

Pasal 113 Undang-undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

# Manifestasi Klinis Multiorgan Covid-19

## Editor

Dr. Sutrisno, dr., Sp.OG(K)

Dr. Achmad Chusnu Romdhoni, dr., Sp.THT-KL(K), FICS

Dr. Andrianto, dr., Sp.JP(K), FIHA, FAsCC

Dr. Abdulloh Machin, dr., Sp.S(K)



## MANIFESTASI KLINIS MULTIORGAN COVID-19

Penyusun: Sutrisno, dkk.

Editor: Sutrisno, Achmad Chusnu Romdhoni, Andrianto, Abdulloh Machin

ISBN 978-602-473-687-3

© 2021 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur  
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115  
Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248  
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Layout (Roy Wahyudi)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.  
Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis  
dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.

## Editor:

DR. Dr. Sutrisno, SpOG.K.  
DR. Dr. Achmad Chusnu Romdhoni, SpTHT-KL.K, FICS.  
DR. Dr. Andrianto, SpJP.K, FIHA, FAsCC.  
DR. Dr. Abdulloh Machin, SpS.K.

## Tim Penyusun

DR. Dr. Sutrisno, SpOG.K.  
Prof. DR. Dr. Irwanto, SpA.K.  
DR. Dr. Achmad Chusnu Romdhoni, SpTHT-KL.K, FICS.  
DR. Dr. Abdulloh Machin, SpS.K.  
DR. Dr. Andrianto, SpJP.K, FIHA, FAsCC.  
DR. Dr. Soedarsono, SpP.K.  
DR. Dr. M. Miftahussurur, SpPD-KGEH, FINASIM, MKes.  
DR. Dr. Nur Samsu, SpPD-KGH, FINASIM.  
DR. Dr. Muhammad Yulianto Listiawan, SpKK.K, FINSVD, FAADV.  
DR. Dr. Ernawati, SpOG.  
DR. Dr. Eighty Mardiyani Kurniawati, SpOG.K.  
DR. Dr. Siprianus Ugroseno Yudho Bintoro, SpPD-KHOM, FINASIM.  
DR. Dr. Cesarius Singgih Wahono, SpPD-KR, FINASIM.  
DR. Dr. Risa Etika, SpA.K.  
DR. Dr. Retno Asih Setyoningrum, SpA.K.  
Dr. Sjamsul Arief, SpA.K.  
Dr. Djoko Heri Hermanto, SpPD-KHOM, FINASIM.  
Dr. Titong Sugiharto, SpPD-KGEH, FINASIM.  
Dr. Rizka Fathoni Perdana, SpTHT-KL.K.  
Dr. Tri Wahyu Martanto, SpOT.K.  
Dr. Mouli Edward, SpOT.K.

Dr. Ni Putu Susari Widianingsih, SpKK, FINS DV, FAADV.  
Dr. Bambang Pujo Semedi, SpAn, KIC.  
Dr. Buyung Hartiyo Laksono, SpAn.  
Dr. Arie Zainul Fatoni, SpAn, KIC.  
Dr. Ahmad Feza Fadhlurrahman, SpAn.  
Dr. Muhammad Rodli, SpAn.  
Dr. Ramacandra Rakhmatullah, SpAn, KIC.  
Dr. Nuretha Hevy Purwaningtyas, M.Sc.  
Dr. Royke Tony Kalalo, SpKJ.K, FISCM.  
Dr. Nur Khozin, SpKFR.  
Dr. Puguh Setyo Nugroho, SpTHT-KL.  
Dr. Rosa Falerina, SpTHT-KL.  
Dr. Nina Nur Arifah, SpPD.  
Dr. Satrio Budiman, SpA.  
Dr. Arda Pratama Putra, SpA.  
Dr. Rika Hapsari, SpA, M.Ked.Klin.  
Dr. Heasty Oktaricha  
Dr. Nur Arafah  
Dr. Dana Hendrawan Putra  
Homidatum Mahiroh, SKM.  
Dr. Steven Christian Susianto

## KATA PENGANTAR

### Diponegoro

*Di masa pembangunan ini, tuan hidup kembali.  
Dan bara kagum menjadi api. Di depan sekali tuan menanti.  
Tak gentar. Lawan banyaknya seratus kali.  
Pedang di kanan, keris di kiri.  
Berselempang semangat yang tak bisa mati.  
MAJU, Ini barisan tak bergenderang-berpalu  
Kepercayaan tanda menyerbu, Sekali berarti, Sudah itu mati.  
MAJU, Bagimu Negeri, Menyediakan api.  
Sesungguhnya jalan ajal baru tercapai, Jika hidup harus merasai.*

(Diponegoro, Chairil Anwar, 1943)

Di tengah masa pandemi ini, hanya semangat yang membuat kita masih harus bisa bertahan dan melanjutkan kewajiban. Teringat sebuah puisi yang ditulis penyair Chairil Anwar tahun 1943. Chairil Anwar berumur pendek secara biologis, hanya 26 tahun saja, namun hakikatnya usia dia panjang, mungkin ribuan tahun, karena tulisan-tulisannya akan bisa dibuka, dibaca, dinikmati, diinternalisasi, dan menyentuh jiwa-jiwa yang membutuhkan serta membangkitkan semangat untuk berjuang. Puisi Diponegoro adalah sebuah semangat seorang pahlawan, yang pada zamannya Pangeran Diponegoro berjuang segenap jiwa raga, membebaskan rakyat dari tertindasnya penjajahan, dan ribuan jiwa telah muksa sebagai pahlawan. Kalah menang, tidak jadi ukuran, membaranya jiwa dalam api perjuangan, berkobarnya semangat dalam setiap gerakan, keikhlasan demi kemanusiaan, itulah sebuah ukuran kemuliaan.

Bagi saya pribadi, 42 dokter di Jawa Timur yang meninggal karena Covid-19 ditambah lagi dengan puluhan lainnya atau lebih banyak dari itu dengan status *probable*, adalah pejuang. Mereka masuk barisan tentara yang tak beda dengan pasukan Pangeran Diponegoro, Teuku Umar, Sultan Agung, Sultan Hasanudin, Patimura, Jendral Sudirman, dan ribuan leluhur kita para pejuang, yang tak lapuk oleh hujan, tak lekang oleh waktu, untuk selalu semangat mengatasi pandemi ini. Mereka telah diam kini, namun nama dan semangat mereka telah tertoreh bahwa mereka sudah memberikan yang terbaik yang mereka punya, sebuah kehidupan, untuk disuguhkan di tengah peperangan melawan pandemi Covid-19.

Kita yang hidup, yang selamat sampai hari ini, masih ada panji-panji yang terselempang di pundak kita, ada bendera besar yang tercengkeram di tangan kita, bahwa peperangan global melawan pandemi masih berkecamuk sangat ganas. Telah 1,5 juta jiwa tercabut, mungkin lebih dari itu, dan kita tidak boleh menyerah. Mereka adalah pejuang kesehatan, mereka adalah pasukan di batalion puskesmas, klinik, rumah sakit, dan *sniper* kesehatan di pos-pos terdepan layanan, di tim *tracing*, di tim epidemiologi, dan berbagai posisi strategis lainnya. Dan meski telah damai kini, mereka telah berpesan, panji-panji kesehatan yang mulia ini jangan sampai runtuh, lunglai, dan tercabik, serta tetap tegak tak boleh menyerah.

"Lakukanlah dengan apa yang kamu bisa, dengan apa kamu miliki, dan di manapun kamu berada", sebuah nasihat bijak dari *Theodore Roosevelt*. Buku ini adalah bukti perjuangan. Buku ini adalah sebuah peta yang detail mengenai Covid-19, karena mencoba membuka tabir wajah yang sesungguhnya dari Covid-19. Wajah ini selalu terselubung, selalu tersamar, selalu remang-remang, dan akhirnya membangkitkan perdebatan tanpa akhir. Buku ini mencoba menyingkap wajah itu, lapis demi lapis, dengan harapan, suatu saat kelak akan mendapatkan konklusi yang lebih lengkap siapa sebenarnya Covid-19. Kemampuan akademik para penulis tentu tidak diragukan lagi. Berpuluh tahun para penulis telah berkutat di bidangnya, sehingga refleksi berpikir dan analisisnya akan mempunyai presisi yang tinggi. Tulisan ini bukan konklusi akhir, namun sebuah frase awal yang akan disusul frase-frase berikutnya menuju kesempurnaan.

IDI Wilayah Jawa Timur, merasa sangat beruntung mempunyai anggota-anggota dengan kualitas intelektual yang tinggi yang tersebar di pusat pendidikan kedokteran dan rumah sakit daerah. Mereka adalah bibit-bibit unggul, bunga-bunga indah, aset-aset istimewa yang akan menghasilkan madu ilmu yang sangat dinantikan bagi umat manusia, sekarang, dan mendatang. Karya ini untuk bukti bahwa IDI Jawa Timur dan semua anggotanya tetap setia menjaga marwah organisasi, marwah profesi, dan hati putih, bahwa kita adalah dokter dan selamanya tetap dokter, dengan segala hati baiknya.

Malang, 16 Desember 2020  
IDI Wilayah Jawa Timur

DR. Dr. Sutrisno, SpOG.K  
Ketua  
NPA IDI: 84113

---

## PRAKATA

---

"Aku rela dipenjara asalkan tetap bersama buku, karena dengan buku aku bebas", kata-kata bijak *Mohammad Hatta*. Buku adalah jendela untuk melaspandangan mata kita ke dunia, mengajak intuisi kita menjadi lebih tajam dan membangkitkan semangat untuk menjalani hidup lebih baik. Buku adalah rekaman sejarah, rekaman situasi, rekaman isi hati, dan bukti sebuah eksistensi. Betapa pentingnya sebuah buku untuk menilai sebuah peradaban. Kemajuan ilmu pengetahuan sebuah bangsa tercermin dari banyaknya jumlah artikel dan tulisan ilmiah yang dihasilkan tangan-tangan anak bangsa tersebut. Dan ini tidak bisa dipungkiri, karena sejarah telah membuktikannya.

Dari urutan waktu terbit secara resmi, ini adalah buku kedua yang diterbitkan oleh IDI Wilayah Jawa Timur. Topik utamanya tetap Covid-19, karena sungguh penyakit ini masih banyak menyimpan rahasia yang luar biasa gelapnya. Ribuan tulisan ilmiah dengan topik sentral Covid-19, telah dipublikasikan dan tetap menyisakan banyak pertanyaan yang masih sumir jawabannya. Waktu yang akan mengungkapnya, insan akademik dan peneliti yang melakukannya. Tidak dipungkiri, dari kaca mata ilmu pengetahuan, Covid-19 telah memicu perkembangan ilmu pengetahuan secara eksponensial di semua cabang. Bidang kesehatan sangat luar biasa kecepatannya, bidang IT, internet, perilaku, psikologi, ekonomi, pendidikan, dan bidang lain tidak kalah kemajuannya. Covid-19 telah menjadi pemicu akselerasi perkembangan ilmu yang belum pernah dialami selama kurun waktu perjalanan peradaban manusia modern, meskipun pandemi ini telah merenggut 1,5 juta lebih nyawa manusia, dan ribuan jiwa tenaga kesehatan. Menurut direktur jendral WHO, proporsi

tenaga kesehatan adalah 3% dari populasi manusia, namun 17% korban meninggal adalah tenaga kesehatan. Sungguh sangat berat tekanan yang dihadapi tenaga kesehatan dan ini akan berlangsung lama (tahunan).

Buku ini mencoba mengupas manifestasi Covid-19 dengan pokok tinjauan dari organ ke organ, atau sistem. Ini sangat menarik karena akan membuat lebih terang manifestasi penyakit ini yang beraneka rupa dan membingungkan dalam tata alur diagnosis, dan pada akhirnya terkait terapinya. Tinjauan yang sistematis akan memperluas cakrawala para dokter dalam menghadapi kasus harian sehingga akan membuat lebih percaya diri dan keberanian dalam membuat diagnosis saat berpraktik klinis harian.

