

COVID-19

pada Anak
dari
Perspektif
Infeksi

UKK Infeksi dan
Penyakit Tropis
Ikatan Dokter Anak
Indonesia (IDAI)

Editor:
Sri Rezeki S. Hadinegoro
Angraini Alam



COVID-19 pada Anak dari Perspektif Infeksi

Penulis:

Tim UKK Infeksi dan Penyakit Tropis IDAI

Editor:

Sri Rezeki S. Hadinegoro

Angraini Alam



**BADAN PENERBIT
IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA**

Committed in Improving the Health of Indonesian Children

COVID-19 pada Anak dari Perspektif Infeksi

Hak Cipta ©2020 UKK Infeksi dan Penyakit Tropis
Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI)

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan bentuk apapun juga tanpa seizin penulis dan penerbit

Penulis:

Tim UKK Infeksi dan Penyakit Tropis IDAI

Editor:

Sri Rezeki S. Hadinegoro
Anggraini Alam

Diterbitkan oleh:

Badan Penerbit Ikatan Dokter Anak Indonesia

Gedung IDAI

Jl. Salemba I No. 5, Jakarta Pusat 10430
Tel. & Faks. 021 3912577
E-mail: badanpenerbit@idai.or.id

ISBN 978-623-7153-34-4



Daftar Kontributor

Anggraini Alam

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran, Universitas
Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin,
Bandung

Ari Prayitno

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia/RSUPN Dr. Cipto
Mangunkusumo, Jakarta

Ariesti Karmila

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/
RSUP Dr. M. Hoesin, Palembang

Ayodhia Pitaloka Pasaribu

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera
Utara/RSUP H. Adam Malik, Medan

Djatnika Setiabudi

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran, Universitas
Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin,
Bandung

Dominicus Husada

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Edi Hartoyo

Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Lambung
Mangkurat/RSUD Ulin, Banjarmasin

Eggi Arguni

Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Gajah
Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

I Made Gede Dwi Lingga Utama

Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/
RSUP Sanglah, Denpasar

Ida Safitri Laksanawati

Bagian Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas Gajah
Mada/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Inke Nadia Diniyanti Lubis

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Sumatera Utara, Medan

Ismoedijanto

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Airlangga/RSUD Dr. Soetomo,
Surabaya

Mulya Rahma Karyanti

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia/RSUPN Dr. Cipto
Mangunkusumo, Jakarta

Nina Dwi Putri

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia/RSUPN Dr. Cipto
Mangunkusumo, Jakarta

Riyadi

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran, Universitas
Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin,
Bandung

Syahril Pasaribu

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Sumatera Utara, Medan

Yulia Iriani

Departemen Ilmu Kesehatan Anak
Fakultas Kedokteran Universitas
Sriwijaya/RSUP Dr. M. Hoesin,
Palembang

Sambutan Ketua Umum PP IDAI

Assalamualaikum Warrahmatullahi Wabarakatuh

Pertama-tama marilah kita panjatkan puji dan syukur kehadiran Allah SWT karena atas rahmat dan karunia-Nya buku “Perspektif Infeksi SARS-CoV-2 pada Anak” dapat diterbitkan.

Tahun 2019 merupakan tahun yang menjadi sorotan di seluruh dunia terutama dalam bidang kesehatan. Pada awal Desember 2019, sejumlah kasus pneumonia yang belum diketahui penyebabnya terjadi di Wuhan, China. Penyakit ini disebabkan oleh *2019 novel coronavirus (2019-nCoV)*. Karena kemiripan filogenetik dengan *severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV)*, maka virus baru ini kemudian diberi nama SARS-CoV-2. *World Health Organization (WHO)* kemudian memberi nama penyakit yang disebabkan virus ini sebagai *2019 novel coronavirus disease (COVID-19)*.

Pada bulan Maret 2020, WHO secara resmi menyatakan bahwa virus corona COVID-19 sebagai pandemi. Epidemiologi, karakteristik, klinis, dan keparahan penyakitnya juga masih terus diikuti laporannya, bahkan terapi medis terutama pada anak, belum ada yang definitif. Jika dibandingkan dengan negara-negara lain, angka kesakitan dan kematian COVID-19 pada anak di Indonesia dapat dikatakan cukup tinggi. Hal ini merupakan masalah yang cukup berat, terutama dalam mencapai tujuan *Sustainable Development Goals (SDG) 2030*, salah satunya yaitu menurunkan angka kematian bayi dan anak serta memperkuat kapasitas untuk peringatan dini, pengurangan dan manajemen risiko kesehatan nasional dan global.

Ikatan Dokter Anak Indonesia memandang perlu untuk memberikan informasi mengenai COVID-19, untuk lebih memahami infeksi oleh SARS-CoV-2 yang perjalanannya sangat dinamis. Sebagai garda terdepan dalam melayani kesehatan anak Indonesia, kompetensi dalam menangani COVID-19 adalah hal mutlak untuk dokter spesialis anak mengingat angka kejadian dan mortalitas pada anak di Indonesia sangat tinggi dibandingkan negara lain, untuk itu buku ini disusun untuk menambah khazanah literatur dan memperluas wawasan.

Ucapan terima kasih dan penghargaan kami berikan kepada Unit Kerja Koordinasi Infeksi dan Penyakit Tropis IDAI, serta seluruh pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi kita semua, terutama dalam menghadapi pandemi COVID-19.

Dr. dr. Aman B. Pulungan, Sp.A(K), FAAP, FRCPI(Hon.)
Ketua Umum Pengurus Pusat Ikatan Dokter Anak Indonesia

Sambutan Ketua UKK Infeksi dan Penyakit Tropis IDAI

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah swt., karena berkat rahmat-Nya "COVID-19 pada Anak dari Perspektif Infeksi" dapat diselesaikan.

Di tengah pandemi COVID-19 yang tengah melanda dunia dan Indonesia, dokter spesialis anak dituntut untuk memahami COVID-19 ini, mulai dari etiologi, patogenesis, pencegahan dan tata laksana. Hal ini mendorong UKK Infeksi dan Penyakit Tropis IDAI membuat buku ini.

