.

Relevansi antara pemeriksaan RT-PCR swab konjungtiva dengan manifestasi okular pada pasien dengan COVID-19

Pada pasien terkonfirmasi COVID-19 melalui swab nasofaring, persentase pasien yang juga terkonfirmasi positif pada swab konjungtiva belum dapat ditentukan dengan jelas. Persentase ini bervariasi, dari 0% hingga 100% kasus. Pada pasien COVID-19 yang mengeluhkan gejala pada mata, hasil swab konjungtivanya dapat menunjukkan hasil positif maupun negatif.^{15,20,21,24–26,28}

Pada studi *cross sectional* Güemes-villahoz, *et al.*, dilaporkan 1 dari 18 pasien COVID-19 dengan manifestasi sistemik tanpa konjungtivitis pun dapat menunjukkan hasil yang positif saat pemeriksaan swab konjungtiva (5,6%).²⁸ Sedangkan studi *case series* dari Kumar K, *et al.*, mengungkapkan bahwa walaupun pasien COVID-19 tidak menunjukkan gejala sistemik dan okular (asimtomatik), pada pemeriksaan swab konjungtiva dapat menunjukkan hasil yang positif.²⁹ Untuk menjelaskan keberadaan coronavirus pada sekresi konjungtiva dan air mata, hipotesis yang sesuai antara lain akibat inokulasi langsung SARS-CoV dari *droplet* yang terinfeksi, migrasi virus melalui duktus nasolakrimal atau infeksi hematogen pada kelenjar lakrimal.⁹ Pada dasarnya sensitivitas uji RT-PCR saat ini untuk SARS-CoV-2 dilaporkan belum maksimal, umumnya berkisar antara 50–60%. Sehingga masih ada kemungkinan ditemukannya hasil *false* positif dan *false* negatif pada pemeriksaan RT-PCR. Meskipun begitu, swab nasofaring saat ini ditetapkan sebagai baku emas untuk konfirmasi laboratorium pasien COVID-19. Sedikitnya virus yang terdeteksi pada swab konjungtiva juga dapat disebabkan karena keberadaan virus dan materi genetiknya pada sekresi konjungtiva dan air mata didapatkan dalam jangka waktu yang singkat pada fase awal infeksi dan pengumpulan sampel tidak dilakukan pada waktu yang tepat atau mungkin juga pada mata pasien yang bersangkutan SARS-CoV-2 sebenarnya tidak ada sama sekali. *Window period* persebaran virus mungkin terlewatkan.⁴² RT-PCR yang digunakan dalam studi yang disertakan mungkin tidak cukup sensitif untuk mendeteksi SARS-CoV2 bila *viral load*-nya dalam jumlah sedikit. Menurut Xia, *et al.*, jumlah air mata yang

terkumpul dan sekresi konjungtiva yang sedikit mungkin tidak cukup untuk mendeteksi SARS-CoV2 melalui pemeriksaan RT-PCR sehingga hasilnya negatif.¹⁵ Selain itu, ada kemungkinan bahwa hasil positif atau negatif palsu yang ditemukan dapat disebabkan oleh kerusakan bahan genetik dan kontaminasi sampel.⁴³ Dalam literatur yang diulas juga tidak menyebutkan waktu pengumpulan sampel yang tepat. Pemeriksaan serial atau *follow up* sampel juga tidak dilakukan, seringnya hanya satu kali pemeriksaan sampel. Dari laporan yang diulas diatas, hanya Xia J, *et al.* dan Navel V, *et al.* yang memeriksa RT-PCR swab konjungtiva sebanyak 2x dengan jeda waktu pengambilan sampel masing-masing 3 dan 2 hari dan keduanya menunjukkan hasil yang positif.^{15,20} Pengambilan sampel oleh tenaga yang terlatih termasuk *ophthalmologist / optometrist* sangat berperan penting dan membutuhkan keahlian khusus. PCR pada Swab konjungtiva diharapkan dapat dilakukan sedini mungkin jika kita menemukan gejala okular pada pasien yang dicurigai COVID-19. Loon, *et al.*, merekomendasikan penggunaan kertas saring Shirmer atau pipet kapiler mikro pada fornix palpebra inferior untuk mendapatkan kuantitas dan kualitas sampel yang baik yang juga direkomendasikan oleh studi lainnya.^{15,44}

