

Konjungtivitis dan COVID-19

Rifqi Fadhil Maulana¹, Nanda Cynthia Huzna², Rani Himayani³

^{1,2}Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

³Bagian Ilmu Kedokteran Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Pandemi penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) dimulai sebagai wabah di Wuhan dan menyebar ke seluruh dunia. Hingga saat ini, jalur penularan COVID-19 yang tepat masih belum jelas. Saluran pernapasan mungkin bukan satu-satunya jalur penularan infeksi virus ini. Beberapa penelitian berhipotesis bahwa droplet COVID-19, atau tangan yang terinfeksi, juga dapat mencemari konjungtiva yang dapat menjadi tempat awal penyebaran infeksi. Konjungtivitis, adalah penyakit yang sering terjadi dan etiologinya bisa berupa bakteri atau virus, sebelumnya telah dijelaskan terkait dengan infeksi virus corona pada beberapa penelitian. Laporan lebih lanjut menunjukkan bahwa ketika tidak ada pelindung mata yang dipakai, virus juga dapat ditularkan melalui kontak aerosol dengan konjungtiva dan menyebabkan infeksi. Namun, kemungkinan penularan SARS-CoV-2 melalui konjungtiva masih kontroversial. Terlepas dari beberapa kontroversi tentang apakah konjungtiva berfungsi sebagai rute penting untuk infeksi SARS-CoV-2, ada bukti akurat bahwa konjungtiva memiliki peran sebagai titik masuk dan reservoir untuk virus. Juga, ada kemungkinan bahwa reseptor yang belum diketahui dalam konjungtiva mungkin terlibat dalam infeksi SARS-CoV-2. Tingkat replikasi virus dalam konjungtiva masih belum diketahui dan merupakan faktor lain yang dapat menggambarkan dampak mata dalam patogenesis. Studi menunjukkan bahwa RNA virus SARS-CoV-2 lebih mungkin ditemukan pada sekresi okular pasien COVID-19 yang memiliki gejala konjungtivitis, meskipun juga ditemukan pada pasien tanpa adanya gangguan mata dalam beberapa kasus. Tinjauan pustaka ini membahas hubungan SARS-CoV-2 dengan konjungtivitis.

Kata Kunci: Covid-19, konjungtivitis, mekanisme

Conjunctivitis and COVID-19

Abstract

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic started as an outbreak in Wuhan and has since spread worldwide. To date, the exact transmission route of COVID-19 is still unclear. The respiratory tract may not be the only route of transmission of this virus. Some studies have hypothesized that COVID-19 droplets, or contaminated hands, may also contaminate the conjunctiva and serve as an initial site of infection. Conjunctivitis, a common disease caused by either bacteria or viruses, has previously been described in association with coronavirus infections in some studies. Further reports suggest that when no eye protection is used, the virus can also be transmitted through aerosol contact with the conjunctiva and cause infection. However, the possibility of SARS-CoV-2 transmission through the conjunctiva is still controversial. Despite some controversy about whether the conjunctiva functions as an important route for SARS-CoV-2 infection, there is accurate evidence that the conjunctiva plays a role as an entry point and reservoir for the virus. Additionally, there is a possibility that unknown receptors in the conjunctiva may be involved in SARS-CoV-2 infection. The level of viral replication in the conjunctiva is still unknown and is another factor that can describe the impact of the eye in the pathogenesis. Studies have shown that SARS-CoV-2 viral RNA is more likely to be found in the ocular secretions of COVID-19 patients who have conjunctivitis symptoms, although it has also been found in patients without eye disorders in some cases. This literature review discusses the relationship between SARS-CoV-2 and conjunctivitis.