Buku ini berisi tinjauan literatur tentang berbagai aspek yang terkait COVID-19 pada anak dari perspektif infeksi. Dengan memahami etiologi dan patogenesis SARS-CoV-2 sebagai penyebab COVID-19, diharapkan penegakan diagnosis dan tata laksana COVID-19 pada anak menjadi lebih baik dengan berdasarkan bukti ilmiah. Peran dokter spesialis anak juga sangat penting dalam upaya pencegahan dan pengendalian infeksi terkait pandemi COVID-19 ini sehingga pemahaman tentang transmisi juga tidak dapat ditinggalkan.

Kami berharap buku ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kami dapat terus melengkapi kekurangannya sesuai dengan perkembangan keilmuan yang terus berkembang.

Dr. dr. Anggraini Alam, Sp.A(K)

Ketua Unit Kerja Koordinasi Infeksi dan Penyakit Tropis IDAI

Kata Pengantar

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Infeksi virus SARS-CoV-2 sebagai penyebab COVID-19 telah menimbulkan pandemi di seluruh dunia, sebagai virus yang sangat menular. Telah banyak publikasi ilmiah yang menguraikan mengenai seluk beluk Covid-19. Namun, dalam menghadapi sifat virus dengan kecepatan penularan tinggi, kajian perspektif infeksi sangat diperlukan untuk mendalami bagaimana perkembangan epidemiologi penyakit tersebut. Variasi yang ditemukan pada kasus Covid-19 anak baik cara penularan, gejala dan tanda klinis sampai pada pengobatan merupakan hal penting yang diuraikan dalam buku ini.

Buku "COVID-19 pada Anak dari Perspektif Infeksi" yang ditulis oleh anggota UKK Infeksi & Pediatri Tropis Ikatan Dokter Anak (UKK IPT-IDAI) ini merupakan sumbangan yang perlu disyukuri. Buku ini ditulis berdasarkan baik dari publikasi maupun pengalaman para kontributor berdasarkan rasa memiliki dan tanggung jawab. Penyunting merasa bangga mendapat kesempatan dalam membantu menyunting naskah karya para konsultan Infeksi & Pediatri Tropis IDAI.

Perjalanan pandemi Covid-19 tampaknya belum akan berakhir dalam waktu dekat, kemungkinan perspektif infeksi makin berkembang sesuai dengan pengalaman dan teori yang ditemukan. Maka sesuai dengan perkembangan penyakitnya, buku ini perlu disesuaikan di kemudian hari jika diperlukan. Untuk keperluan tersebut kami harapkan pembaca dapat memberikan saran dan asupan untuk penerbitan selanjutnya.

Wassalamualaikum

Tim Penyunting
Prof. Dr. dr. Sri Rezeki S. Hadinegoro Sp. A(K)

Daftar Isi

Daftar Kontributor	iii
Sambutan Ketua Umum PP IDAI	v
Sambutan Ketua UKK Infeksi dan Penyakit Tropis IDAI	vii
Kata Pengantar	ix
Daftar Isi	xi
Daftar Singkatan	xiii
Daftar Gambar	xvii
Daftar Tabel	xix
COVID-19: Epidemiologi <i>Dominicus Husada</i>	1
Menanggulangi Kejadian Luar Biasa dan Wabah: Aspek Dasar <i>Ismoedijanto, Dominicus Husada</i>	12
Virologi Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2) <i>Eggi Arguni</i>	22
Patogenesis COVID-19 <i>Yulia Iriani, Anggraini Alam</i>	33
COVID-19: Perbedaan Anak dan Dewasa <i>Nina Dwi Putri, Anggraini Alam, Ari Prayitno</i>	49
COVID-19: Perjalanan Penyakit <i>Ariesti Karmila, Yulia Iriani</i>	55
COVID-19 dengan Sindrom Multisistem Inflamasi <i>Ayodhia Pitaloka Pasaribu, Inke Nadia Dimiyanti Lubis, Syahril Pasaribu</i>	65
Pemeriksaan Penunjang COVID-19 <i>Eggi Arguni, Ida Safitri Laksanawati</i>	73
Terapi COVID-19 <i>Anggraini Alam, Djatnika Setiabudi</i>	83
Pencegahan dan Pengendalian Infeksi pada COVID-19 <i>Riyadi, Nina Dwi Putri</i>	100
Pelajaran yang Dipetik dalam Upaya Pencegahan dan Pengendalian Transmisi Infeksi SARS-CoV-2 <i>Mulya Rahma Karyanti</i>	110
Imunisasi untuk COVID-19 <i>I Made Gede Dwi Lingga Utama</i>	119
Kandidat Vaksin COVID-19 <i>Edi Hartoyo</i>	139

Daftar Singkatan

ACE2	: <i>angiotensin-converting enzyme 2</i>
ACEi	: <i>angiotensin-converting enzyme inhibitors</i>
ADE	: <i>antibody-dependent enhancement</i>
aPTT	: <i>activated partial thromboplastin time</i>
ARBs	: <i>angiotensin receptor blockers</i>
ARDS	: <i>acute respiratory distress syndrome</i>
ATP	: <i>adenosine triphosphate</i>
baduta	: <i>bawah dua tahun</i>
BatCoV RaTG13	: <i>bat coronavirus RaTG13</i>
BCG	: <i>bacillus Calmette-Guérin</i>
BPOM	: <i>Badan Pengawas Obat dan Makanan</i>
CD	: <i>cluster of differentiation</i>
CDC	: <i>Center of Diseases Control and Prevention</i>
CMIS	: <i>COVID-19 multisystem inflammatory syndrome</i>
CMV	: <i>cytomegalovirus</i>
CoV	: <i>coronavirus</i>
COVID-19	: <i>coronavirus disease-19</i>
CPK	: <i>creatine phosphokinase</i>
CRS	: <i>cytokine release syndrome</i>
Ct	: <i>cycle threshold</i>
CT-scan	: <i>computerized tomography scan</i>
DAMPs	: <i>damage-associated molecular patterns</i>
DENV	: <i>dengue virus</i>
Dirjen P2P	: <i>Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit</i>
DKI	: <i>Daerah Khusus Ibukota</i>
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
E	: <i>envelope</i>
EBOV	: <i>Ebola virus</i>
EBV	: <i>Epstein-Barr virus</i>