Terapi konjungtivitis yang diberikan pada pasien COVID-19

Tidak semua studi kasus diatas menjelaskan tentang terapi pada pasien COVID-19 yang menunjukkan gejala pada mata. Pada umumnya konjungtivitis yang berkaitan dengan COVID-19 tersebut diterapi dengan topikal antiviral, antibiotik, kortikosteroid, dan terapi tambahan seperti air mata buatan.^{19–22,26,27} Bahkan ada salah satu kasus yang mengkombinasikan dengan antiviral sistemik (per oral).²¹ Hal tersebut tergantung manifestasi dan tingkat keparahannya. Jenis antiviral topikal yang diberikan pada artikel yang diulas adalah tetes mata gancyclovir, sedangkan antibiotik topikal yang diberikan antara lain tetes mata moxifloxacin, azitromisin, ofloxacin, dan tobramicin.^{19–22,26,27} Untuk kortikosteroid topikal yang digunakan adalah deksametason dosis rendah.²⁰ Antiviral sistemik yang diberikan adalah valacyclovir per oral.²¹ Terapi yang tepat untuk diberikan kepada pasien COVID-19 dengan konjungtivitis belum ada data penelitian lebih lanjut. Meskipun acyclovir, valacyclovir, cidofovir, dan famciclovir dilaporkan dapat digunakan sebagai agen antivirus pada konjungtivitis viral, namun kemanjuran agen tersebut dalam konjungtivitis pada pasien COVID-19 belum diketahui.⁴⁵ Tetes mata povidone iodine 1% juga sudah pernah dilaporkan memiliki manfaat dalam menyembuhkan konjungtivitis adenoviral dan terapi yang sama telah menunjukkan aktivitas anti-SARS-CoV yang sangat baik secara *in vitro*, namun terapi tersebut

belum diterapkan terhadap infeksi SARS-CoV2.^{46,47}

SIMPULAN

Studi ilmiah mengenai manifestasi COVID-19 pada mata sampai saat ini terbatas, meskipun begitu hal tersebut dapat dimaklumi mengingat kelangkaan kasus dan situasi pandemi yang sedang terjadi. Manifestasi mata pada COVID-19 bisa menyerupai konjungtivitis viral pada umumnya, maupun manifestasi lain yang lebih jarang. Hubungannya dengan manifestasi sistemik juga beragam. Manifestasi okular dapat menjadi gejala prodromal, bersamaan dengan gejala sistemik, maupun terjadi saat pasien mengalami sindrom pernafasan akut sedang sampai berat, bahkan ada salah satu pasien yang merasakan floaters setelah selesai masa perawatan. Tidak terdapatnya gejala pada mata tidak berarti virus tidak ada dalam air mata atau konjungtiva, begitu pula sebaliknya, adanya gejala pada mata tidak berarti bahwa virus juga ada dalam dalam air mata atau konjungtiva. Banyak faktor yang mendasari hal tersebut seperti konsentrasi *viral load* yang sedikit, pemilihan waktu pengambilan sampel, dan metode deteksi yang tidak efektif. Di sisi lain, potensi transmisi melalui konjungtiva dan terapi yang tepat pada konjungtivitis terkait COVID-19 masih perlu penelitian lebih lanjut. Walaupun begitu, kami menekankan pentingnya perlindungan mata, yang kadang-kadang terabaikan. Petugas kesehatan disarankan untuk mengambil tindakan pencegahan yang memadai terlepas dari ada atau tidaknya manifestasi okular.