Buku adalah rekaman situasi saat ditulis, sari pati kondisi yang dihadapi terkini. Buku ini adalah usaha untuk membuat semakin terang Covid-19 yang masih remang. Editor sangat berterima kasih kepada para penulis yang telah dengan kesungguhan dan niat hati yang baik untuk meluangkan waktu menyusun tiap babnya. Niat baik dan keikhlasan akan membuat isi buku ini lebih bermakna secara keilmuan dan bermakna secara rohani. Ilmu adalah konstanta yang nilainya sangat variabel dan tak bisa diduga untuk membuat amal menjadi bertambah bobot kebaikannya. Semoga apa yang para penulis donasikan ini mendatangkan kebaikan dan barokah dunia dan akhirat bagi penulis, keluarga, dan anak turunya. Aamiin.

Kami mengajak para cendekia yang lain untuk bergabung membuat sebuah tulisan. Tulisan ilmu kesehatan, kedokteran, humaniora, hukum, seni, dan semua aspek kehidupan, sama baiknya, sama mulianya. Kami sangat gembira bila para dokter dan insan kesehatan selalu menunjukkan karya meski di tengah bencana.

Editor

DR. Dr. Sutrisno, Sp.OG(K)

DR. Dr. Achmad Chusnu Romdhoni, Sp.THT-KL(K), FICS

DR. Dr. Andrianto, Sp.JP(K), FIHA, FAsCC

## DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	vii
PRAKATA	xi
DAFTAR TABEL	xxi
DAFTAR GAMBAR	xxiii
DAFTAR SINGKATAN	xxvi
PROLOG	xxxiii

### **01 PERKEMBANGAN TERBARU, COVID-19, PENYAKIT SERIBU WAJAH** 1

Pengantar	1
Covid-19 adalah Penyakit yang Sangat Dinamis	2
Virologi	3
Patogenesis	5
Transmisi Covid-19	7
Gambaran Klinis	8
Diagnosis	14
Pengobatan	14
Pertanyaan-Pertanyaan yang Belum Terjawab	22
Vaksinasi	37
Ringkasan	40

<b>02</b>	<b>TINJAUAN EPIDEMOLOGI MANIFESTASI KLINIS COVID-19</b>	<b>47</b>	<b>06</b>	<b>MANIFESTASI KLINIS SISTEM KARDIOVASKULAR PADA COVID-19 DENGAN BADAI SITOKIN</b>	<b>113</b>
	Pengantar	47		Pengantar	113
	Covid-19 Tanpa Gejala (Asimtomatis)	50		Patogenesis Covid-19	114
	Covid-19 dengan Gejala (Simtomatis)	52		Gambaran Imunologis Infeksi Covid-19	115
	Covid-19 dengan Gejala Ekstrapulmonal	54		Badai Sitokin pada Covid-19	118
	Ringkasan	56		Mekanisme Potensial Pengaruh Akut SARS-CoV-2 pada Sistem Kardiovaskular	120
<b>03</b>	<b>MANIFESTASI NEUROLOGIS INFEKSI COVID-19</b>	<b>59</b>		Manifestasi Kardiovaskular pada Covid-19 dengan Badai Sitokin	122
	Pengantar	59		Manajemen	128
	Neurobiologi Infeksi Covid-19	60		Prognosis	137
	Manifestasi Covid-19 pada Sistem Saraf Pusat	63		Ringkasan dan Rekomendasi	138
	Ringkasan	74	<b>07</b>	<b>PENGARUH COVID-19 PADA SALURAN CERNA</b>	<b>141</b>
<b>04</b>	<b>MANIFESTASI KLINIS COVID-19 PADA SISTEM THT-KL</b>	<b>79</b>		Pengantar	141
	Pengantar	79		Patofisiologi	142
	Manifestasi Bidang THT-KL	79		Manifestasi Klinis dan Diagnosis	144
	Ageusia	80		Diagnosis Covid-19	147
	Anosmia	82		Covid-19 dan <i>inflammatory bowel disease</i> (IBD)	149
	Ketuliaan Mendadak	87		Transmisi Covid-19 melalui Fekal-Oral	150
	Ringkasan dan Rekomendasi	92		Gejala Gastrointestinal sebagai Faktor Prognosis Pasien Covid-19	151
<b>05</b>	<b>MANIFESTASI KLINIS COVID-19 PADA SISTEM RESPIRASI</b>	<b>95</b>		Terapi Covid-19 dengan Manifestasi Gastrointestinal	152
	Pengantar	95		Ringkasan dan Rekomendasi	153
	Manifestasi Klinis Covid-19 pada Sistem Respirasi	96			
	Alur Diagnostik/Algoritma	106			
	Manajemen Klinis Singkat	107			
	Ringkasan & Rekomendasi	109			

## **08 MANIFESTASI KLINIS COVID-19 PADA SISTEM GINJAL 159**

Pengantar	159
Epidemiologi Keterlibatan Sistem Ginjal pada Covid-19	160
Patogenesis Kelainan Sistem Ginjal pada Covid-19	161
Gambaran keterlibatan sistem ginjal pada Covid-19	168
Manifestasi Klinis Kelainan Sistem Ginjal pada Covid-19	169
Prinsip Manajemen Keterlibatan Ginjal pada Pasien Covid-19	172
Ringkasan dan Rekomendasi	176

## **09 MANIFESTASI KLINIS COVID-19 PADA SISTEM KULIT 183**

Pengantar	183
Epidemiologi	184
Patofisiologi	185
Macam-Macam Manifestasi Klinis Covid-19 di Kulit	186
Karakteristik yang Berhubungan dengan Masing-Masing Manifestasi Klinis	193
Kelainan Kulit yang Berhubungan dengan Pandemi Covid-19	194
Ringkasan dan Rekomendasi	196

## **10 MANIFESTASI KLINIS COVID-19 PADA KEHAMILAN 199**

Pengantar	199
Respons Imun Maternal terhadap Infeksi Virus Covid-19	200
Gejala Covid-19 pada Wanita Hamil	201

Komplikasi Covid-19 pada Kehamilan	203
Skrining dan Diagnosis Covid-19 pada Kehamilan	204
Asuhan Antenatal Selama Pandemi Covid-19	205
Tata Laksana Covid-19 pada Kehamilan	207
Transmisi Vertikal	210
Rawat Gabung dan Menyusui	211
Ringkasan dan Rekomendasi	213

## **11 MANIFESTASI KLINIS COVID-19 PADA SISTEM HEMATOLOGI DAN KOAGULASI 217**

Pengantar	217
Abnormalitas Darah Perifer	217
Hapusan Darah Tepi dan Gambaran Morfologi	220
Gangguan Koagulasi pada Covid-19	220
Penanda Koagulopati pada Covid-19	222
Peranan Profilaksis Antikoagulan pada Koagulopati Covid-19	223
Ringkasan	227

## **12 MANIFESTASI KLINIS COVID-19 PADA SISTEM IMUN 231**

Pengantar	231
Infeksi SARS-CoV-2	231
Imunitas Bawaan ( <i>Innate Immunity</i> )	233
Respons Imun Adaptif	234
Respons Imun Humoral (Antibodi)	236
<i>Antibody-Dependent Enhancement</i> (ADE)	238
Badai Sitokin	238
Spektrum Klinis-Imunologis Covid-19	243
Profil Immunologi Pasien Covid-19	245
Pengaruh Usia pada Respons Imun terhadap SARS-CoV-2	246



	Penghindaran terhadap Respons Imun ( <i>Immune Evasion</i> ) oleh SARS-CoV-2	247
	Ringkasan dan Rekomendasi	248
<b>13</b>	<b>PELAYANAN DI BIDANG ORTHOPAEDI DAN TRAUMATOLOGI SELAMA PANDEMI COVID-19</b>	<b>257</b>
	Pengantar	257
	Gambaran Pelayanan Orthopaedi dan Traumatologi selama Pandemi Covid-19	258
	Ringkasan	263
<b>14</b>	<b>MINI-REVIEW: MANIFESTASI KLINIS PADA NEONATUS SELAMA PANDEMI COVID-19</b>	<b>265</b>
	Pengantar	265
	Gambaran Klinis Neonatus yang Lahir dari Ibu terinfeksi Covid-19	266
	Risiko Transmisi Covid-19 selama Menyusui	268
	Tata Laksana Covid-19 pada Neonatus	269
	Ringkasan	269
<b>15</b>	<b>MANIFESTASI KLINIS COVID-19 PADA TUMBUH KEMBANG ANAK</b>	<b>273</b>
	Pengantar	273
	Manifestasi Klinis Covid-19 pada Tumbuh Kembang Anak	274
	Rekomendasi Upaya Meningkatkan Tumbuh Kembang Anak	280
<b>16</b>	<b>MANIFESTASI KLINIS COVID-19 PADA PASIEN KANKER</b>	<b>287</b>
	Pengantar	287
	Tujuan yang Ingin Dicapai	288
	Kanker, Covid-19, dan Sistem Imun	288

	Manifestasi Klinis Covid-19 pada Pasien Kanker	291
	Prosedur Pengujian/Tes Covid-19 pada Pasien Kanker	294
	Perubahan dalam Perawatan Kanker	296
	Ringkasan	305
<b>17</b>	<b>MANIFESTASI KLINIS PASIEN KRITIS PNEUMONIA COVID-19</b>	<b>309</b>
	Pengantar	309
	Tujuan yang Ingin Dicapai	310
	Patofisiologi Covid-19	311
	ARDS pada Covid-19	317
	Sepsis dan Syok Sepsis pada Covid-19	324
	Emboli Paru pada Covid-19	328
	Ringkasan dan Rekomendasi	334
<b>18</b>	<b>MANIFESTASI PSIKOLOGIS PASIEN COVID-19</b>	<b>339</b>
	Pengantar	339
	Mekanisme Neurobiologik Gangguan Psikiatrik Pasien Covid-19	340
	Manifestasi Psikologis Pasien Covid-19	343
	Faktor risiko manifestasi psikologis hingga gangguan psikiatrik	348
	Faktor Pelindung	350
	Penatalaksanaan Komprehensif Manifestasi Psikologis Pasien Covid-19	350
	Manifestasi Psikologis Pasien Covid-19 Anak dan Remaja	360
	Manifestasi Psikologis Pandemi Covid-19 Non Pasien	363
	Rekomendasi	365
	Rangkuman	366

**19 MANIFESTASI GANGGUAN FUNGSI PADA PASIEN COVID-19** 373

Pengantar	373
Pathoepidemiologi Gangguan Fungsi pada Pasien Covid-19	375
Rehabilitasi Medik Gangguan Fungsi pada Pasien Covid-19	380
Ringkasan	393

**20 MANIFESTASI GEJALA COVID-19 ANAK** 395

Pengantar	395
Epidemiologi	395
Bagaimana anak-anak tertular Covid-19?	396
Apakah anak bisa menularkan ke yang lainnya?	396
Manifestasi Klinis	397
Pemeriksaan Penunjang	401
Ringkasan	404

**TIM PENYUSUN BUKU** 406

**DAFTAR TABEL**

<b>Tabel 2.1</b>	Tingkat Gejala yang Terlihat dengan Kasus Covid-19	52
<b>Tabel 2.2</b>	Sensitivitas dan spesifisitas beberapa gejala yang muncul pada infeksi Covid-19	53
<b>Tabel 3.1</b>	Komplikasi Neurologis pada Infeksi Covid-19	64
<b>Tabel 5.1</b>	Studi Meta-Analisis Manifestasi Klinis Paru pada Covid-19	97
<b>Tabel 5.2</b>	Manifestasi Klinis, Abnormalitas Pemeriksaan Laboratorium, dan Faktor Risiko yang Berkontribusi pada Sistem Respirasi Akibat Covid-19	98
<b>Tabel 5.3</b>	Konsensus <i>The Radiological Society of North America (RSNA)</i> untuk Penemuan CT-Toraks pada Covid-19	101
<b>Tabel 5.4</b>	Skoring untuk Penapisan Cepat Covid-19	106
<b>Tabel 5.5</b>	Ringkasan Obat yang Menjadi Pilihan untuk Pengobatan Covid-19	108
<b>Tabel 6.1</b>	Proses Potensial, Target Terapeutik, dan Agen Kandidat untuk Covid-19	135
<b>Tabel 6.2</b>	Pengobatan dan Sistem Kardiovaskular	136
<b>Tabel 8.1</b>	Definisi AKI berdasar KDIGO	169
<b>Tabel 8.2</b>	Tata laksana berdasar risiko AKI pada pasien Covid-19	173
<b>Tabel 8.3</b>	Faktor-Faktor Risiko Potensial terhadap AKI-Covid-19	178
<b>Tabel 9.1</b>	Reaksi obat pada kulit yang disebabkan oleh terapi pada penderita Covid-19	192
<b>Tabel 10.1</b>	Panduan POGI pemeriksaan antenatal pada masa pandemi	206
<b>Tabel 11.1</b>	Penilaian Risiko VTE (Skor IMPROVE)	223
<b>Tabel 11.2</b>	Penilaian Risiko VTE (Skor PADUA)	223
<b>Tabel 11.3</b>	Skoring risiko perdarahan IMPROVE	224
<b>Tabel 12.1</b>	Kriteria Prediksi Badai Sitokin	242