ENE-COVID	: <i>Estudio Nacional de sero-Epidemiología de la Infección por SARS-CoV-2 en España</i>
ER	: <i>endoplasmic reticulum</i>
EWS	: <i>early warning system</i>
FCNI	: <i>ficolin 1</i>
FDA	: Food and Drug Administration
G-CSF	: <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>
GGO	: <i>ground glass opacities</i>
HCoV-229E	: <i>human coronavirus 229E</i>
HCoV-HKU1	: <i>human coronavirus HKU1</i>
HCoV-NL63	: <i>human coronavirus NL-63</i>
HCoV-OC43	: <i>human coronavirus OC43</i>
HLH	: <i>hemophagocytic lymphohistiocytosis</i>
HL-CZ	: <i>human promonocyte cell line</i>
ICU	: <i>intensive care unit</i>
IFN	: <i>interferon</i>
IgG	: <i>immunoglobulin G</i>
IgM	: <i>immunoglobulin M</i>
IL	: <i>interleukin</i>
ILC2	: <i>innate lymphoid cell 2</i>
IP	: <i>interferon γ-induced protein</i>
ISARIC	: <i>International Severe Acute Respiratory and Emerging Infectious Consortium</i>
IV	: <i>intravenous</i>
IVIG	: <i>intravenous immunoglobulin</i>
JAK	: <i>Janus kinases</i>
kab	: kabupaten
KLB	: kejadian luar biasa
LED	: laju endah darah
LDH	: <i>lactic acid dehydrogenase</i>
M	: membran
m	: meter
MCP	: <i>monocyte chemoattractant protein</i>

Menkes	: Menteri Kesehatan
MERS-CoV	: <i>Middle East respiratory syndrome coronavirus</i>
MIL	: <i>membrane-bound interleukin</i>
MIP	: <i>macrophage inflammatory protein</i>
mnt	: <i>menit</i>
N	: <i>nucleocapsid</i>
NK	: <i>natural killer</i>
NP	: <i>nucleoprotein</i>
nsp	: <i>non-structural protein</i>
NT-proBNP	: <i>N-terminal pro B-type natriuretic peptide</i>
ODP	: orang dalam pemantauan
OPV	: <i>oral polio vaccine</i>
orf1ab	: <i>open reading frame 1ab</i>
ORI	: <i>oubreak response immunization</i>
OTG	: orang tanpa gejala
PCR	: <i>polymerase chain reaction</i>
PDP	: pasien dalam pengawasan
Per	: Peraturan
Permenkes	: Peraturan Menteri Kesehatan
PIN	: Pekan Imunisasi Nasional
PO	: per oral
PT	: <i>prothrombin time</i>
RAS	: <i>renin-angiotensin system</i>
RBD	: <i>receptor-binding domain</i>
RBP	: <i>receptor-binding protein</i>
RCPCH	: the Royal College of Paediatrics and Child Health
RI	: Republik Indonesia
RNA	: <i>ribonucleic acid</i>
RSV	: <i>respiratory syncytial virus</i>
S	: <i>spike</i>
Sa02	: saturasi O2
SARS-CoV	: <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus</i>
SARS-CoV-1	: <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 1</i>

SARS-CoV-2	: <i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
sgRNA	: <i>subgenomic messenger RNA</i>
STAT	: <i>signal transducer and activator of transcription</i>
T cell	: <i>thymus cell</i>
TCM	: tes cepat molekuler
th	: tahun
Th	: <i>T-helper</i>
TMPRSS2	: <i>transmembrane protease serine 2</i>
TSS	: <i>toxic shock syndrome</i>
usila	: usia lanjut
UU	: undang-undang
VEGF	: <i>vascular endothelial growth factor</i>
VIS	: <i>Vasoactive-Inotropic Score</i>
VLP	: <i>virus like particle</i>
WGS	: <i>whole genome sequencing</i>

Daftar Gambar

Gambar 1	Ilustrasi basic reproduction number 1 (kiri) dan 4 (kanan)	7
Gambar 2	Perubahan <i>basic reproduction number</i> selama wabah COVID-19 di Wuhan, Cina yang dibagi menjadi lima fase	7
Gambar 3	Asal mula dan pejamu antara (intermediate host) SARS-CoV-2	24
Gambar 4	Hubungan filogenetik antara SARS-CoV-2 dan CoV lain yang terdapat pada kelelawar, burung, tikus, unta, babi, <i>pangolin</i> , dan manusia	25
Gambar 5	A. Morfologi SARS-CoV-2 dilihat di bawah mikroskop elektron dalam sebuah sel; B. Partikel <i>coronavirus</i> terdiri atas empat struktural protein: <i>spike</i> (S), <i>envelope</i> (E), <i>membrane</i> (M), dan <i>nucleocapsid</i> (N)	26
Gambar 6	Perbandingan antara struktur genomik SARS-CoV, MERS-CoV, dan SARS-CoV-2	27
Gambar 7	Filogenetik SARS-CoV-2 sejak ditemukan pertama kali di Wuhan, Cina pada Desember 2020 yang diikuti oleh penyebaran virus ke hampir seluruh wilayah di dunia, ditampilkan berdasarkan variasi genetik yang dilaporkan dari negara-negara yang terjangkau. Warna menunjukkan variasi pada regio genomik virus	28
Gambar 8	Eksresi ACE2 pada berbagai jaringan manusia	34
Gambar 9	Diagram sederhana menempelnya SARS-CoV-2 ke dinding sel dan replikasi virus	36
Gambar 10	Urutan kejadian selama infeksi SARS-CoV-2	39
Gambar 11	Jalur sindrom pelepasan sitokin	40
Gambar 12	<i>Antibody-dependent enhancement</i> (ADE)	42
Gambar 13	Patogenesis hipotetikal infeksi SARS-CoV-2	43
Gambar 14	Skema patogenesis infeksi SARS-CoV-2	46
Gambar 15	Perbedaan mekanisme ikatan ACE2 dan responsnya terhadap SARS-COV-2 pada anak dibandingkan dewasa baik dengan atau tanpa komorbiditas	52
Gambar 16	Spektrum klinis COVID-19	56
Gambar 17	Klasifikasi tahapan perkembangan penyakit COVID-19	57
Gambar 18	Sebaran gejala klinis pada kasus konfirmasi COVID-19 anak	59
Gambar 19	Gambaran klinis pada mukokutaneus	68
Gambar 20	Algoritma tata laksana pasien dengan CMIS	70
Gambar 21	Deteksi infeksi SARS-CoV-2 menggunakan PCR dan serologi sesuai dengan perjalanan infeksi dan respons antibodi	77
Gambar 22	Skema perjalanan penyakit dan terapi potensial COVID-19	84
Gambar 23	Target terapi pada <i>lung injury</i> terkait SARS-CoV-2	85
Gambar 24	Skema siklus SARS-CoV-2 dan target terapi potensial	86
Gambar 25	Alur pemberian terapi pada pasien dengan kelainan kardiovaskular	88
Gambar 26	Rute transmisi fekal-oral SARS-CoV-2	105
Gambar 27	Struktur protein virus SARS-CoV-2	120