Keywords: Conjunctivitis, covid-19, mechanism

Korespondensi: Rifqi Fadhil Maulana; Perumahan Taman Suropati, Labuhan Ratu, Kedaton, Bandar Lampung; e-mail: Rifqifm29@gmail.com

Pendahuluan

Coronavirus adalah virus *enveloped* untai tunggal dengan genom RNA dalam keluarga Coronaviridae yang menginfeksi manusia dan mamalia lainnya¹. Wabah coronavirus dikategorikan dalam sindrom pernapasan akut (SARS)-CoV pada tahun 2003 dan sindrom pernapasan Timur Tengah-CoV pada tahun 2012, keduanya merupakan ancaman utama bagi kesehatan masyarakat. Pada akhir

Desember 2019, sebuah novel coronavirus, sindrom pernapasan akut parah coronavirus 2 (SARS-CoV-2) diidentifikasi setelah munculnya pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya di Wuhan, Hubei, Tiongkok yang disebut penyakit coronavirus 2019 (COVID-19). Penyebarannya yang cepat di seluruh dunia, menyebabkan organisasi kesehatan dunia (WHO), menyatakan COVID-19 sebagai pandemi pada 12 Maret 2020. Hingga 26 Maret

2020, 171 negara terkena pandemi COVID-19, dengan 467.866 pasien terinfeksi dan 20.845 kematian, mewakili tingkat kematian 4,5%². COVID-19 menunjukkan berbagai presentasi klinis; gejala yang paling umum adalah demam, batuk, kelelahan, produksi dahak, sakit kepala, dan sesak napas³. Beberapa gejala atipikal yang dilaporkan termasuk muntah, sakit perut, diare, anosmia, hiposmia, dan manifestasi okular⁴.

Konjungtivitis adalah manifestasi okular COVID-19 yang paling sering dilaporkan, dengan prevalensi berkisar antara 0,8% dan 32%⁵. Beberapa laporan kasus mengindikasikan bahwa konjungtivitis dapat menjadi tanda yang muncul atau satu-satunya tanda dari COVID-19, oleh karena itu, direkomendasikan bahwa dokter mata tetap waspada ketika pasien datang dengan konjungtivitis selama pandemi. Faktanya, beberapa penelitian menunjukkan bahwa sampel okular dari pasien dengan konjungtivitis dan COVID-19 yang sedang berlangsung tidak selalu memberikan hasil tes positif⁶. Kehadiran RNA virus pada permukaan mata dilaporkan antara 0 - 29% pada pasien yang didiagnosis dengan COVID-19 terlepas dari adanya konjungtivitis⁷. Studi menunjukkan bahwa RNA virus SARS-CoV-2 lebih mungkin ditemukan pada sekresi okular pasien COVID-19 yang memiliki gejala konjungtivitis, meskipun juga ditemukan pada pasien tanpa adanya gangguan mata dalam beberapa kasus⁸. Tinjauan pustaka ini membahas hubungan SARS-CoV-2 dengan konjungtivitis.

Isi

Studi awal dengan infeksi COVID-19 sistemik telah melaporkan keterlibatan okular, dimana konjungtivitis folikular merupakan manifestasi utama pada pasien yang terinfeksi⁹. Karakteristik konjungtivitis pada kasus ini mirip dengan bentuk serangan pada virus lainnya, yaitu epifora, hiperemia konjungtiva, chemosis konjungtiva dan kelopak mata, reaksi folikel tarsal, dan limfadenopati preauricular dan submandibular¹⁰. Tanda dan gejala okular yang paling umum adalah kemosis konjungtiva, kemerahan pada okular, nyeri okular, sekret, dan reaksi folikuler konjungtiva¹¹.

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Xia *et al* pada 30 pasien positif covid di Zhejiang, satu pasien tercatat memiliki keterlibatan konjungtiva dan swab konjungtiva yang diambil pada awal penyakit ini, menunjukkan hasil positif untuk SARS-COV-2 oleh RT-PCR¹². Wu P *et al* dari Guangzhou melaporkan conjunctival congestion pada 12 dari 38 pasien, dengan swab konjungtiva dari 2 pasien menunjukkan positif untuk SARS-COV-2 oleh RT-PCR. Studi ini menunjukkan keterlibatan konjungtiva pada pasien yang lebih sakit parah dengan COVID-19, tidak seperti penelitian sebelumnya¹³, yang menunjukkan keterlibatan pada pasien COVID-19 yang tidak parah. Sementara dua penelitian di atas meningkatkan kemungkinan penularan virus melalui air mata pasien, penelitian lain yang dilakukan pada sampel air mata 17 pasien di Singapura, tidak menunjukkan kepositifan rt-PCR pada pasien mengalami kemerahan konjungtiva¹⁴.

Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) telah ditetapkan sebagai salah satu tempat pengikatan protein dari SARS-CoV-2 untuk memasuki organisme, yang berfungsi sebagai faktor kunci untuk kerentanan pada tingkat sel¹⁵. Setelah lonjakan protein virus berikatan dengan ACE2, protease terkait permukaan yang disebut *transmembran serine protease 2* (TMPRSS2) memainkan peran penting dalam memfasilitasi masuknya sel SARS-CoV-2.¹⁶

Komponen permukaan sel ini hadir dalam sel epitel hidung dan sel sekretori bronkial. Selain itu, keberadaan ACE2 dan TMPRSS2 sebagian besar ditemukan pada permukaan epitel superfisial dari konjungtiva manusia, limbal, dan sel kornea¹⁷.

Kontinuitas anatomi mukosa nasolacrimal dengan mukosa nasofaring lebih lanjut mendukung peran mata dalam patogenesis COVID-19¹⁸. Dalam penelitian yang dilakukan Du *et al* lebih lanjut, manifestasi mata dapat terjadi sebelum timbulnya penyakit sistemik¹³. Scalinci dan Battagliola melaporkan bahwa konjungtivitis dapat hadir sebagai satu-satunya manifestasi COVID-19, yang menarik, isolasi RNA SARS-COV-2 juga telah ditunjukkan pada pasien dengan COVID-19 yang dikonfirmasi tanpa manifestasi okular, hal ini menimbulkan kekhawatiran untuk penyebaran

virus melalui paparan konjungtiva langsung, bahkan pada pasien tanpa konjungtivitis atau manifestasi mata lainnya¹⁹.

Terlepas dari beberapa kontroversi tentang apakah konjungtiva berfungsi sebagai rute penting untuk infeksi SARS-COV-2, ada bukti akurat bahwa konjungtiva memiliki peran sebagai titik masuk dan reservoir untuk virus²⁰. Juga, ada kemungkinan bahwa reseptor yang belum diketahui dalam konjungtiva mungkin terlibat dalam infeksi SARS-COV-2. Tingkat replikasi virus dalam konjungtiva masih belum diketahui dan merupakan faktor lain yang dapat menggambarkan dampak mata dalam patogenesis²¹. Oleh karena itu, diperlukan tindakan pencegahan yaitu penggunaan masker dan *goggles*/ pelindung mata secara bijaksana dalam mencegah penyebaran Covid-19, secara khusus Selama kontak langsung dengan pasien yang terinfeksi atau saat melakukan pemeriksaan dan tindakan pada daerah mata²².

Penelitian yang dilakukan oleh Ozturker dimana serangkaian kasus dilaporkan melalui pengujian rantai transkriptase polimerase (RT-PCR) pada air mata telah menunjukkan adanya virus. Namun, penularan virus melalui cairan mata masih belum diketahui. Dalam laporan ini, perkembangan konjungtivitis disajikan sebagai satu-satunya gejala penyakit Coronavirus baru 2019 (Covid-19). Fenomena ini menunjukkan bahwa konjungtivitis dapat terjadi sebagai manifestasi tunggal Covid-19 yang perlu dievaluasi dengan cermat oleh petugas perawatan kesehatan dan profesional perawatan mata selama pandemi²³.

Sebuah studi cross-sectional yang dilakukan oleh Güemes-Villahoz *et al* di Rumah Sakit Clinico San Carlos Madrid, Spanyol. Sebanyak 301 subjek dari unit rawat inap COVID dengan infeksi SARS-CoV-2 yang terkonfirmasi. Dari 301 subjek yang dimasukkan, 180 pasien (59,8%) adalah laki-laki dan usia rata-rata adalah 72 tahun (IQ 59-82). Secara keseluruhan, 35 pasien (11,6%) didiagnosis dengan konjungtivitis akut. Pada penelitian ini tidak menemukan hubungan antara skor keparahan COVID-19 dan adanya konjungtivitis ($P = 0,17$). Namun, konjungtivitis lebih sering terjadi pada laki-laki dengan tingkat keparahan klinis sedang dan pada

wanita tergolong ringan secara klinis. Riwayat alami penyakit ini tampaknya merupakan konjungtivitis yang sembuh sendiri dengan cepat yang membaik tanpa pengobatan dan tidak mempengaruhi ketajaman visual atau komplikasi jangka pendek. Kira-kira, 1 dari 10 pasien COVID-19 non-kritis yang dirawat di rumah sakit mengalami keluhan. Dibandingkan dengan konjungtivitis virus lainnya, peneliti menemukan temuan klinis khas yang dapat memandu pendefinisian dan pembedaan konjungtivitis pada pasien COVID-19²⁴.