<b>Tabel 13.1</b>	Daftar sebaran berdasarkan derajat keparahan pasien orthopaedi Covid-19 di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Jawa Timur	260
<b>Tabel 13.2</b>	Sebaran pasien orthopaedi dengan Covid-19 yang meninggal di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Jawa Timur	261
<b>Tabel 13.3</b>	Sebaran pasien orthopaedi dengan Covid-19 yang terkonversi dari negatif menjadi terkonfirmasi Covid-19 ketika berada dirawat inap RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Jawa Timur	261
<b>Tabel 13.4</b>	Jumlah pemeriksaan rapid dan swab PCR terhadap PPDS orthopaedi RSUD Dr. Soetomo yang berisiko	262
<b>Tabel 16.1</b>	Mengidentifikasi Covid-19 pada Penderita Kanker	294
<b>Tabel 16.2</b>	Beberapa contoh pada kondisi risiko rendah dan tinggi di mana penundaan pengobatan kanker dapat memengaruhi hasil klinis	299
<b>Tabel 16.3</b>	Rekomendasi Terapi pada Kanker di Masa Pandemi Covid-19	300
<b>Tabel 16.4</b>	Pertimbangan Terapeutik untuk Beberapa Jenis Kanker Selama Pandemi SARS-CoV-2	303
<b>Tabel 17.1</b>	ARDS Definisi Berlin 2012	318
<b>Tabel 17.2</b>	Dukungan ventilasi untuk pasien CARDS sesuai kondisi selama terapi	323
<b>Tabel 17.3</b>	Kriteria qSOFA dan SOFA	326
<b>Tabel 17.4</b>	<i>Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment Score</i>	327
<b>Tabel 17.5</b>	Sistem Skoring Geneva	330
<b>Tabel 17.6</b>	Kriteria WELLS	330
<b>Tabel 17.7</b>	Dosis Modifikasi Heparin Berdasarkan Nilai APTT	332
<b>Tabel 17.8</b>	Kontraindikasi Pemberian Terapi Fibrinolitik	333
<b>Tabel 18.1</b>	Manifestasi Psikologis Pasien Covid-19	344
<b>Tabel 18.2</b>	DKJPS pada OTG, ODP, PDP, dan pasien konfirmasi Covid-19	353
<b>Tabel 18.3</b>	Intervensi untuk anak dan remaja mengatasi stres selama pandemi Covid-19	361
<b>Tabel 20.1</b>	Klasifikasi Klinis	400
<b>Tabel 20.2</b>	Gambaran Laboratorium Berdasar Derajat Keparahan	402
<b>Tabel 20.3</b>	Perbandingan Laboratorium Anak dan Dewasa	402

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 1.1</b>	Struktur SARS-CoV-2	4
<b>Gambar 1.2</b>	Ikatan Virus ke Jaringan Inang	6
<b>Gambar 1.3</b>	Gambaran Klinis Covid-19	10
<b>Gambar 2.1</b>	Laporan kasus Covid-19 mingguan region WHO, dan kematian global per tanggal 22 November 2020	48
<b>Gambar 2.2</b>	Perkembangan nasional kasus terkonfirmasi positif Covid-19 per hari, data per 30 November 2020	48
<b>Gambar 2.3</b>	Gejala yang dialami oleh pasien terkonfirmasi positif Covid-19 di Indonesia	49
<b>Gambar 2.4</b>	Estimasi pengelompokan proporsi kasus asimtomatik berdasarkan subpopulasi.	51
<b>Gambar 3.2</b>	Perjalanan klinis infeksi Covid-19 dan waktu munculnya gejala klinis dan komplikasi neurologis pada penderita Covid-19	63
<b>Gambar 4.1</b>	Sistem Penghidu	84
<b>Gambar 4.2</b>	Alat Pelindung Diri Level 2	85
<b>Gambar 4.3</b>	Management of patients with the new onset anosmia during the Covid pandemic	87
<b>Gambar 4.4</b>	Audiometri Nada Murni Sebelum Terapi	90
<b>Gambar 4.5</b>	Audiometri Nada Murni Setelah Terapi	91
<b>Gambar 5.1</b>	Progresi Penyakit Akut pada Covid-19	99
<b>Gambar 5.2</b>	Derajat Keparahan Infeksi SARS-CoV-2 dengan Tipikal Karakteristik	102

<b>Gambar 5.3</b>	Presentasi Gejala, Biokimia, dan Radiologi dalam Perjalanan Klinis Covid-19	105
<b>Gambar 5.4</b>	Alur Penapisan Cepat untuk Pasien Covid-19 dari Hasil Skrining	107
<b>Gambar 6.1</b>	Immunopatogenesis Covid-19	116
<b>Gambar 6.2</b>	Kebocoran Vaskuler dan Edema Paru	117
<b>Gambar 6.3</b>	Covid-19 dan Sistem Kardiovaskular	122
<b>Gambar 8.1</b>	Mekanisme AKI infeksi SARS-CoV-2.	162
<b>Gambar 8.2</b>	Peran ACE2 dan RAAS pada Infeksi SARS-CoV-2.	165
<b>Gambar 8.3</b>	Manajemen AKI-Covid-19 Berbasis Stadium AKI.	174
<b>Gambar 9.1</b>	Pasien Terkonfirmasi Covid-19. (a,b) Area akral eritema-edema dengan vesikel atau pustula (pseudo-chilblain); (c) vesikel menyebar monomorfik (yaitu pada tahap yang sama); (d) Lesi urtikaria.	187
<b>Gambar 9.2</b>	Pasien Terkonfirmasi Covid-19 (a) Erupsi makulopapular. Beberapa lesi bersifat perifolikular; (b) Papula infiltrasi pada akral (pseudovesikuler); (c) Papula pada akral (seperti eritema multiforme); (d) Area livedoid.	188
<b>Gambar 9.3</b>	Pasien Terkonfirmasi Covid-19. (A) lesi makulopapuler eksantem yang diffuse pada badan. (B) rash makula hemorrhagic pada lengan.	189
<b>Gambar 9.4</b>	Urtikaria di dahi, akral tangan, dan kaki pada pasien perempuan di Prancis	190
<b>Gambar 9.5</b>	Ruam purpura pada kedua regio periaksila pada pasien Covid-19 di Spanyol	190
<b>Gambar 9.6</b>	Papul merah keunguan pada dorsal jari-jari kedua tangan serta eritema di daerah subungual pada pasien di Kuwait	191
<b>Gambar 10.1</b>	Algoritma skrining dan diagnosis ibu hamil di RS	205
<b>Gambar 11.1</b>	Alur Pemberian Profilaksis Antikoagulan pada Pasien Covid-19	225
<b>Gambar 11.2</b>	Perimbangan Pemberian Antikoagulan Terapeutik pada Pasien Covid-19	
<b>Gambar 12.1</b>	Respons imun terhadap virus korona dan virus pernapasan lainnya	235
<b>Gambar 12.2</b>	Model umum respons sel T dan sel B (plasmablas, antibodi) terhadap infeksi SARS-CoV-2 yang diproyeksikan sampai lebih dari 1 tahun setelah infeksi.	237
<b>Gambar 12.3</b>	Representasi skematis dari gambaran klinis versus respons sitokin inflamasi patogen pada infeksi SARS-CoV-2	240

<b>Gambar 12.4</b>	Spektrum Klinis dan Imunologis Covid-19	244
<b>Gambar 12.5</b>	Mekanisme Penghindaran Respons Imun ( <i>Immune Evasion</i> ) oleh SARS-CoV-2.	247
<b>Gambar 13.1</b>	Daftar sebaran berdasarkan jenis kelamin pasien orthopaedi dengan Covid-19 di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Jawa Timur	259
<b>Gambar 13.2</b>	Daftar sebaran berdasarkan usia pasien orthopaedi dengan Covid-19 di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Jawa Timur	260
<b>Gambar 13.3</b>	Sebaran pasien orthopaedi dengan Covid-19 yang dilakukan tindakan di kamar operasi di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Jawa Timur	262
<b>Gambar 15.1</b>	Prevalensi Stunting Sebelum dan Selama Pandemi Covid-19 di Provinsi Kepulauan Bangka Belitung	275
<b>Gambar 16.1</b>	Interaksi antara SARS-CoV-2 dan Biologi Kanker	291
<b>Gambar 17.1</b>	Perjalanan klinis pneumonia Covid-19 yang berkembang menjadi ARDS.	311
<b>Gambar 17.2</b>	Patofisiologi Virus SARS-CoV-2	313
<b>Gambar 17.3</b>	Patogenesis SARS-CoV-2 yang berikatan dengan reseptor ACE-2 dan mekanisme ACE-2 dalam memengaruhi hiperkoagulabilitas darah	315
<b>Gambar 17.4</b>	Sistem Koagulasi, Antikoagulasi, dan Fibrinolisis	316
<b>Gambar 17.5</b>	Kondisi CT-scan empat pasien.	320
<b>Gambar 17.6</b>	Gambaran Ultrasonography Paru-paru ARDS Akibat Covid-19.	321
<b>Gambar 17.7</b>	Protokol Terapi Respirasi dan Rescue untuk CARDS	322
<b>Gambar 17.8</b>	Algoritma Skrining dengan Kecurigaan Sepsis dan Syok Septik	325
<b>Gambar 17.9</b>	Algoritma Pemeriksaan dan Tata Laksana Pasien Covid-19 dengan Kecurigaan Emboli Paru oleh Konsortium Tim Respons Emboli Paru (PERT).	329
<b>Gambar 17.10</b>	Algoritma Tata Laksana Emboli Paru pada Pasien Covid-19	333
<b>Gambar 19.1</b>	Diagram munculnya gangguan fungsi	375
<b>Gambar 19.2</b>	Peranan rehabilitasi awal pada pencegahan PICS	382
<b>Gambar 19.3</b>	Diagram alur perawatan pasien Covid-19	382

## DAFTAR SINGKATAN

AAD	: American Academy of Dermatology
AAK	: Associated protein kinase
AC	: Anticoagulation
ACC	: American College of Cardiology
ACE-2	: Angiotensin Converting Enzyme-2
ACS	: Acute Coronary Syndrome
ADEM	: Acute Disseminated Encephalomyelitis
AECC	: American-European Consensus Conference
AGEP	: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis
AHA	: American Heart Association
AIS	: Alveolar Interstitial Syndrome
AKI	: Acute Kidney Injury
ALK	: Anaplastic Lymphoma Kinase
ALT	: Alanine Aminotransferase
ANC	: Antenatal Care
ANE	: Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy
ANG	: Angiotensin
AP2	: Adapter complex protein 2
APD	: Alat Pelindung Diri
APC	: Antigen Presenting Cell
APTT	: Activated Partial Thromboplastin Time
ARB	: Angiotensin 2 Receptor Blocker
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
ASCO	: American Society of Clinical Oncology
ASI	: Air Susu Ibu
AST	: Aspartate Aminotransferase
BAB	: Buang Air Besar