Gambar 28 Vaksin DNA dan RNA	124
Gambar 29 Vaksin berbasis protein dan vaksin vektor	124
Gambar 30 Immunopatogenesis infeksi SARS-CoV-2	140
Gambar 31 Perbedaan paradigma pengembangan vaksin pada saat pandemi	141
Gambar 32 Mekanisme kerja vaksin DNA dan RNA	142
Gambar 33 Mekanisme kerja beberapa vaksin dari <i>non-replicating vector virus</i>	143
Gambar 34 Mekanisme kerja vaksin subunit	144
Gambar 35 Mekanisme kerja vaksin berasal dari virus dilemahkan dan inaktivasi	144
Gambar 36 Mekanisme kerja vaksin berasal dari virus dilemahkan dan inaktivasi	145
Gambar 37 Kandidat perkembangan vaksin COVID-19 berdasarkan zat aktif dan teknologinya	145
Gambar 38 Perbedaan paradigma pengembangan vaksin pada saat pandemi	146

Daftar Tabel

Tabel 1 Faktor potensial yang melindungi anak dari penyakit COVID-19 yang berat	50
Tabel 2 Manifestasi klinis COVID-19 pada anak	61
Tabel 3 Pemeriksaan laboratorium SARS-CoV, MERS-CoV, dan SARS-CoV-2	62
Tabel 4 Perbandingan gambaran CT pada anak dan dewasa	62
Tabel 5 Tipe pemeriksaan dan spesimen dari pasien serta waktu pengambilan	74
Tabel 6 Pengambilan dan penyimpanan	75
Tabel 7 Daftar beberapa gen target yang digunakan oleh beberapa negara	76
Tabel 8 <i>Positivity rate</i> PCR dari berbagai spesimen	77
Tabel 9 Jenis antivirus untuk infeksi COVID-19 pada anak	93
Tabel 10 Anjuran tata laksana <i>coronavirus disease 2019</i> berdasarkan tingkatkeparahan penyakit	94
Tabel 11 Karakteristik pasien untuk pertimbangan pemberian antivirus	95
Tabel 12 Contoh penyakit atau karakteristik penyerta sebagai pertimbangan pemberian antivirus	96
Tabel 13 Panduan pembatasan jarak (<i>social distancing</i>) individual dan masyarakat	101
Tabel 14 Studi vaksin SARS-CoV	125
Tabel 15 Studi vaksin SARS-CoV-2 (COVID-19)	127
Tabel 16 Kandidat vaksin COVID-19	128
Tabel 17 Perkembangan vaksin COVID-19	129
Tabel 18 Kandidat pengembangan vaksin SARS-CoV-2	147
Tabel 19 Fase klinik kandidat vaksin COVID-19	147

Menanggulangi Kejadian Luar Biasa dan Wabah: Aspek Dasar

Ismoedijanto, Dominicus Husada

Pendahuluan

Sejarah

The Black Death atau Wabah Hitam adalah satu pandemi yang tercatat pertama kali dalam sejarah umat manusia. Wabah yang sangat mengerikan, yang bila bentuknya *bubonic*, pembesaran kelenjar limfe, memberi arti kemungkinan meninggal seminggu lagi. Namun, jika disertai gejala batuk, sesak, dan radang paru, kemungkinan penderita akan meninggal dalam 1–2 hari. Bentuk septik akibat gigitan vektor akan mudah terjadi kematian. Wabah ini menyerang dunia, Eropa, Asia Tengah, Asia Timur dan Asia Selatan. Kematian mulai sepertiga sampai dua pertiga jumlah penduduk atau mendekati 70% dalam waktu yang singkat. Sebagian besar orang meninggal sebelum mendapat pengobatan, bahkan yang mampu pun tidak dapat menjangkau pengobatan akibat kecepatan proses klinik dan kelangkaan tenaga kesehatan. Dokter tidak tahu penyebab dan obatnya, bahkan mereka juga meninggal karena merawat penderita. Pandemi terjadi tidak hanya sekali, tetapi bergelombang berkali-kali. Penyakit yang akhirnya diketahui disebabkan oleh kuman *Yersinia pestis* dengan vektor kutu *Xenopsylla cheopsis*, *Neopsylla sondaica*, dan *Stivalius cognatus*, serta disebarkan oleh tikus rumah *Rattus rattus*. Diberi nama wabah hitam akibat nekrosis pada akral akibat perdarahan bawah kulit. Kerumunan, kepadatan penduduk kota, lalu lintas pedagang dan tentara yang berperang ke mana-mana tidak hanya menyebabkan penyakit yang mengerikan, namun juga menyebabkan perubahan norma dan hubungan sosial kemasyarakatan. Kemiskinan dan *inequality* meledak keluar, menunjukkan keterasingan dan penderitaan kelas bawah. Pandemi yang dimulai di Asia Tengah dan marak di Hubei, Cina, pada tahun 1334 menjangkau Eropa dan berkali-kali muncul sampai 450 tahun kemudian.

Setelah pandemi pes, kerumunan kembali menyebabkan pandemi campak, cacar, dan terakhir *Spanish flu*. Setiap pandemi memicu ketidakpastian dan kebingungan akibat kemunculan agen yang baru, waktu, dan proses klinik yang berubah-ubah serta tidak terdapat tata laksana yang bermanfaat, bahkan belum terdapat vaksin. Selain menimbulkan masalah medik, juga akan terjadi masalah perubahan budaya dan sosial. Masalah yang semula berupa kesenjangan pengetahuan (*knowledge gap*) yang sempit, menjadi terbuka lebar dan memicu perubahan dalam semua tingkat kehidupan.