DAFTAR PUSTAKA

- WHO. Q&A on coronaviruses (COVID-19). <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/q-a-coronaviruses> (dikutip pada tanggal 4 Juli 2020).
- WHO. WHO statement regarding cluster of pneumonia cases in Wuhan, China. Jan 9, 2020. <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china> (dikutip pada tanggal 4 Juli 2020).
- Li JO, Lam DSC, Chen Y, Ting DSW. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol*. 2020; 104(3): 297-8. <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-315994>
- WHO. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (dikutip pada tanggal 4 Juli 2020).
- WHO Emergency Committee. Statement on the second meeting of the international health regulations (2005) emergency committee regarding the outbreak of novel coronavirus (COVID-19). [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)) (dikutip pada tanggal 4 Juli 2020).
- WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. https://covid19.who.int/?gclid=Cj0KCQjw0YD4BRD2ARIsA H w m K V m P o u j g O K n e n D H - H R t S y G 8 z U z r g r 1 3 8 U W L 0 V 8 n i Z E m E U d D _ c w Q j 1 f w a A p P a E A L w _ w c B (dikutip pada tanggal 12 Juli 2020).
- WHO. Timeline of WHO's response to COVID-19 <https://www.who.int/news-room/detail/29-06-2020-covid-timeline> (dikutip pada tanggal 5 Juli 2020)
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020; 28(3):391-5. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1738501>
- Li JO, Lam DSC, Chen Y, Ting DSW. Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(3):297-8. <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-315994>
- Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al*. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382:72733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017
- CDC, WHO Important coronavirus updates for ophthalmologists <https://www.aao.org/headline/alert-important-coronavirus-context> (dikutip pada tanggal 4 Juli 2020).
- Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3):105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924
- Van der Hoek L, Pyrc K, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, *et al*. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004;10(4):368-73. DOI: 10.1038/nm1024
- Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 Infection. *J Med Virol*. 2020;92(6):589-94. doi:10.1002/jmv.25725
- 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):5758. doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
- Report of the WHO-China joint mission on Coronavirus Disease 2019 vol. 2019. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (dikutip pada tanggal 4 Juli 2020)
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA, PRISMA-P Group. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015 Jan 1;4:1.
- Scalinci SZ, Battagliola ET. Case report conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19. *IDCases*. 2020;1-2. doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00774
- Navel V, Chiambaretta F, Dutheil F. Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2. *American J Ophthalmol*. 2020;19: 100735. doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100735
- Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, Ting A, Hodges J, McFarlane A, *et al*. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of The Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Canadian Ophthalmol Society*. 2020;S0008-4182(20)30305-7. doi.org/10.1016/j.jcjo.2020.03.003