BAK	: Buang Air Kecil
BAL	: Bronchoalveolar Lavage
BBB	: Blood Brain barrier
BITEs	: Bispesifik T Cell engager
BLUE	: Bedside Lung Ultrasound in Emergency
BPJS	: Badan penyelenggaraan jaminan sosial
BPOM	: Badan Pengawasan Obat dan Makanan
CAP	: Community Acquired Pneumonia
CAR-T	: Chimeric Antigen Receptor T
CCU	: Coronary Care Unit
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CFR	: Case Fatality Rate
CI	: Confidence Interval
CK	: Creatine Kinase
CMV	: Cytomegalovirus
Covid-19	: Coronavirus Disease 2019
COX	: Cyclooxygenase
CP	: Cytoplasm Domain
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure
CRH	: Corticotropin-releasing hormone
CRP	: C-Reactive Protein
CRRT	: Continous Renal Replacement Therapy
CRS	: Cytokines Release Syndrome
CSF	: Cerebrospinal Fluid
CSS	: Cytokine Storm Syndrome
CTA	: CT Angiography
CTG	: Cardiotocography
CTLA	: Cytotoxic T Lymphocyte Antigen
CT-scan	: Computed Tomography Scan
CVD	: Cerebrovascular Disease
CVP	: Central Venous Pressure
CXR	: Chest X Ray
DAMPs	: Damage Associated Molecular Patterns
DC	: Dendritic Cell
DCIS	: Ductal Carcinoma in Situ
DIC	: Disseminated Intravascular Coagulation
DKJPS	: Dukungan Kesehatan Jiwa Psikososial
DNA	: Deoxyribo Nucleic Acid
DPL	: Darah Perifer Lengkap
DVT	: Deep vein Thrombosis
ECMO	: Extracorporeal Membrane Oxygenation
EEG	: Electroencephalography
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay  
 ETT : Endotracheal tube  
 EUA : Emergency Use Authorization  
 EMG : Electromyography  
 ER : Estrogen Receptor  
 ESMO : European Society of Medical Oncology  
 ESR : Erythrocyte Sedimentation Rate  
 Faskes : Fasilitas Kesehatan  
 FDP : Fibrinogen Degradation Product  
 FIO2 : Oxygen Fraction  
 FP : Fusion Peptide  
 FSGS : Focal Segmental Glomerulonecrosis  
 GAD : Generalized Anxiety Disorder  
 GAK : G-Associated Kinase  
 GBPT : Gedung Bedah Pusat Terpadu  
 GBS : Guillain Barre Syndrome  
 GGO : Ground Glass Appearance  
 GI : Gastrointestinal  
 GM-CSF : Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)  
 GRP : Gastrin Releasing Peptide  
 HAMA : Hamilton Anxiety Rating Scale  
 HAMD : Hamilton Depression Rating Scale  
 HCOV : Human Coronavirus  
 HCW : Health Care workers  
 HD : Hemodialisa  
 HF : Heart Failure  
 HFNC : High Flow Nasal Canule  
 HIV : Human Immunodeficiency Virus  
 HLA : Human Leukocyte Antigen  
 HNSCC : Head and Neck Squamous Cell Carcinoma  
 HPA : Hipotalamus- Pituitari - Adrenal  
 HPIV : Human Parainfluenza Virus  
 HPV : Human Papilloma Virus  
 HRCT : High Resolution Computed Tomography  
 hRV5 : Human Rhinovirus  
 HSCT : Hematopoietic Stem Cell Transplantation  
 HSV : Herpes Simpleks Virus  
 IAV : Virus Influenza A  
 IBD : Inflammatory Bowel Disease  
 ICI : Immune Checkpoint Inhibitors  
 ICU : Intensive Care Unit  
 IDAI : Ikatan Dokter Anak Indonesia  
 IDI : Ikatan Dokter Indonesia

IFN : Interferon  
 IgA : Immunoglobulin A  
 IgG : Immunoglobulin G  
 IgM : Immunoglobulin M  
 IGD : Instalasi Gawat Darurat  
 IL- : Interleukin  
 ILI : Influenza-like illness  
 IMA : Infark Miokard Akut  
 IP : Inducible Protein  
 ISPA : Infeksi Saluran Pernapasan Akut  
 ISTH : International Society on Thrombosis and Haemostasis  
 IUGR : Intrauterine Growth Restriction  
 IV : Intravena  
 IVIG : Intravenous immunoglobulin therapy  
 JAKSTAT : Janus kinase-signal transducer and activator of transcription  
 JATIM : Jawa Timur  
 K-DIGO : Kidney Disease: Improving Global Outcomes  
 Kemenkes : Kementerian Kesehatan  
 LCS : Liquor Cerebrospinalis  
 LDH : Lactate dehydrogenase  
 LE : Lower extremity  
 LED : Laju endap darah  
 LMWH : Low molecular weight heparin  
 LUS : Point of Care Lung Ultrasound  
 MAP : Mean Arterial Pressure  
 MCP : Monocyte Chemoattractant Protein  
 MDD : Major Depressive Disorder  
 MDSC : Myeloid Derived Suppressor Cell  
 MEOVS : Modified Early Obstetrics Warning Score  
 MERSCoV : Middle-East Respiratory Syndrome Coronavirus  
 MHPSS : Mental Health and Psycho-Social Support  
 MIP1A : Macrophage inflammatory protein 1 alpha  
 MISC : Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)  
 MOF : Multiple Organ Failure  
 MRCC : Metastatic Renal Cell Carcinoma  
 MRI : Magnetic Resonance Imaging  
 Nakes : Tenaga Kesehatan  
 NCIRD : National Center for Immunization and Respiratory Disease  
 NFkB : Nuclear factor kappa beta  
 NIH : National Institute of Health  
 NIV : Non Invasive Ventilation  
 NK : Natural Killer  
 NLR : Neutrophil/Lymphocyte Ratio

NOACs : Novel Oral Anti Coagulants  
 NoAF : New onset Atrial Fibrillation  
 NPY : Neuroendokrin peptida  
 NSAID : Non Steroid Anti inflammatory Disease  
 NSCLC : Non-small cell lung cancer  
 NST : Non stress test  
 NTD : N-Terminal Domain  
 ODP : Orang dalam pemantauan  
 OTG : Orang tanpa gejala  
 PAI : Plasminogen activator inhibitor  
 PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale  
 PAP : Plasmin-antiplasmin  
 PAPDI : Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia  
 PAUD : Pendidikan Anak Usia Dini  
 PBI : Penerima Bantu Iuran  
 PBW : Predicted Body Weight  
 PCR : Polymerase Chain Reaction  
 PCT : Procalcitonin  
 PD-L1 : Programmed death - ligand 1  
 PDP : Pasien dalam pengawasan  
 PDPI : Perhimpunan Dokter Paru Indonesia  
 PDSKJI : Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia  
 PE : Pulmonary Embolism  
 PEEP : Positive end-expiratory pressure  
 PERDATIN : Perhimpunan Dokter Spesialis Anestesi dan Terapi Intensif Indonesia  
 PERKI : Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia  
 PERT : Pulmonary embolism response team  
 PESI : PE Severity Index  
 PGK : Penyakit ginjal kronis  
 PGTA : Penyakit ginjal tahap akhir  
 PHQ : Patient Health Questionnaire  
 PICS : Post Intensive Care Syndrome  
 PIOPED : Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis  
 PLAPS : posterolateral Alveolar or Pleural Syndrome  
 PMT : Pulmonary Microthrombosis  
 POCT : Point of Care Testing  
 POGI : Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia  
 PPDS : Program Pendidikan Dokter Spesialis  
 PPE : Personal Protective Equipment  
 PRR : Pattern Recognition Receptor  
 PSBB : Pembatasan Sosial Berskala Besar  
 PT : Perguruan Tinggi

PTA : Pure Tone Average  
 PTSD : Posttraumatic Stress Disorder  
 PTT/APTT : Partial Thromboplastin Time/Activated Partial Tromboplastin Time  
 P-SILI : Patient Self-Inflicted Lung Injury  
 RAAS : Renin Angiotensin Aldosterone System  
 RAS : Renin-angiotensin system  
 RBD : Receptor Binding Domain  
 RCT : Randomized Clinical Trial  
 RI : Republik Indonesia  
 RIK : Ruang Isolasi Khusus  
 RNA : Ribonucleic Acid  
 ROS : Reactive Oxygen Species  
 RR : Respiratory Rate  
 RRT : Renal Replacement Therapy  
 RS : Rumah Sakit  
 RSDS : Rumah Sakit Umum dr. Soetomo Surabaya  
 RSNA : Radiology Society of North America (RSNA)  
 RSUD : Rumah Sakit Umum Daerah  
 RSV : Rrespiratory Syncytial Virus  
 RT : Rukun Tetangga  
 RT LAMP : Reverse Transcription Loop-mediated Isothermal Amplification  
 RT PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction  
 RW : Rukun Warga  
 POGI : Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia  
 SARS CoV-2 : Severe Acuter Respiratory Syndrome Coronavirus-2  
 Satgas : Satuan tugas  
 SBT : Spontaneous Breathing Trial  
 SC : Sectio Caesaria  
 SCr : Serum creatinin  
 SD : Sekolah Dasar  
 SDGs : Sustainable Developmen Goals  
 SDRIFE : Symmetrical Drug-Related Intertiginous and Flexural Exanthema  
 sHLH : Secondary Hemophagocytic Lymphohistocytosis  
 sIgA : Secretory Immunoglobulin A  
 SJS : Steven Johnson Syndorme  
 SMA : Sekolah Menengah Atas  
 SME : Social media Exposure  
 SMP : Sekolah Menengah Pertama  
 SMS : Short Message Service  
 SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

SpO2	: Oxygen Saturation
SRQ	: Self Reporting Questionnaire
SSNHL	: Sudden Sensorineural Hearing Loss
SSP	: Sistem Saraf Pusat
SSRI	: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
STEMI	: ST-segment elevation myocardial infarction
t-PA	: tissue plasminogen activator
TEV	: Thromboemboly vena
TF-CBT	: Trauma Focused Cognitive Behavior Therapy
THT	: Telinga Hidung Tenggorokan
TK	: Taman Kanak-Kanak
TKI	: Tyrosine Kinase Inhibitor
TLR	: Toll-like receptor
TM	: Trans membrane
TMPRSS	: Transmembrane Protein Serine
TNF	: Tumor necrosis factor
TNI	: Tentara Nasional Indonesia
TSS	: Toxic Shock Syndrome
TTE	: Transthoracical Echocardiogram
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral
UAE	: Uni Emirate Arab
UFH	: Unfractionated heparin
UGD	: Unit Gawat Darurat
UL	: Urine Lengkap
UNICEF	: United Nations Children's Fund
USA	: United States of America
USG	: Ultrasonography
UV	: Ultraviolet
VAP	: Ventilator Associated Pneumonia
VILI	: Ventilator-Induced Lung Injury
VIP	: Vasoactive Intestinal Polypeptida
VTE	: Venous Thromboembolism
vWF	: von Willebrand
WBC	: White Blood Cell
WHO	: World Health Organization
WGS	: Whole Genome Sequencing

## PROLOG

*Sutrisno*

*Storms never last do they baby*

*Bad times all pass with the wind*

*Your hand in mine stills the thunder*

*And your love makes the sun want to shine*

*(Storm never last, 1981)*

Bait di atas adalah penggalan lagu yang ditulis Jessi Colter tahun 1981. Ide dasarnya adalah betapa berat mengarungi keluarga, sebuah pernikahan, yang berawal dari sebuah kebahagiaan dan berjalan menuju suatu arah, yang penuh ketidakpastian. Keyakinan dan optimisme tetap merupakan modal utama, karena badai kehidupan akan ada saatnya mereda, atau bahkan sisi lain memang kehidupan akan selalu disertai badai topan, karena di dalam masalah adalah menyimpan makna. Sebuah kehidupan adalah dinamika. Hukum-hukum fisika mengajarkan bahwa tanpa gerak semua runtuh. Gerak kehidupan dalam tataran kecil bisa berupa hitam putih, bahagia dan derita, hidup dan mati, namun dalam tataran makro, sesungguhnya adalah harmoni. Tuhan Yang Maha Esa selalu mencipta. Hal-hal baru tercipta setiap detiknya, sementara yang lama telah kembali kepada-Nya.