Definisi

Untuk dapat mendekati kebenaran suatu kejadian diperlukan standar yang berlandaskan undang-undang atau peraturan yang resmi. Data yang dikumpulkan seharusnya sudah tervalidasi dengan kuantitas yang terukur.

- Penderita adalah seseorang yang menderita sakit karena penyakit yang menimbulkan wabah (UU RI No. 4, 1984);
- Kasus **observasi** adalah orang dengan gejala klinis yang terduga infeksi
- Kasus **suspek** adalah orang dengan gejala klinis yang jelas dan yang dinilai oleh ahli mempunyai gejala klinis yang mengarah;
- Kasus **discarded** adalah orang yang menurut ahli mempunyai gejala klinis yang tidak sesuai dengan infeksi termaksud;
- Kasus **konfirmasi laboratorium** adalah kasus suspek dengan hasil laboratorium yang positif;
- Kasus **konfirmasi epidemiologi** adalah kasus yang suspek dengan hasil laboratorium negatif, namun mempunyai hubungan yang pasti dengan kasus konfirmasi laboratorium;
- Kasus **kompatibel** adalah kasus suspek yang tidak diperiksa laboratorium atau dengan hasil laboratorium negatif dan tidak berkaitan dengan kasus konfirmasi laboratorium;
- Kejadian luar biasa adalah timbulnya atau meningkatnya kejadian kesakitan dan/atau kematian yang bermakna secara epidemiologis pada suatu daerah dalam kurun waktu tertentu dan merupakan keadaan yang dapat menjurus pada terjadinya wabah (Permenkes RI No. 1501, 2010);
- Wabah adalah peningkatan kejadian suatu penyakit menular dalam masyarakat secara nyata melebihi keadaan yang lazim pada waktu dan daerah tertentu serta dapat menimbulkan malapetaka (UU RI No. 4, 1984).

Perjalanan alamiah penyakit

Perjalanan alamiah suatu penyakit adalah **runut rangkaian peristiwa** dan **perjalanan waktu perkembangan** penyakit pada seseorang, dimulai dari kejadian paparan hingga muncul penyakit dan akibatnya seperti kematian atau kesembuhan, tanpa intervensi pencegahan dan pengobatan (CDC, 2012). Perjalanan penyakit mulai dari **terpaparnya** individu yang **rentan** (*susceptible*) dengan agen penyakit, **berupa kontak** atau **kedekatan** (*proximity*) dengan sumber penyakit. Paparan akan menginduksi suatu proses patologik dan jika terdapat **tempat penempelan** yang sesuai untuk **jalan masuk** ke dalam sel, terjadilah infeksi, yaitu agen penyakit berkembang biak dan mendorong proses patologik. Terdapat **jeda waktu** (*window period*) antara awal infeksi sampai uji laboratorium menjadi positif, baik akibat berkembang biak agen maupun respons imun tubuh manusia terhadap agen, meskipun belum timbul gejala klinis. Pada saat ini, semua uji laboratorik masih negatif, belum ada

gejala klinis, meskipun sudah ada infeksi. Selanjutnya adalah **masa preklinik**, yaitu terjadi promosi klinik, agen penyakit masuk lebih dalam, menyebabkan disfungsi dan transformasi sehingga menunjukkan permulaan tanda klinis. Uji diagnostik khusus telah dikembangkan untuk mendeteksi, waktu jeda antara uji laboratorium preklinik sampai timbul manifestasi klinis dinamakan *sojourn time/waktu tunggu* atau *detectable preclinical period*. Semakin panjang waktu ini, semakin panjang pula **kesempatan pengobatan dini** (*prompt treatment*) agar manifestasi klinik tidak terjadi. Waktu akan memendek oleh kofaktor **akselerator** atau *progressor*. Masa antara paparan sampai timbulnya manifestasi klinis disebut **masa inkubasi** atau **masa laten** pada infeksi yang kronik. Faktor risiko dapat mempercepat masa ini, sebaliknya faktor protektif akan memperlambat.

Selanjutnya akan timbul tanda dan gejala penyakit serta gejala klinik paling awal dinamakan **gejala prodromal** dan proses infeksi akan berjalan sampai menimbulkan hasil akhir, yang berupa penyembuhan atau makin memberat, terjadi komplikasi, relaps, rekurensi, sekuela, cacat, atau kematian. Waktu antara ekspresi klinik sampai hasil akhir disebut **durasi** penyakit. Kovariat yang menyebabkan progresi klinik disebut faktor prognostik. Penyakit penyerta yang memengaruhi fungsi individu akibat penyakit dan kelangsungan hidup ke arah prognosis hasil akhir disebut komorbiditas.

Selain faktor pejamu, **faktor agen penyakit** juga berpengaruh pada perjalanan alamiah penyakit meliputi, (1) **infektivitas** atau kemampuan agen untuk menyebabkan sakit, (2) **patogenisitas** atau kemampuan agen penyakit menimbulkan manifestasi klinis, serta (3) **virulensi** atau kemampuan agen menimbulkan gejala klinis yang berat dan kematian. Ketiganya dinyatakan dalam ukuran proporsi.

Dasar undang-undang (UU) dan perangkatnya

Telah ada undang-undang mengenai wabah,

- UU Wabah:
 - Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 4 Tahun 1984 tentang Wabah Penyakit Menular.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1501/MENKES/PER/X/2010 tentang Jenis Penyakit Menular Tertentu yang Dapat Menimbulkan Wabah dan Upaya Penanggulangan.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 45 Tahun 2014 tentang Penyelenggaraan Surveilans Kesehatan.
- Pedoman khusus Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit (Ditjen P2P), Kementerian Kesehatan Republik Indonesia:
 - Pedoman surveilans dan penanggulangan difteri, 2019;
 - Pedoman surveilans dan eliminasi campak *rubella*, 2019.