22. Daruich A, Martinc D, Bremond-Gignac D. Ocular manifestation as first sign of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): interest of telemedicine during the pandemic context. *J Français d'Ophtalmol.* 2020;43(5):38991. doi.org/10.1016/j.jfo.2020.04.002
23. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, *et al.* Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; Feb 28; 382:1708-20. doi:10.1056/nejmoa2002032
24. 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. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
25. Hong N, Yu W, Xia J, Shen Y, Yap M, Han W. Evaluation of ocular symptoms and tropism of SARS-Cov-2 in patients confirmed with COVID-19. *Acta Ophthalmol.* 2020;10.1111/aos.14445. doi:10.1111/aos.14445
26. Zhang X, Chen X, Chen L, Deng C, Zou X, Liu W, *et al.* The infection evidence of SARS-COV-2 in ocular surface: A single-center cross-sectional study. *MedRxiv preprint.* 2020. doi.org/10.1101/2020.02.26.20027938
27. Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, *et al.* Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study. *MedRxiv preprint.* 2020. doi.org/10.1101/2020.03.12.20034678
28. Güemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, Vilela AA, Arriola-Villalobos P, Luna CMR, Sardiña RC, *et al.* Detecting SARS-CoV-2 RNA in conjunctival secretions: is it a valuable diagnostic method of COVID-19? *JMV.* 2020;1-6. DOI: 10.1002/jmv.26219
29. Kumar K, Prakash AA, Gangasagara SB, Rathod S, Ravi K, Rangaiah A, *et al.* Presence of viral RNA of SARS-Cov-2 in conjunctival swab specimens of COVID-19 patients. *Indian J Ophthalmol.* 2020; 68(6):1015-17. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1287_20
30. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesele D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281-92. doi:10.1016/j.cell.2020.02.058
31. Yin X, Zhang J. Advance in research of beta coronavirus receptors on ocular surface. *Chin J Exp Ophthalmol.* 2020;38:254-6. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200223-00098
32. Liu Z, Sun CB. Conjunctiva is not a preferred gateway of entry for SARS-Cov-2 to infect respiratory tract. *J Med Virol.* 2020;1-3. doi:10.1002/jmv.25859
33. Sun CB, Wang YY, Liu GH, Liu Z. Role of the eye in transmitting human coronavirus: what we know and what we do not know. *Front Public Health.* 2020;8:155. https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00155
34. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-37. https://doi.org/10.1002/path.1570
35. Liu L, Sun Y, Pan X, Shen W, Liu ZY, Liu YP. Expression of SARS coronavirus s protein functional Receptor-Angiotensin-Converting Enzyme 2 in human cornea and conjunctiva. *Chin Ophthal Res.* 2004; 22(6):561-4.
36. Sun Y, Liu L, Pan X, Jing M. Mechanism of the action between the SARS-Cov S240 protein and The ACE2 receptor in eyes. *Int J Ophthalmol.* 2006;6(4):783-6.
37. Lang J, Yang N, Deng J, *et al.* Inhibition of SARS pseudovirus cell entry by lactoferrin binding to heparan sulfate proteoglycans. *PLoS One.* 2011;6(8):e23710. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023710
38. Lange C, Wolf J, Auw-Haedrich C, Schlecht A, Boneva S, Lapp T, *et al.* Expression of the COVID-19 receptor ACE2 in the human conjunctiva. *J Med Virol.* 2020;1-6. doi: 10.1002/jmv.25981
39. Li JO, Lam DSC, Chen Y, Ting DSW. Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol.* 2020; 104(3): 297-8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-315994
40. Yu AY, Tu R, Shao X, Zhou K, Huang J. A comprehensive chinese experience against SARS-Cov-2 in ophthalmology. *Eye Vis (Lond).* 2020;7:19. doi: 10.1186/s40662-020-00187-2
41. Wei D, Bao L, Xiang Z, Qu Y, Song Z, Gong S. Rhesus macaques can be effectively infected with SARS-CoV-2 via ocular conjunctival route. *BioRxiv.* 2020. https://doi.org/10.1101/2020.03.13.990036
42. Chan WM, Yuen KSC, Fan DSP, Lam DSC, Chan PKS, Sung JY. Tears and conjunctival scrapings for coronavirus in patients with SARS. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 9689. doi: 10.1136/bjo.2003.039461
43. Lin C, Ye R, Xia YL. A meta-analysis to evaluate the effectiveness of real time PCR for diagnosing novel coronavirus infections. *Genet Mol Res.* 2015; 14(4): 15634-41. https://doi.org/10.4238/2015
44. Loon S-C, Teoh SCB, Oon LLE, *et al.* The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 8613. doi: 10.1136/bjo.2003.035931
45. Skevaki CL, Galani IE, Pararas MV, Giannopoulou KP, Tsakris A. Treatment of viral conjunctivitis with antiviral drugs. *Drugs* 2011; 71: 33147. doi: 10.2165/11585330-000000000-00000
46. Kovalyuk N, Kaiserman I, Mimouni M, *et al.* Treatment of adenoviral keratoconjunctivitis with a combination of povidone-iodine 1.0% and dexamethasone 0.1% drops: A clinical prospective controlled randomized study. *Acta Ophthalmol* 2017; 95: e68692. doi: 10.1111/aos.13416
47. Eggers M, Koburger-Janssen T, Eickmann M, Zorn J. In vitro bactericidal and virucidal efficacy of povidone-iodine gargle/mouthwash against respiratory and oral tract pathogens. *Infect Dis Ther.* 2018;7(2):249-259. https://doi.org/10.1007/s40121-018-0200-7