Kita hidup di tengah badai Covid-19, suatu badai virus yang tak pernah teramalkan sebelumnya. Organisasi kesehatan dunia (WHO) telah meramalkan berdasarkan data ilmiah, ada 10 jenis virus yang potensi menjadi pandemi dan akan sangat sukar di atasi. Namun SARS-CoV-2 sebagai penyebab Covid-19 tidak pernah muncul namanya. Virus ini benar-benar baru, sehingga saat kemunculannya merupakan badai baru yang membuat turbulen berbagai sisi kehidupan manusia. Saat tulisan ini dibuat, data terdisplai sebesar 73.477.817 orang telah terinfeksi dan 1.638.066 orang telah meninggal dunia karena Covid-19. Bila intervensi sama sekali tidak dilakukan, diperkirakan akan menyebabkan kesakitan 7 milyar penduduk dunia dan akan menyebabkan kematian 40 juta orang. Bila proses mitigasi dalam bentuk sama sekali memisahkan orang usia tua dari kehidupan sosial yang normal (*social contact*), maka kematian menjadi 20 juta. Permasalahan lebih berat dirasakan pada masyarakat miskin di perkotaan yang padat atau di pedesaan yang padat, di mana pembatasan sosial sangat sukar dilakukan. Beban berat untuk masyarakat pinggir yang miskin akses ini telah berkali-kali disampaikan oleh direktur jenderal WHO, **Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus**, sehingga memerlukan perhatian yang khusus karena pada golongan masyarakat ini potensi menjadi sarang dan reservoir antara yang akan menyulitkan semua pihak pada jangka panjang. Sistem kesehatan yang baik di negara maju bukan jaminan untuk berhasil, karena negara-negara Eropa dan Amerika terbukti mengalami korban yang sangat besar. Negara Asia seperti India, Bangladesh, dan Indonesia, beban sangat terasa karena negara-negara ini tipikal negara berpenduduk padat dengan kemiskinan yang tinggi, kedisiplinan dan perilaku kesehatan yang sangat tidak mendukung perilaku hidup di tengah wabah virus SARS-CoV-2.

Covid-19 adalah perang global. Semua negara di permukaan bumi ini mengalami penderitaan yang sama. Perang antara semua ras manusia melawan musuh yang sama, yaitu virus corona. Medan laga utamanya adalah di rumah sakit dan fasilitas kesehatan lainnya dengan petempur utamanya adalah sumber daya kesehatan secara keseluruhan. Perang ini tidak seimbang karena virus SARS-CoV-2 tidak bisa habis, sangat pandai bermutasi, mengubah bentuk menjadi semakin ganas, dan melumpuhkan sistem imun tubuh manusia normal. Sementara Covid-19

didukung juga oleh perilaku anak manusia yang tidak patuh pada prinsip 3M, ketidakkompakan dalam bertindak baik oleh pemerintah maupun masyarakat, hoaks yang beredar dengan ganasnya, teori konspirasi yang membuat masyarakat terfragmentasi, dan keterbatasan sosial ekonomi yang membuat terbatasnya amunisi. Serdadu telah pincang karena 300 lebih tenaga kesehatan di Indonesia telah wafat, sebagian besar adalah dokter, perawat, dan bidan. Ditambah para tenaga kesehatan, utamanya dokter dan perawat yang sedang dalam perawatan dan isolasi mandiri. Pasukan makin pincang dari waktu ke waktu. Manajemen rumah sakit tak jauh beda karena layanan non-Covid-19 telah dipinggirkan, operasi elektif tertunda, dan semua berfokus ke Covid-19, padahal klaim pembiayaan Covid-19 di Kemenkes, bukan masalah yang sederhana. *Cash flow* rumah sakit rujukan Covid-19 mengalami tekanan dan banyak direktur rumah sakit pada bergumam, sampai kapan kita bisa bertahan. *Storm never last*, sebentar lagi badai berlalu, atau biarkan saja badainya, toh hidup juga memerlukannya, karena bencana adalah hukuman, adalah balasan, adalah kisas, adalah sebuah ajang peleburan dosa atau sebuah sekolah agar umat manusia bisa menempuh ujian, naik kelas, dan berubah jadi insan. Tetaplah melangkah, besok masih gelap, lusa masih gulita, namun minggu depan fajar akan terbit dengan terang.

Covid-19 adalah ketidakpastian. Virus ini menular lewat droplet, menular antarmanusia yang mengalami kontak dekat. ACE reseptor adalah pintu masuk, namun virus ini sungguh cerdas karena mampu memanfaatkan sel manusia untuk berproliferasi memperbanyak diri, dan ketika jumlah sudah melewati batas, akan membuat sel induk pecah, rusak, dan ditinggalkan sebagai barang beracun dan menimbulkan bencana klinis, badai sitokin. Covid-19 adalah peniru ulung, karena manifestasi bisa menyerupai stroke, dermatitis, konjungtivitis, gagal jantung, pneumonia, diare (gastroenteritis), nyeri otot, demam berdarah, kelainan ginjal, gagal jantung, gagal liver, dan gagal organ lain. Covid-19 adalah bunglon karena tampilan klinisnya bisa menyerupai apa saja. Covid-19 adalah penyakit dengan seribu wajah, karena profil klinisnya menyerupai penyakit apa saja di organ mana saja. Covid-19 sungguh penyakit baru, yang membuat para pakar mengalami kebingungan akut, dan ini sangat menyakitkan.

**Ted Sturgeon** adalah seorang pengarang fiksi ilmiah yang sukses di era tahun 1950–1960. Fiksi ilmiah akan membuat manusia mempunyai harapan yang melambung dan membuat hidup lebih hidup. Namun bersamaan dengan nama yang menjulang, disusul badai yang menerjang, para kritikus sastra menyerang **Ted Sturgeon** bahwa fiksi ilmiah, 90% adalah kebohongan dan 10 % saja yang benar. Sebanyak 90% kebohongan adalah pernyataan yang menyakitkan, meski sangat sukar untuk mengajukan data untuk mematahkan pernyataan itu. **Ted Sturgeon** memberikan jawaban yang baik terhadap serangan itu, bahwa novel yang lainpun juga serupa, meski itu roman detektif atau kisah investigasi, 90% adalah cerita tambahan penulis dan 10% memang data kebenaran. Inilah yang biasa kita sebut sebagai **Hukum Sturgeon**. Hukum Sturgeon ini dapat membantu kita untuk menghadapi beban kehidupan yang luar biasa di era pandemi ini. Sebanyak 90% dari banyak hal adalah omong kosong, kata **Daniel Dennet**. Berita di medsos akurasi mengikuti pola Sturgeon. Sebanyak 90% fitur *handphone* di tangan kita tidak digunakan meskipun edisi terbaru yang promonya penuh dengan fitur-fitur yang diperlukan untuk hidup di era milenial, 90% pembicaraan rapat siang tadi sudah kita lupakan, dan berbagai realitas kehidupan lain, tidak jauh-jauh dari hukum Sturgeon.

Sesaat berita Covid-19 ini muncul, sekitar bulan Desember 2019 di Wuhan, China, media sosial (medsos) telah seru, riuh rendah dengan berita, pernyataan, isu, kabar burung, dan teori-teori yang penuh konspirasi. Informasi yang ada akan membuat kepala berdenyut bila kita membacanya dengan penuh perhatian, penuh kesungguhan, dan keseriusan. Kita akan kecele karena semakin banyak yang dibaca akan semakin terombang-ambing dan kehilangan pijakan. Teori konspirasi membuat jutaan orang kehilangan alur logika berpikir, membuat orang saling tidak mempercayai, saling serang dalam medsos, dan ujung-ujungnya tidak kompak dalam satu barisan. Energi banyak terkuras mengatasi dampak kekacauan berpikir, dan ujungnya kematian dan kesakitan makin banyak. Bila kita mau kembali ke hukum Sturgeon, ternyata 90% adalah hoaks, dan kebodohan kita adalah mengapa kita mau larut dalam 90% itu. Dalam *opening remark*, tanggal 14 Desember 2020, Dirjen WHO menegaskan, apapun kata orang,

WHO akan tetap berjalan di atas temuan-temuan data ilmiah dalam menangani pandemi ini, termasuk akan menerjunkan kembali tim ilmiah untuk kembali ke Wuhan, meski kini telah mereda, untuk merunut akar mula bagaimana corona virus yang reservoir alaminya di binatang, kelelawar, ular, trenggiling, dan lain-lainnya, bisa berpindah ke manusia sebagai reservoir antara dan menimbulkan pandemi yang dahsyat efeknya di berbagai bidang kehidupan.

Bagi kita yang bekerja dalam dunia medis, Covid-19 menyuguhkan masalah yang pelik. Setelah memasuki sel tubuh lewat reseptor ACE yang ada hampir di semua organ tubuh, ternyata manifestasi klinisnya bisa muncul di semua organ dan sangat sering membuat para dokter tersesat dalam membuat diagnosis. pada awalnya, bisa menyerupai demam berdarah (*Dengue Fever*), ternyata akhirnya Covid-19. pada awalnya demam tifoid, ternyata akhirnya Covid-19. pada awalnya neuritis atau stroke, ternyata menjadi Covid-19 setelah data lain terkumpul. Mungkin adalah konjungtivitis, dermatitis, ISPA, ternyata akhirnya Covid-19. Gagal ginjal akut, IMA, gagal jantung akut, gagal hepar akut, sepsis, ternyata menjadi Covid-19, begitu data semakin bertambah. Bahkan seseorang dengan tampilan sehat walafiat, begitu membeli tiket penerbangan bisa berubah menjadi positif Covid-19 setelah PCR sebagai syarat melakukan perjalanan udara. Berbagai kejutan lain selalu dilaporkan dari hari ke hari. pada sisi lain, Covid-19 mampu mengakselerasi perkembangan ilmu kedokteran. Artikel dalam jurnal ilmiah terbit dalam jumlah fantastis dengan topik Covid-19. Penelitian-penelitian dan seminar banyak sekali terkait Covid-19. Perilaku kehidupan, sosial, dan bisnis banyak sekali berubah didorong oleh situasi Covid-19. Sehingga dalam pandemi ini ada sisi bencana namun ada sisi berkah. Itulah kehidupan, dan tentu sangat sukar menebak jalan pikiran Tuhan.

Buku ini adalah buku hasil olah pikir para ahli di bidangnya. Para dokter klinisi senior menuliskannya untuk kita semua. Para dokter telah bergelut dalam literatur dan layanan praktis medis dalam keseharian, sehingga informasi yang disuguhkan adalah akurat sampai saat ini. Ilmu pengetahuan menyuguhkan, tangan dokter memformulasikan, dan kita semua adalah saksi dan penikmat. Buku ini membahas manifestasi

Covid-19 di hampir semua organ dan disertai penjelasan-penjelasan ilmiah yang logis didukung dan disarikan dari referensi yang relevan. Banyak sekali hal baru yang akan memperkaya khasanah keilmuan bagi para dokter dan insan kesehatan, namun juga sangat berguna bagi masyarakat umum agar memperkokoh pegangan keilmuan supaya tidak larut dalam hoaks yang berkembang.

Orangtua kita mengajarkan, bila berpikir hidup untuk sebulan, tanamlah padi dan makanlah, bila berpikir untuk bertahan hidup sepuluh atau dua puluh tahun, tanamlah pohon, namun bila berpikir dan berjuang untuk bertahan menjadi sebuah bangsa yang bermartabat selamanya, didiklah anak bangsa, didiklah seluruh komponen bangsa, didiklah manusia, karena mereka investasi tak ternilai untuk masa depan, peradaban dan kelangsungan berbangsa bernegara di bumi pertiwi ini. Mungkin tidak mudah, dan memang sangat berat. Hari ini terasa sangat berat, besok mungkin makin berat, lusa juga mungkin makin bertambah berat, namun optimislah, minggu depan, bulan depan, fajar akan menyingsing, matahari akan terbit dan akan terang. Semoga kita semua masih diizinkan oleh Tuhan Yang Maha Esa untuk bisa ikut menikmati hangatnya matahari esok hari.

Malang, 15 Desember 2020

DR. Dr. Sutrisno, SpOG.K.