Deteksi dan Analisis

Surveilans

Surveilans kesehatan adalah kegiatan pengamatan yang sistematis dan terus-menerus terhadap data dan informasi tentang kejadian penyakit, atau masalah kesehatan dan kondisi yang memengaruhi peningkatan dan penularan penyakit atau masalah kesehatan. Tujuan surveilans untuk memperoleh dan memberikan informasi guna mengarahkan tindakan pengendalian dan penanggulangan yang efektif dan efisien (Permenkes RI No. 45, 2014). Pengembangan surveilans yang dipengaruhi oleh program global terutama menyediakan informasi yang perlu untuk mengambil keputusan, mengembangkan sistem kewaspadaan dini, mempercepat investigasi, dan penanggulangan KLB, serta memberikan informasi kesehatan kepada pihak yang berkepentingan dari pusat sampai ke seluruh pemerintah daerah. Surveilans bukan hanya untuk penyakit menular, tetapi juga untuk penyakit yang tidak menular, kesehatan lingkungan, kesehatan matra, dan masalah kesehatan lain.

Data dan model dinamik epidemiologik

Tujuan surveilans adalah mengumpulkan data, mengolah dan melakukan analisis, melakukan diseminasi sebagai satu kesatuan yang utuh untuk menghasilkan informasi yang objektif, terukur, serta dapat dibandingkan antarwaktu, antarwilayah, dan antarkelompok masyarakat untuk digunakan mengambil keputusan. Informasi tersebut harus memberikan informasi mengenai dimensi waktu (*time*), tempat (*place*), dan orang (*person*), meliputi besaran masalah, faktor risiko, endemisitas, patogenisitas, virulensi dan mutasi, status KLB, kualitas pelayanan, serta kinerja program dan dampak program.

Model epidemiologi berupaya menunjukkan interaksi faktor-faktor epidemiologi yang saling berkaitan yang terus berubah secara dinamis selama proses berjalan sehingga merupakan gambaran kaca proses epidemiologi suatu wabah. Model dibangun dengan suatu tujuan praktis sehingga dapat membantu perkiraan hipotesis akan suatu kejadian. Model dapat juga membantu merancang simulasi suatu intervensi, program pencegahan, tata laksana pengobatan, kemoprofilaksis, bahkan isolasi sehingga dampak berubah ke arah yang menguntungkan. Model juga dapat untuk merancang evaluasi suatu program sehingga didapatkan sebuah kebijakan strategi yang *cost effective*. Perubahan dinamik suatu proses infeksi didasari data penyelidikan epidemiologis sehingga terdapat gambaran perubahan secara kuantitatif dengan analisis statistik dan menahan agar kebijakan tidak hanya berdasarkan pendekatan intuitif.

Laboratorium

Peran laboratorium sangat besar dalam validasi suatu kejadian dalam rantai jejaring rujukan. Pemeriksaan harus memenuhi syarat,

- Laboratorium yang memeriksa telah tervalidasi/akreditasi;
- Sampel memenuhi persyaratan pengambilan sampel, transportasi, dan kualitas (jumlah dan kondisi);
- Pemeriksaan dilakukan dengan standar, termasuk reagen dan prosedur tata laksana.

Pemeriksaan meliputi biakan, identifikasi DNA, serologi, dan pemeriksaan khusus, misalnya toksigenisitas. Hasil laboratorium disampaikan sesegera mungkin untuk mendukung intervensi epidemiologis.

Deteksi dini kasus dan pencatatan

Deteksi kasus diperoleh dari fasilitas kesehatan satu atau rumah sakit.

- Kasus yang ditemukan harus mendapat pengobatan optimal, sesegera mungkin, dan kalau perlu dirujuk ke fasilitas yang lebih lengkap.
- Kasus *index case* dipakai sebagai pangkal pelacakan epidemiologi dan penyelidikan lebih lanjut. Dalam hal ini, sangat perlu mendapat nomor epidemiologi nasional.

Kontak erat adalah orang yang kontak dengan penderita selama masa menular sebelum dan selama pengobatan. Kontak erat dapat kontak erat satu rumah (tidur satu atap), satu kamar di asrama, satu kelas, satu ruang kerja, teman bermain dan tetangga, serta tenaga kesehatan di lapangan dan di rumah sakit. Tata laksana kontak erat selain memerlukan pemeriksaan epidemiologi, juga pemeriksaan klinis dan laboratorium, observasi timbulnya gejala, dan pengobatan serta imunisasi bila diperlukan.

Pelaporan dan umpan balik

Pelaporan dilakukan pada 24 jam, mingguan, dan bulanan.

- Pelaporan 24 jam baik oleh fasilitas kesehatan maupun rumah sakit ke Dinas Kesehatan Kabupaten/Kota dan seterusnya ke Dinas Kesehatan Provinsi, serta ke Kementerian Kesehatan.
- Pelaporan mingguan dan pelaporan bulanan dilengkapi analisis situasi dan pemetaan.
- Analisis data dilakukan berdasarkan tempat, waktu, dan orang.
- Umpan balik segera diberikan dalam 24 jam dari pusat ke daerah.

Berencana dan Bertindak

Umum

Daerah kejadian luar biasa (KLB) ditetapkan oleh kepala dinas atau menteri. Kebijakan penanggulangan ditetapkan berdasarkan standar internasional atau nasional yang berlaku dengan menetapkan strategi penghentian wabah,

pengecahan penularan/transmisi, dan edukasi ke masyarakat.

Organisasi

Tindakan pertama jika terdeteksi letusan KLB adalah membangun organisasi untuk menanggulangi wabah serta merapikan koordinasi di bawah pimpinan yang mumpuni dan tegas. Ini sangat penting karena infeksi berjalan sangat cepat, informasi simpang siur dan analisis serta umpan balik menjadi gagap. Jalur komando yang jelas dan menjangkau pemerintah daerah yang banyak dengan keragaman, sangat penting dipertimbangkan untuk menjaga kecepatan penanggulangan dan keutuhan bersama.

Tahapan

Tahapan dalam menghadapi wabah terdiri dari jangka pendek, menengah, dan panjang.

Jangka pendek

Dalam jangka pendek yang harus diperhatikan adalah menekan angka kematian, menekan transmisi penularan, dan melindungi masyarakat.