Penelitian yang dilakukan oleh Furdova *et al* untuk mendeteksi infeksi COVID-19 pada pasien yang dirawat di empat rumah sakit di Slovakia pada bulan Maret 2021, digunakanlah tes berbasis reaksi rantai polimerase (PCR) pada swab konjungtiva. Dari 484 pasien, teridentifikasi 264 laki-laki (55%) dan 220 perempuan (45%) dengan gejala klinis COVID-19 sebagai diagnosis klinis. Hasil swab PCR dari sak konjungtiva pada hari yang sama menunjukkan positif pada 58 pasien (12%), 31 laki-laki (dengan usia rata-rata $74,6 \pm 13,59$ tahun) dan 27 perempuan (dengan usia rata-rata $70,63 \pm 14,17$ tahun); negatif pada 417 pasien (86%); dan 9 pasien (2%) memiliki hasil yang tidak jelas. Nilai ambang siklus yang membandingkan nasofaring dan konjungtiva juga berbeda dalam kelompok semua pasien yang dibagi berdasarkan usia dan jenis kelamin. Pada pasien COVID-19, virus sindrom pernapasan akut berat coronavirus-2 (SARS-CoV-2) dapat dideteksi menggunakan tes PCR di nasofaring dan juga pada swab sak konjungtiva, di mana tingkat positivitas hanya 12%²⁵.

Penelitian yang dilakukan oleh Li *et al* dimana sebanyak 158 swab konjungtiva diperoleh dari 49 pasien COVID-19 yang dikonfirmasi melalui laboratorium. Durasi penyakit rata-rata ketika swab konjungtiva pertama diambil adalah 10 hari (rentang 2-27 hari). Empat swab konjungtiva dari empat pasien yang berbeda (4/49, 8,2%) positif untuk RNA SARS-CoV-2 dengan RT-PCR. Nilai Ct berkisar antara 32,7 hingga 37,7 (rata-rata 35,4). Kultur virus negatif untuk semua empat swab konjungtiva yang positif dengan RT-PCR²⁶.

Simpulan

Virus SARS-CoV-2 merupakan tantangan yang belum pernah terjadi sebelumnya karena empat alasan: penularan yang tinggi, kerentanan yang tinggi pada populasi umum, morbiditas yang lebih tinggi, dan tingkat kematian yang lebih tinggi daripada virus influenza biasa. Terlepas dari langkah-langkah luar biasa seperti *lockdown*, menahan penyebaran SARS-CoV-19 sulit dilakukan.

Manifestasi mata dari COVID-19 dan transmisi mata dari SARS-CoV-2 sering diabaikan tetapi masih dapat menjadi sumber infeksi yang penting bagi masyarakat umum dan penyedia layanan kesehatan. Permukaan mata sebenarnya memiliki tropisme yang cocok untuk RNA coronavirus dan telah ditemukan dalam air mata. Untuk semua penyedia layanan kesehatan, menutup mata dengan kacamata atau pelindung wajah harus dianggap sama pentingnya dengan mengenakan masker dan sarung tangan, apa pun gejala yang dialami pasien.

Selama wabah ini dan di masa depan, studi lebih lanjut diperlukan untuk menyelidiki kegunaan dan keandalan swab konjungtiva atau air mata pada pasien yang terkena konjungtivitis, terkait dengan atau tanpa gejala sistemik. Beberapa penelitian yang telah disebutkan diatas mendapati bahwa tidak semua pasien yang dikonfirmasi positif Covid-19 melalui PCR akan mendapati hasil yang positif juga dengan melakukan swab pada konjungtiva, menilai keberagaman hasil yang didapat, masih diperlukan telaah lebih lanjut mengenai ketepatannya dalam hal diagnosis. Jika prosedur ini terbukti tepat dan andal, prosedur ini dapat digunakan untuk mendeteksi virus pada pasien dengan gejala prodromal COVID-19, memberikan lebih banyak informasi tentang kejadian nyata konjungtivitis SARS-CoV-2 dan peran konjungtiva dalam jalur transmisi. Infektivitas air mata dan sekresi konjungtiva dari pasien yang terkena mungkin berdampak tidak hanya pada praktik oftalmik sehari-hari tetapi juga tindakan pengendalian infeksi universal yang diadopsi oleh masyarakat umum dan profesional perawatan kesehatan. Tidak hanya saat ini, tetapi secara umum, dokter mata memang perlu melindungi diri dan pasiennya.