## PERKEMBANGAN TERBARU, COVID-19, PENYAKIT SERIBU WAJAH

Sutrisno

### PENGANTAR

Pada tanggal 31 Desember 2019, China melaporkan ke Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tentang adanya kasus pneumonia yang mempunyai pola klinis berbeda dengan pneumonia pada umumnya di Provinsi Wuhan. Wuhan adalah kota dengan populasi penduduk sekitar 11 juta terletak di pusat Provinsi Hubei. Ditemukan bahwa yang terinfeksi selama periode awal adalah mereka yang bekerja di Pasar Grosir Makanan Laut Huanan Wuhan. Pasar ditutup pada 1 Januari 2020. Kota Wuhan mengalami wabah awal dan pemerintah China segera melakukan langkah tegas dengan mengisolasi Wuhan dan membatasi arus manusia keluar dan masuk kota tersebut. Langkah ini ternyata berhasil sehingga bisa mengontrol penyebaran di Wuhan, tercermin dari jumlah kasus baru yang terus turun, sementara kasus lama banyak yang sembuh.

Namun, di kota Wuhan, kasus terkontrol, justru virus SARS-CoV-2 menyebar ke negara lain dan menjadi pandemi global. Covid-19 telah dinyatakan menjadi pandemi global dengan jumlah kasus positif yang terus meningkat cepat, dan kasus kematian secara kumulatif yang bertambah secara cepat. Covid-19 yang pada mulanya merupakan masalah kesehatan semata, setelah menjadi pandemi beralih menjadi masalah nonkesehatan yang lebih dominan. Negara maju (Eropa dan USA) dengan sistem kesehatan yang maju, telah porak poranda oleh Covid-19 ini, apalagi

- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., *et al.* 2020. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*, 8:475–81.
- Yao, Y., Cao, J., Wang, Q., Shi, Q., Liu, K., Luo, Z., *et al.* 2020. D-Dimer as A Biomarker for Disease Severity and Mortality in Covid-19 Patients: A Case Control Study. *J Intensive Care*, 8:49.

# MANIFESTASI KLINIS SISTEM KARDIOVASKULAR PADA COVID-19 DENGAN BADAI SITOKIN

Andrianto, Heasty Oktaricha

## PENGANTAR

Coronavirus disease-19 (Covid-19) merupakan penyakit infeksi virus corona baru yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome corona virus-2* (SARS-CoV-2), pertama kali muncul di Wuhan, China pada awal Desember 2019 dan menyebar dengan cepat ke seluruh dunia (lebih dari 7.700.000 kasus yang dikonfirmasi pada 14 Juni 2020) (Wu, *et al.*, 2020). Covid-19 sekarang menjadi pandemi global dengan jutaan orang terdampak dan jutaan lainnya berisiko tertular. Covid-19 memengaruhi banyak sistem organ terutama paru-paru dan jantung. Peningkatan *biomarker* jantung, terutama troponin dan/atau kreatin kinase MB, sering terjadi pada pasien Covid-19 (Bavishi, *et al.*, 2020; de Figueiredo Neto, *et al.*, 2020).

Pasien Covid-19 dengan badai sitokin cenderung berkembang menjadi *multiple organ failure* (MOF) dan sangat memperburuk kelangsungan hidup pasien. Sindrom badai sitokin merupakan kondisi yang mengancam jiwa dengan manifestasi peningkatan tajam sitokin proinflamasi, inflamasi berlebihan, hiperferritinemia, ketidakstabilan hemodinamik dan MOF, serta berpotensi fatal jika tidak diobati. Ciri-ciri badai sitokin adalah respons imun yang tidak terkontrol dan disfungsi yang melibatkan aktivasi berkelanjutan dari limfosit, makrofag dan sel *natural killer*. Sel-sel ini melepaskan sitokin pro-inflamasi yang melimpah termasuk interferon (IFN)- $\gamma$ , *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ , interleukin (IL)-1, IL-6, IL-18, IL-7,

dan IL-10, *granulocyte-colony stimulating factor*, IFN- $\gamma$  inducible protein 10 (IP-10), *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1), *macrophage inflammatory protein 1- $\alpha$* , yang menipu sel-sel imun untuk membentuk siklus umpan balik positif yang menyebabkan badai sitokin (Wu, et al., 2020).

Berdasarkan manifestasi klinis, tidak sedikit pasien terinfeksi SARS-CoV-2 berkembang menjadi pneumonia dan *severe ARDS*. *Respiratory failure* disebabkan oleh *severe lung injury* yang merupakan penyebab utama kematian pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2. Kecuali gejala pernapasan, banyak pasien memiliki gejala jantung termasuk palpitasi dan dada sesak serta *acute cardiovascular injury* yang parah. Selain itu, pasien Covid-19 dengan *pre-existing* masalah (penyakit jantung koroner, hipertensi) memiliki luaran klinis yang lebih parah dan angka kematian yang lebih tinggi (Wu, et al., 2020). Oleh karena itu, pemahaman tentang bagaimana Covid-19 dapat memengaruhi sistem kardiovaskular penting bagi para klinisi (Lang, et al., 2020).

## PATOGENESIS COVID-19

Covid-19 disebabkan oleh virus beta corona baru yang secara resmi dinamai oleh WHO sebagai SARS-CoV-2. Virus korona adalah virus *single-stranded ribonucleic acid* (RNA) dengan proyeksi permukaan terdapat protein *spike*. *Reservoir* alami SARS-CoV-2 adalah kelelawar *chrysanthemum*, tetapi *host intermediate* masih tidak jelas. SARS-CoV-2 sangat mematenkan dan kapasitas penularannya lebih besar dari virus SARS sebelumnya (wabah pada tahun 2003), dengan jumlah yang tinggi pada orang yang terinfeksi (hingga satu miliar kopi RNA/mL dahak) serta memiliki stabilitas jangka panjang pada permukaan yang terkontaminasi. SARS-CoV-2 lebih stabil pada plastik dan *stainless steel* daripada tembaga dan karton, dan virus yang aktif terdeteksi hingga 72 jam setelah berada pada permukaan tersebut. Penularan terutama melalui kombinasi penyebaran dengan *droplet*, kontak langsung dan tidak langsung serta melalui udara. Masa inkubasi virus adalah 2–14 hari, (kebanyakan 3–7 hari) dan menular selama periode laten. SARS-CoV-2 awalnya dapat dideteksi 1–2 hari sebelum timbulnya gejala saluran pernapasan atas. Kasus ringan memiliki *clearance* virus lebih awal,

dengan hasil negatif pada pemeriksaan *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) pada hari ke-10 setelah *onset*. Sebaliknya, semua kasus yang parah masih positif pada atau setelah hari ke-10 dari *onset*. Durasi rata-rata pelepasan virus adalah 20 hari dan durasi pelepasan virus terlama yang diamati adalah 37 hari (*European Society of Cardiology*, 2020).

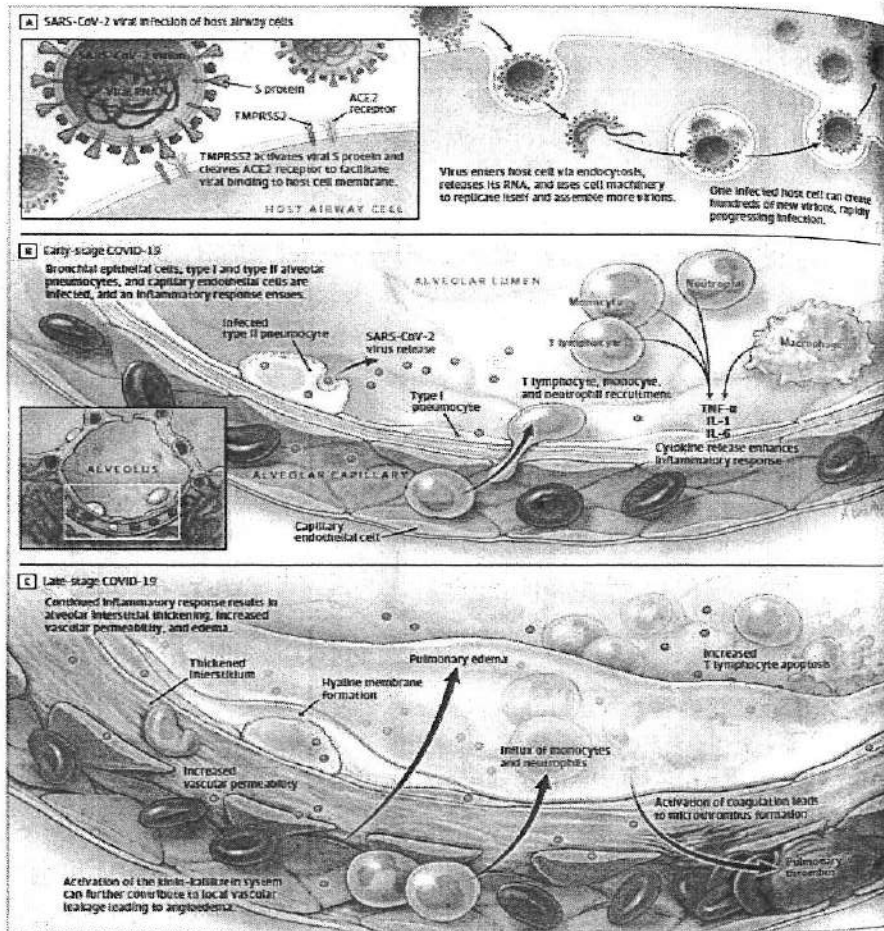
SARS-CoV-2 memasuki sel memicu infeksi melalui reseptor *host angiotensin converting enzyme* (ACE2). ACE2 adalah protein multifungsi dengan peran fisiologis utamanya adalah konversi enzimatis angiotensin (Ang) II menjadi Ang-(1-7), dan Ang I menjadi Ang-(1-9), yang merupakan peptida protektif kardiovaskular. Pengikatan protein *spike* dari SARS-CoV-2 pada ACE2 memfasilitasi masuknya virus ke dalam sel epitel alveolar paru, dengan melibatkan *transmembrane protein serine 2* (TMPRSS2). Di dalam sitoplasma sel *host*, RNA genom virus dilepaskan dan bereplikasi terbentuk RNA genom baru, kemudian diproses membentuk vesikula yang mengandung virion yang menyatu dengan membran sel dan melepaskan virus. *Renin angiotensin system / angiotensin converting enzyme-2* terganggu oleh infeksi SARS-CoV-2, dan memegang peran patogenik pada *severe lung injury* dan *respiratory failure* pada Covid-19. Selain paru, ACE2 banyak diekspresikan di jantung, pembuluh darah dan saluran pencernaan (*European Society of Cardiology*, 2020).

## GAMBARAN IMUNOLOGIS INFEKSI COVID-19

SARS-CoV-2 memasuki tenggorokan dapat melalui aerosol atau *droplet* dan memasuki paru-paru dan sistem *gastrointestinal* difasilitasi oleh reseptor ACE2. SARS-CoV-2 mentarget sel epitel nasal, bronkial dan pneumosit, melalui protein struktural virus, yaitu protein *spike* (S), dan berikatan dengan reseptor ACE2. TMPRSS2 yang ada dalam sel *host*, mendorong *viral uptake* dengan membelah ACE2 dan mengaktifkan protein S dari SARS-CoV-2, dan memediasi masuknya virus corona ke dalam sel *host*. ACE2 dan TMPRSS2 diekspresikan pada sel target *host*, terutama sel epitel alveolar tipe II (Garg, et al., 2020; Wiersinga, et al., 2020). Mirip dengan penyakit virus pernapasan lainnya, seperti influenza, limfopenia terjadi pada individu dengan Covid-19 ketika SARS-CoV-2 menginfeksi dan

membunuh sel limfosit. Selain itu, respons inflamasi virus, terdiri atas respons imun *innate* dan adaptif (terdiri atas imunitas humoral dan *cell-mediated*), merusak limfopoiesis dan meningkatkan apoptosis limfosit (Wiersinga, *et al.*, 2020).