- Menekan angka kematian dilakukan dengan memberikan pengobatan penyakit dan penyulit secara optimal termasuk antimikrob dan seroterapi yang diperlukan. Jika diperlukan merujuk dan merawat secara intensif. Untuk menghentikan sumber penularan diperlukan mengisolasi penderita sesuai dengan *mode of transmission*. Tidak boleh dilupakan tata laksana kontak erat termasuk pemeriksaan laboratorium dan pengobatan kasus baru.
- Menekan transmisi dilakukan dengan menghindari kontak dengan sumber penularan terutama selama masa infeksius dan pengawasan klinik kasus suspek. Imunisasi dan upaya lain meningkatkan kekebalan individu dan *herd immunity*. Perlu diperhatikan pengendalian vektor penular.
- Melindungi masyarakat luas sangat penting dengan melakukan lokalisasi kasus serta menerapkan sekat sosial dan budaya.

Jangka menengah

Dalam tahap jangka menengah hal-hal yang perlu mendapat perhatian ialah,

- Menekan transmisi termasuk pengendalian vektor;
- Menekan angka kesakitan dengan imunisasi;
- Mengupayakan kesembuhan penderita dan menekan sumber penularan semaksimal mungkin.

Jangka panjang

Pemulihan keadaan dan menghentikan transmisi merupakan masalah yang harus direncanakan.

- Pemulihan keadaan, termasuk pemulihan layanan kesehatan, mengembalikan kehidupan sosial dan ekonomi masyarakat yang berdampak, serta

pemulihan klinik dan sosial keluarga penderita.

- Menghentikan transmisi dan pencegahan jangka panjang, dengan upaya (1) mencegah kontak dengan sumber infeksi dan (2) mengubah imunisasi tambahan menjadi imunisasi rutin untuk meningkatkan *herd immunity* pada semua kelompok usia terutama pada kohort bayi baru lahir, serta menutup kesenjangan kekebalan antarkelompok usia.

Pendukung

Faktor pendukung menjadi penting guna memperoleh hasil yang diharapkan.

- Logistik dan distribusi, selain pengadaan juga perlu pengembangan pengobatan, pengadaan alat kesehatan dan obat pada saat KLB diperlukan secara khusus agar tidak terhambat regulasi. Dalam mengembangkan pengobatan khusus diperlukan untuk menekan angka kematian dan menekan sumber penularan.
- Mengembangkan kemampuan laboratorium, diperlukan melatih dan meningkatkan kemampuan memeriksa, serta mengembangkan dan melakukan akreditasi.
- Distribusi alat dan obat secara cepat dan proporsional. Untuk daerah yang sulit dijangkau secara geografis atau sosial, perlu bantuan khusus agar distribusi tepat waktu. Terutama diperlukan prioritas pada daerah terdampak yang paling berat.

Densitas dan Masalah Sosial

Densitas wabah dan masalah sosial sering kali menyebabkan masalah wabah menjadi lebih rumit.

- Letusan KLB atau wabah sering kali dipicu oleh densitas kerumunan/pejamu baru, disertai mutasi agen yang berhasil beradaptasi dari lingkungan hutan ke kerumunan/kota baru. Pandemi muncul pada saat manusia mulai berkerumun dalam kota, tempat perdagangan ternak dan hasil bumi, disebarkan oleh para pedagang dan tentara dari negara yang berupaya memperluas daerah kekuasaan. Pada kota modern menggunakan kerumunan berkala sebagai cara mendapatkan kehidupan sehari-hari.
- *Outreach population*, merupakan kelompok yang sangat penting karena negara Indonesia bukan negara kontinental dengan ciri daratan, namun negara kepulauan dengan lingkaran cincin berapi sehingga memerlukan moda transportasi dan komunikasi yang dapat diandalkan, serta ditambah faktor cuaca tropis. Kelompok juga ada di kota besar dengan kesenjangan sosial dan ekonomi maupun literasi menimbulkan kantong-kantong populasi yang sulit menjangkau dan dijangkau layanan kesehatan tingkat rendah sekalipun. Kedua kelompok ini menyimpan kantong-kantong masalah sosial, kekebalan, dan jangkauan layanan.

- Mengendalikan vektor dan perbaikan kesehatan lingkungan merupakan syarat hidup dalam kerumunan, sebagai upaya menekan mutasi dan berkembangnya agen akibat banyak pejamu baru yang tidak kebal. *Physical* dan *social distancing* sulit dilaksanakan karena memerlukan upaya-upaya mengatasi masalah kesenjangan/*inequality* serta juga memerlukan kerapian tata sosial dan kematangan pemerintah daerah.

Monitor, Evaluasi, dan Revisi

Monitor dan evaluasi merupakan tahap akhir dari upaya mengatasi wabah.

- *Early warning system* (EWS) dikembangkan di daerah yang ditunjuk untuk melaporkan kasus penyakit tertentu dalam waktu yang segera dengan alat yang dapat digunakan.
- Surveilans harian dan mingguan dengan laporan berjenjang disertai dengan penyelidikan epidemiologi.
- Memetakan masalah serta analisis beban dan ulasan.
- Evaluasi tiap tahap KLB dan revisi kebijakan sesuai situasi dan kondisi.
- Mengukur dampak atau dampak melalui kemampuan dan kesahihan pelayanan kesehatan dalam menghadapi masalah kecepatan sebar dan kematian/kesakitan. Perlu diperhatikan gagap sosial dan kemunduran ekonomi yang semula terabaikan karena ketangguhan negara industri mengatasi masalah, kini muncul ke permukaan karena kesehatan harus menyesuaikan dengan tantangan di luar dan interaksi multifaktorial di negara modern.

Kegiatan Pasca-outbreak Responses

Konsolidasi merupakan kegiatan *pasca-outbreak responses* meliputi,

- Konsolidasi layanan kesehatan dengan menyesuaikan jenis dan tingkatan layanan yang memberi tekanan pada biaya operasional unit layanan kesehatan.
- Pengalihan program penanggulangan ke daerah dan subsistem lain, selalu merupakan masalah yang sulit dipecahkan, bahkan pada saat desentralisasi mulai digulirkan. Rentang geografis dan kondisi sosial yang luas sudah mengharuskan kemampuan tiap pulau dan daerah lebih berdaya dan mandiri.