Daftar Pustaka

1. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res.* 2020;24:91.
2. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, et al. Coronavirus pandemic (COVID-19). *Our World Data.* Published online 2020.
3. Zhu J, Ji P, Pang J, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1902-1914.
4. Day M. Covid-19: four fifths of cases are asymptomatic, China figures indicate. Published online 2020.
5. Zhang X, Chen X, Chen L, et al. The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. *Ocul Surf.* 2020;18(3):360-362.
6. Lee YH, Kim YC, Shin JP. Characteristics of ocular manifestations of patients with coronavirus disease 2019 in Daegu Province, Korea. *J Korean Med Sci.* 2020;35(35).
7. Cao M, Zhang D, Wang Y, et al. Clinical features of patients infected with the 2019 novel coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. *MedRxiv.* Published online 2020.
8. Arora R, Goel R, Kumar S, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 in tears of patients with moderate to severe COVID-19. *Ophthalmology.* 2021;128(4):494-503.
9. Sopp NM, Sharda V. An eye on covid-19: a meta-analysis of positive conjunctival reverse transcriptase-polymerase chain reaction and sars-cov-2 conjunctivitis prevalence. *Optom Vis Sci.* 2021;98(5):429.
10. Bertoli F, Veritti D, Danese C, et al. Ocular findings in COVID-19 patients: a review of direct manifestations and indirect effects on the eye. *J Ophthalmol.* 2020;2020.
11. Aggarwal K, Agarwal A, Jaiswal N, et al. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241661.
12. 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):589-594.
13. Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138(5):575-578.
 14. Seah IYJ, Anderson DE, Kang AEZ, et al. Assessing viral shedding and infectivity of tears in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Ophthalmology.* 2020;127(7):977-979.
 15. Lan J, Ge J, Yu J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* 2020;581(7807):215-220.
 16. Matsuyama S, Nao N, Shirato K, et al. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(13):7001-7003.
 17. Zhou L, Xu Z, Castiglione GM, Soiberman US, Eberhart CG, Duh EJ. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Ocul Surf.* 2020;18(4):537-544.
 18. Kharel Sitaula R, Khatri A, Janani M, et al. Unfolding COVID-19: Lessons-in-learning in ophthalmology. *Clin Ophthalmol.* Published online 2020:2807-2820.
 19. Scalinci SZ, Battagliola ET. Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19. *IDCases.* 2020;20:e00774.
 20. Liang L, Wu P. There may be virus in conjunctival secretion of patients with COVID-19. *Acta Ophthalmol (Copenh).* Published online 2020.
 21. Rodríguez-Ares T, Lamas-Francis D, Treviño M, et al. SARS-CoV-2 in Conjunctiva and Tears and Ocular Symptoms of Patients with COVID-19. *Vision.* 2021;5(4):51.
 22. Rokohl AC, Grajewski RS, Wawer Matos PA, et al. No secret hiding place? Absence of SARS-CoV-2 on the ocular surface of 1145 hospitalized patients in a pandemic area. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(6):1605-1608.
 23. Ozturker ZK. Conjunctivitis as sole symptom of COVID-19: A case report and review of literature. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(2):NP145-NP150.
 24. Güemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, García-Feijóo J, et al. Conjunctivitis in COVID-19 patients: frequency and clinical presentation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258(11):2501-2507.
 25. Furdova A, Vesely P, Trnka M, et al. Conjunctival Swab Findings in 484 COVID-19 Patients in Four Hospital Centers in Slovakia. *Vision.* 2022;6(3):46. doi:10.3390/vision6030046
 26. Li X, Chan JFW, Li KKW, et al. Detection of SARS-CoV-2 in conjunctival secretions from patients without ocular symptoms. *Infection.* 2021;49(2):257-265. doi:10.1007/s15010-020-01524-2