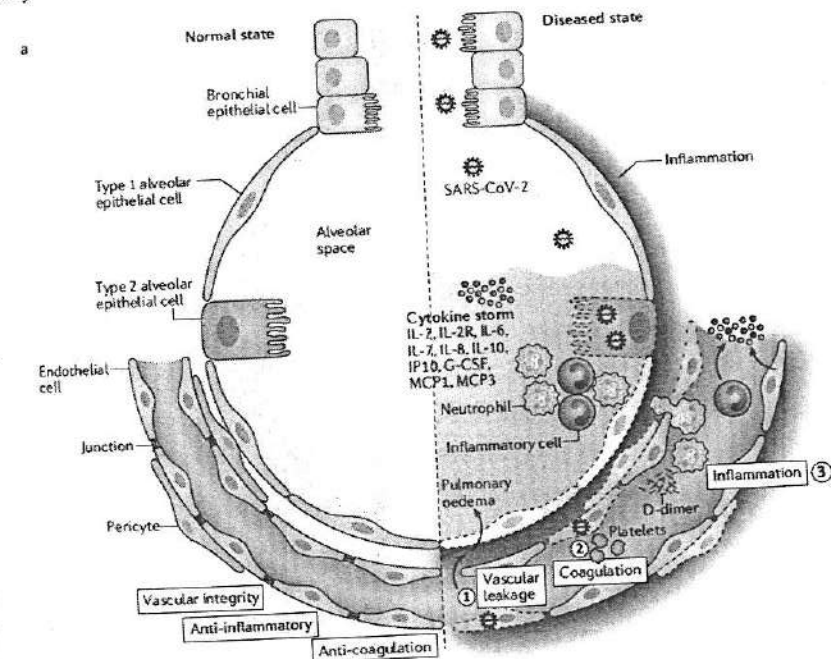
Pada tahap infeksi selanjutnya, ketika replikasi virus dipercepat, integritas *barrier* epitel-endotel terganggu. Selain sel epitel, SARS-CoV-2 menginfeksi sel endotelial kapiler pulmoner, terjadi respons inflamasi dan memicu masuknya monosit dan neutrofil. Studi otopsi telah menunjukkan penebalan dinding alveolar yang difus dengan sel mononuklear dan



Gambar 6.1 Immunopatogenesis Covid-19 (Wiersinga, *et al.*, 2020)

makrofag menginfiltrasi ruang udara selain endotelitis. Infiltrat inflamasi mononuklear interstitial dan edema berkembang dan muncul sebagai *ground-glass opacity* pada *computing tomographic* (CT) *imaging*. Edema paru cocok dengan ARDS fase awal. Angioedema paru dapat terjadi tergantung pada bradikinin. Secara kolektif, gangguan *barrier* endotel, disfungsi transmisi oksigen alveolar-kapiler dan gangguan kapasitas difusi oksigen adalah ciri khas Covid-19 (Wiersinga, *et al.*, 2020).

Kebocoran vaskular dan edema paru pada pasien *severe* Covid-19 disebabkan oleh berbagai mekanisme (Gambar 6.2). Pertama, virus dapat secara langsung memengaruhi sel endotelial sehingga terjadi endotelitis yang luas, lisis dan kematian. Kedua, untuk masuk ke dalam sel, SARS-CoV-2 mengikat reseptor ACE2, dan mengganggu aktivitas ACE2 (enzim *counteracting* angiotensin vasopressors). Aktivitas ACE2 yang berkurang secara tidak langsung mengaktifkan kalikrein-bradikinin *pathway* dan menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular. Ketiga, neutrofil



Gambar 6.2 Kebocoran Vaskuler dan Edema Paru (Teuwen, *et al.*, 2020)

diaktifkan, direkrut ke sel endotelial paru, menghasilkan mediator histotoksik termasuk *reactive oxygen species* (ROS). Keempat, sel imun, sitokin inflamasi dan molekul vasoaktif meningkatkan kontraktilitas sel endotelial dan hilangnya *inter endothelial junction*. Sitokin IL-1 $\beta$  dan TNF mengaktifkan glukuronidase yang menurunkan glikokaliks tetapi juga meningkatkan regulasi asam hialuronik sintase 2, menyebabkan peningkatan pengendapan asam hialuronat dalam matriks ekstraseluler dan menyebabkan retensi cairan. Secara bersamaan, mekanisme ini menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular dan kebocoran vaskular (Teuwen, *et al.*, 2020).

## BADAI SITOKIN PADA COVID-19

Hipersitokinemia adalah respons hiperinflamasi yang tidak terkendali yang dihasilkan dari penyebaran sistemik respons inflamasi lokal terhadap infeksi virus atau bakteri. Kadar sitokin yang meningkat mengakibatkan disfungsi endotel, kerusakan pembuluh darah dan disregulasi parakrin/metabolik, sehingga merusak berbagai sistem organ. Kadar sitokin respons akut (TNF dan IL-1 $\beta$ ) dan sitokin kemotaktik (IL-8 dan MCP-1) meningkat pada awal hipersitokinemia, memfasilitasi peningkatan IL-6 yang berkelanjutan. Interleukin-6 berikatan dengan reseptor IL-6 yang terikat membran (mIL-6R) atau *soluble* reseptor IL-6 (sIL-6R), membentuk kompleks yang bekerja pada gp130, mengatur kadar IL-6, MCP-1 dan GM-CSF melalui jalur *janus kinase-signal transducer and activator of transcription* (JAKSTAT) dan mempermudah proses inflamasi. Interleukin-6, bersama dengan sitokin pleiotropik lainnya, mendorong respons fase akut yang meningkatkan feritin serum, komplemen, CRP dan faktor pro-koagulan. Respons fase akut badai sitokin relatif berlebihan. Karena kadar sitokin serum yang tinggi berbanding terbalik dengan jumlah limfosit total, kadar sel T sitotoksik yang rendah dapat berperan terhadap penurunan *clearance* virus. Memblokir bagian hilir (*upstream*) yang terkait dengan atau pada kadar respons sitokin, seperti persinyalan makrofag JAK-STAT untuk mengurangi produksi IL-1 dan IL-6, merupakan target terapi potensial untuk badai sitokin. Strategi target berbasis sel juga dapat

dipertimbangkan, tetapi waktu untuk efek terapeutik dari terapi yang diarahkan pada limfosit anti-B seperti rituximab mungkin terlalu lama secara klinis. Oleh karena itu, menargetkan *upstream* mungkin relatif lebih efektif. Sebagai reaksi terhadap infeksi SARS-CoV-2, makrofag dan sel dendritik memicu respons imun awal, termasuk limfositosis dan pelepasan sitokin. Namun, respons inflamasi menghasilkan kerusakan limfosit yang berusaha menghentikan infeksi SARS-CoV-2. Limfopenia terjadi, terutama pada pasien yang cukup parah sehingga memerlukan perawatan ICU. Secara cepat terjadi gangguan regulasi pada produksi sitokin sehingga akan menyerang sel-sel sehat. Kondisi ini biasanya ditemukan pertama kali pada paru, dan berpotensi menyebar ke organ lain termasuk ginjal, jantung, pembuluh darah dan otak (Bhaskar, *et al.*, 2020).

Rangkaian kerusakan terkait badai sitokin dimulai dengan gangguan *barrier* epitel di paru. Aktivasi NOD, LRR- and *pyrin domain-containing protein 3* (NLRP-3) *inflammasome* dan respons relatif tumpul dari histone deacetylase 2 pada *nuclear factor kappa beta* (NF $\kappa$ B) kompleks yang berkaitan dengan badai sitokin. Gangguan *barrier* epitel membuat paru atau jaringan lain terkena infeksi bakteri. Jaringan sitokin sistem imun juga dapat berkomunikasi dengan jaringan sitokin sistem saraf pusat (SSP), terutama ketika *blood brain barrier* (BBB) terganggu. Aktivasi mikroglia dan IL-1 dapat menyebabkan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS), fagositosis, apoptosis, dan peningkatan ekspresi sitokin di dalam SSP, yang menyebabkan kerusakan jaringan saraf melalui neuroinflamasi, peningkatan stres oksidatif dan eksitotoksitas dan disfungsi pada pemangkasan sinaptik. Jaringan sitokin sistem imun sistemik dan jaringan sitokin SSP saling memengaruhi melalui jalur neuropeptidergik yang melibatkan neurokinin C dan B, *neuroendokrin peptida* (NPY)/*gastrin-releasing peptide* (GRP), SPA-GRP (SPA: ((D-Arg, D-Trp, Leu) Substance P), turunan dari *substance P*), dan *vasoactive intestinal polypeptida* (VIP). Aktivasi makrofag dan fagositosis, kemotaksis dengan neutrofil dan degranulasi sel mast, serta aktivasi dan proliferasi sel-T mengaktifkan jalur ini. Sitokin pro inflamasi juga ditranspor melalui darah, yang selanjutnya dapat memperkuat badai sitokin. Jaringan imun dan sitokin SSP saling tumpang tindih dapat memicu terjadinya "*immune hijack*" (Bhaskar, *et al.*, 2020).

Observasi dari kohort pertama pada 41 pasien Covid-19 di Wuhan, yang mengarah pada penemuan virus SARS-CoV-2, mengungkapkan profil sitokin yang mirip dengan *secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis* (sHLH), suatu kondisi hiperinflamasi yang dipicu oleh infeksi virus. Pasien yang dirawat di unit perawatan intensif (ICU) memiliki jumlah *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), *interferon gamma-induced protein 10* (IP10), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), *macrophage inflammatory protein 1 alpha* (MIP1A) dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF $\alpha$ ) yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang tidak dirawat di ICU. Observasi dari 150 pasien lain di Wuhan mengungkapkan bahwa pasien yang meninggal akibat komplikasi Covid-19 memiliki kadar C-reaktif protein (CRP), interleukin (IL)-6, dan feritin serum yang lebih tinggi, yang menunjukkan proses hiperinflamasi. Kombinasi dari *marker* ini dapat digunakan sebagai *marker* prognostik untuk menentukan tingkat keparahan Covid-19. Studi lain menunjukkan bahwa pasien yang mengalami *myocardial injury* terkait Covid-19 dengan peningkatan kadar troponin T (TnT) juga menunjukkan CRP dan procalcitonin yang jauh lebih tinggi (hingga 3-4 kali lebih banyak) dan mengalami peningkatan morbiditas dan mortalitas. Pasien yang meninggal karena *severe* Covid-19 mengalami infeksi sel endotel dan endotelitis yang memengaruhi banyak organ. pada kasus *severe* Covid-19, hipersitokinemia di paru menyebabkan kerusakan alveolar difus, pembentukan membran hialin dan pembentukan trombus (terkonfirmasi pada otopsi dalam pembuluh kecil fibrin eksudat dan *fibrotic healing*). Perubahan patologis ini mengakibatkan *acute lung injury* dan bermanifestasi klinis sebagai ARDS (Bhaskar, *et al.*, 2020).

## MEKANISME POTENSIAL PENGARUH AKUT SARS-COV-2 PADA SISTEM KARDIOVASKULAR

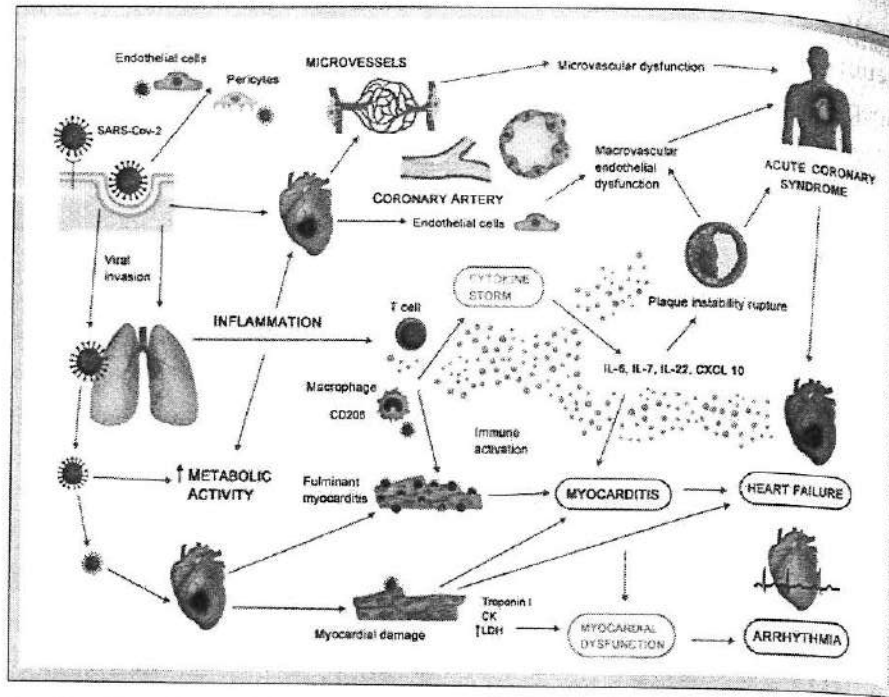
SARS-CoV-2 memasuki sel *host* mengaktifkan proses inflamasi dan kemudian terjadi kegagalan multiorgan. Reseptor ACE2 juga ada di jaringan jantung dan di saluran pencernaan, yang dapat menjelaskan

manifestasi klinis jantung dan gastrointestinal pada pasien Covid-19. Data menunjukkan bahwa mereka yang memiliki penyakit kardiovaskular, hipertensi, dislipidemia berat, obesitas, dan diabetes berisiko tinggi untuk *severe* Covid-19, sementara data lain menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 menginfeksi jantung, mengakibatkan miokarditis, dan miokard infark. Pasien dengan penyakit kardiovaskular yang mendasari (komorbid) berada pada peningkatan risiko badai sitokin dan *outcome* yang buruk. Pasien Covid-19 dengan penyakit komorbid kardiovaskular juga berisiko lebih tinggi mengalami *miocard injury* (dengan peningkatan troponin jantung (TnT)) serta aterosklerosis dan tromboemboli seperti stroke, ketidakstabilan plak, vaskulitis dan infark miokard (Bhaskar, *et al.*, 2020).