Imunisasi

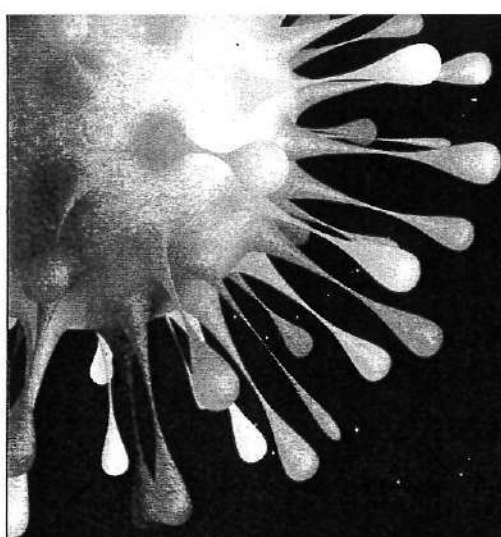
Epidemiologi vaksin, imunisasi dasar dan lanjutan merupakan faktor yang tidak terpisahkan. Menakar efikasi vaksin memerlukan pengembangan dan uji model semua proses, tidak hanya sekadar mengukur kelompok yang menjadi sakit atau yang berefek samping. Diperlukan beberapa upaya untuk menembus batas kesenjangan sehingga cakupan mencapai titik yang bermanfaat secara epidemiologis, seperti terbentuknya *herd immunity*.

- Imunisasi dasar dan lanjutan merupakan perpanjangan upaya pasca-KLB dengan membuat kelompok usia muda dan baru lahir yang semula rentan (seronegatif) menjadi kebal (seropositif). Serokonversi tidak cukup dengan imunisasi dasar lengkap, namun harus dilanjutkan dengan imunisasi pada bawah dua tahun (baduta) agar terhindar dari kematian bayi. Selain itu, diperlukan dua dosis berjarak untuk mempertahankan serokonversi yang diperlukan. Selanjutnya, agar kelompok bayi ini dapat tetap kebal sampai usia dewasa, diperlukan imunisasi penguat (*booster*) karena pada setiap kelompok usia akan didapat penurunan kekebalan.
- Imunisasi tambahan
 - *Oubreak Response Immunization* (ORI) adalah imunisasi tambahan yang diperlukan untuk memutus rantai dan meningkatkan *herd immunity* dengan menutup kesenjangan kekebalan antarkelompok usia.
 - Pekan Imunisasi Nasional (PIN)/sub-PIN yang dikembangkan selama program imunisasi adalah pemberian vaksin serentak pada kelompok yang sangat luas. Dalam kasus polio, program ini dilakukan untuk menutup reseptor sehingga polio liar tidak mendapat pejamu baru untuk berkembang biak. Pada konsep aslinya, OPV diberikan pada kelompok usia khusus secara serentak pada hari yang sama, suatu *National Immunization Day* (NID). Meskipun demikian, karena geografi Indonesia dan kesulitan jangkauan maka program ini harus selesai dalam satu minggu sehingga disebut PIN atau sub-PIN jika melingkupi wilayah satu provinsi (subnasional). Dapat pula dilakukan *mopping up* di satu atau dua kabupaten kota (distrik) untuk menutup kesenjangan/*immunity gap*.

Daftar Pustaka

- Brauer F. Mathematical epidemiology: past, present, and future. *Infect Dis Model*. 2017; 2(2):113–27.
- Capasso V. *Mathematical structures of epidemic systems*. Berlin: Springer-Verlag; 1993.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Principles of epidemiology in public health practice*. 3rd Edition. Atlanta, GA: CDC; 2012.
- Del Rio C, Malani P. Translating science on COVID-19 to improve clinical care and support the public health response. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.9252.
- Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit (Ditjen P2P), Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI). *Pedoman surveilans dan penanggulangan difteri*. Jakarta: Ditjen P2P Kemenkes RI; 2019.
- Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit (Ditjen P2P), Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI). *Pedoman surveilans dan eliminasi campak rubella*. Jakarta: Ditjen P2P Kemenkes RI; 2019.
- Fine PEM. Tropical diseases – a challenge for epidemiology. *Proc Roy Soc Med*. 1975;68(9): 547–51.
- Giesecke J. *Modern infectious diseases epidemiology*. 3rd Edition. Boca Raton: CRC Press; 2017.
- Goufo EFD, Maritz R, Munganga J. Some properties of the Kermack-McKendrick epidemic model with fractional derivative and nonlinear incidence. *Adv Differ Equ*. 2014;2014:278.
- Grassly NC, Fraser C. Mathematical models of infectious disease transmission. *Nat Rev*

- Microbiol*. 2008;6(6):477–87.
- Grassly NC, Fraser C. Seasonal infectious disease epidemiology. *Proc Biol Sci*. 2006; 273(1600):2541–50.
- Grassly NC, Jafari H, Bahl S, Sethi R, Deshpande JM, Wolff C, dkk. Waning intestinal immunity after vaccination with oral poliovirus vaccines in India. *J Infect Dis*. 2012; 205(10):1554–61.
- Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, dkk. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a literature review. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):667–73.
- Holmdahl I, Buckee C. Wrong but useful – what COVID-19 epidemiologic models can and cannot tell us. *New Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMp2016822.
- Kermack WO, McKendrick AG. A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proc Roy Soc*. 1927;115(772):700–21.
- Kirkcaldy RD, King BA, Brooks JT. COVID-19 and postinfection immunity. Limited evidence, many remaining questions. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.7869.
- Maratheva M. *An introduction to mathematical epidemiology* (Texts in applied mathematics). 1st Edition. New York: Springer Science+ Business Media; 2015.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1501/MENKES/PER/X/2010 tentang Jenis Penyakit Menular Tertentu yang Dapat Menimbulkan Wabah dan Upaya Penanggulangan.
- Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 45 Tahun 2014 tentang Penyelenggaraan Surveilans Kesehatan.
- Naji RK, Hussein RM. The dynamics of epidemic model with two types of infectious diseases and vertical transmission. *J Appl Math*. 2016;2016:4907964.
- Rothman KJ. Lessons from John Graunt. *Lancet*. 1996;347(8993):37–9.
- Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 4 Tahun 1984 tentang Wabah Penyakit Menular.
- Wong LE, Hawkins JE, Langness S, Murell KL, Iris P, Sammann A. Where are all the patients? Addressing COVID-19 fear to encourage sick patients to seek emergency care. *NEJM Catal*. 2020. doi: 10.1056/CAT.20.0193.



ISBN 978-623-7153-34-4



9 786237 153344