Disfungsi mikro dan makrovaskular *severe* serta proses proinflamasi dapat menyebabkan ketidakstabilan plak dan mengakibatkan berkembangnya sindrom koroner akut. Infeksi saluran pernapasan mengaktifkan badai sitokin dan kemudian sel T/makrofag menginfiltrasi ke miokardium dan mengakibatkan miokarditis dan kerusakan jantung. Selain itu, SARS-CoV-2 menginvasi miosit jantung secara langsung, menyebabkan disfungsi miokard dan komplikasi lebih lanjut, yaitu gagal jantung akut dan/atau aritmia (Kowalik, *et al.*, 2020).

Masa inkubasi rata-rata 7 hari, namun dapat sampai 14 hari. Mungkin terdapat pelepasan virus asimtomatik, presimtomatik, atau postsimtomatik, kemungkinan besar berkontribusi terjadinya transmisi cepat. *Biomarker* jantung seperti *high-sensitivity* troponin (hsTroponin) dapat dideteksi pada pasien saat onset gejala dan bersifat prognostik. Peningkatan troponin yang berkelanjutan bersama dengan peningkatan sitokin memprediksi kebutuhan perawatan di ICU, ventilasi dan komplikasi vaskular. Bersama dengan peningkatan sitokin, peningkatan NTproBNP dapat memprediksi risiko miokarditis atau gagal jantung. Limfopenia, dengan supresi sel T dan *clearance* virus yang tidak efisien, terjadi tahap *over* stimulasi makrofag, amplifikasi sitokin dan hemofagositosis dengan gagal organ, termasuk jantung (Liu, *et al.*, 2020).





Gambar 6.3 Covid-19 dan Sistem Kardiovaskular (Kowalik, et al., 2020)

## MANIFESTASI KARDIOVASKULAR PADA COVID-19 DENGAN BADAI SITOKIN

Infeksi *severe* Covid-19 berkaitan dengan inflamasi sistemik, badai sitokin pro-inflamasi dan sepsis menyebabkan MOF dan kematian. Berikut ini adalah manifestasi *cardiovascular injury* pada pasien Covid-19 (Guzik, et al., 2020).

### ARITMIA

Infeksi virus berhubungan dengan disfungsi metabolik, inflamasi miokard, dan aktivasi sistem saraf simpatis, sehingga berpotensi menyebabkan aritmia jantung. Dalam laporan terbaru tentang 138 pasien Covid-19 yang dirawat di rumah sakit, 16,7% pasien berkembang menjadi aritmia, dan menempati peringkat kedua di antara komplikasi setelah ARDS. Aritmia

diamati pada 7% pasien yang tidak dirawat di ICU dan pada 44% subjek yang dirawat di ICU (Golemi Minga, et al., 2020).

Laporan *National Health Commission of China* menyatakan bahwa selama awal *outbreak*, sebagian besar pasien lebih sering memiliki gejala kardiovaskular, seperti palpitasi dan dada sesak daripada gejala pernapasan (Guzik, et al., 2020). pada studi kohort 137 pasien, palpitasi dilaporkan pada 7,3% pasien. Dalam studi terbaru dari 191 pasien, 2% menunjukkan detak jantung > 125. Dalam penelitian terbaru dari 138 pasien yang dirawat di rumah sakit, 16,7% pasien mengalami aritmia. Aritmia lebih banyak ditemukan pada pasien ICU (44,4%) dan hanya 6,9% pasien non-ICU. pada pasien ARDS, telah dilaporkan aritmia dikaitkan dengan peningkatan mortalitas. Dalam sebuah penelitian dari 282 pasien dengan ARDS, 28% berkembang menjadi fibrilasi atrium (AF). *New onset* AF (NoAF) selama ARDS dikaitkan dengan peningkatan mortalitas 90 hari [*new onset* AF 43% versus tanpa *new onset* AF 19%; rasio odds, 3,09; *confidence interval* (CI) 95% 1,24-7,72; P = 0,02]. Perkembangan *new onset* aritmia dijelaskan pada 21% dari 1051 pasien di ICU. Faktor risiko aritmia terkait dengan ARDS, sepsis berat, syok septik, disfungsi ginjal akut gangguan elektrolit, dan pasien dengan ventilator dan vasopresor (Golemi Minga, et al., 2020).

### ACUTE CARDIAC INJURY DAN MIOKARDITIS

Miokarditis dapat terjadi pada pasien Covid-19 dalam beberapa hari setelah mulai demam. Mekanisme *myocardial injury* yang diinduksi SARS-CoV-2 terkait dengan peningkatan regulasi ACE2 di jantung dan pembuluh koroner. Kegagalan pernapasan dan hipoksia pada Covid-19 juga dapat menyebabkan kerusakan miokardium dan mekanisme imun inflamasi miokard. Sebagai contoh, *cardiac injury* menyebabkan aktivasi respons imun *innate* dengan pelepasan sitokin proinflamasi, serta aktivasi mekanisme tipe auto-imun adaptif melalui mimikri molekular (European Society of Cardiology, 2020).

*Myocardial injury* dan miokarditis akut dapat disebabkan oleh infiltrasi virus secara langsung, tetapi juga dapat terjadi akibat hipoksia berat dan

respons badai sitokin terhadap infeksi sistemik (Golemi Minga, *et al.*, 2020; Guzik, *et al.*, 2020). pada pasien Covid-19, *myocardial injury* dilaporkan sekitar 7–17% pasien dari beberapa penelitian di China (Golemi Minga, *et al.*, 2020). Laporan terbaru *National Health Commission of the China*, nekrosis miosit dan infiltrat sel mononuklear ditemukan dalam spesimen otopsi otot jantung mekanisme lain termasuk badai sitokin dipicu oleh respons yang tidak seimbang dari sel T *helper* tipe 1 dan tipe 2 dan disfungsi pernapasan dengan hipoksemia berakibat pada kerusakan sel miokard (Alemzadeh-Ansari, 2020; Golemi Minga, *et al.*, 2020).

Secara klinis, miokarditis Covid-19 dapat bermanifestasi hanya sebagai *mild chest discomfort* dan palpitasi, dan sulit dibedakan dari penyebab lain. Demikian pula miokarditis juga dapat bermanifestasi menjadi miokarditis fulminan. Perubahan EKG transien sering terjadi sebagai petunjuk adanya dan derajat keparahan cedera miokard. Miokarditis dapat berkembang menjadi blok konduksi, takiaritmia, dan gangguan fungsi ventrikel kiri (Guzik, *et al.*, 2020).

Diagnosis miokarditis dipastikan melalui *magnetic resonance imaging* (MRI) dengan tanda spesifik cedera miokard akut. *Endomyocardial biopsy* (EMB) merupakan uji diagnostik *gold standard*, yang dapat menunjukkan nekrosis miosit dan infiltrat sel mononuklear. Studi biopsi pasien dengan miokarditis akut di Eropa menunjukkan bahwa etiologi virus berkisar antara 37,8% dan 77,4%. Namun demikian, MRI dan EMB jantung sebagai alat diagnostik kemungkinan besar menjadi sulit diterapkan selama pandemi Covid-19 (Guzik, *et al.*, 2020).

Kadar *biomarker myocardial injury* secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang dirawat di ICU dibandingkan pasien non ICU (median creatin kinase-MB, 18 versus 14 U/L; *high sensitivity troponin level*, 11,0 versus 5,1 pg/mL;  $P = 0,004$ ). Dalam satu penelitian elevasi troponin dilaporkan pada 17% pasien dan lebih tinggi pada pasien yang meninggal (46% versus 1%;  $P < 0,0001$ ). Peningkatan troponin sering terjadi pada pasien ARDS dan berhubungan dengan luaran klinis yang lebih buruk (rasio hazard yang disesuaikan, 1,45; 95% CI, 1,17-1,81;  $P = 0,01$ ) (Golemi Minga, *et al.*, 2020).

pada penelitian 150 kasus pasien Covid-19, 7% kematian dikaitkan dengan kerusakan miokard dengan kegagalan sirkulasi dan pada 33%

kasus gabungan kegagalan pernapasan dan kerusakan miokard. pada pasien dengan miokarditis, C-reaktif protein (CRP) lebih tinggi terkait dengan luaran yang lebih buruk. Meskipun CRP lebih tinggi pada pasien yang meninggal versus *discharged* (126,6 versus 34,1;  $P < 0,001$ ), sejauh ini tidak ada studi secara khusus yang melihat korelasi CRP pada pasien dengan Covid-19 dan miokarditis (Golemi Minga, *et al.*, 2020).

*Myocardial injury* secara signifikan lebih sering pada pasien yang dirawat di ICU (22,2% versus 2,0%;  $P < 0,0001$ ) dan pasien yang meninggal (59% versus 1%;  $P < 0,0001$ ). Hui, *et al* melakukan studi retrospektif dari 41 pasien berturut-turut menggunakan *cardiac computed tomographic imaging* terhadap jaringan adiposa epikardial yang menunjukkan *cardiac inflammation* pada Covid-19. Hasil penelitian menunjukkan bahwa *cardiac injury* akibat Covid-19 jarang terjadi pada kasus ringan dan sering terjadi pada pasien yang parah, dengan *CT-scan* menunjukkan densitas jaringan adiposa epikardial yang rendah pada kasus yang *severe*. *National Health Commission of China* melaporkan bahwa di antara pasien yang meninggal karena Covid-19, 11,8% pasien tanpa penyakit kardiovaskular sebelumnya, memiliki peningkatan kadar troponin enzim atau *cardiac arrest* selama rawat inap (Golemi Minga, *et al.*, 2020).

## ACUTE CORONARY SYNDROME

Pasien Covid-19 berisiko menderita *acute coronary syndrome* (ACS). Data yang dipublikasikan tentang Covid-19 dan ACS masih sedikit. Namun, selama epidemi influenza, terjadi peningkatan kematian akibat penyakit kardiovaskular. Risiko *myocardial injury* berkaitan dengan infeksi influenza, pneumonia, bronkitis akut, dan infeksi dada lainnya (Golemi Minga, *et al.*, 2020).

ACS disebabkan oleh ruptur plak aterosklerotik, yang mengandung sel inflamasi, yang dapat diaktifkan oleh infeksi di tempat lain di tubuh. Pasien ACS juga mengalami penurunan *cardiac reserve* dan infeksi dapat menyebabkan iskemia miokard. Pasien dengan *acute myocardial injury* menjadi lebih buruk bila mereka membutuhkan *respiratory support*. Kira-kira 1 dari 23 pasien yang dirawat di rumah sakit dengan *ST-segment*

*elevation myocardial infarction* (STEMI) akan membutuhkan *respiratory support* dalam bentuk ventilasi mekanis invasif atau ventilasi non-invasif. Hal ini dapat menjadi sangat signifikan pada pasien dengan Covid-19 (Golemi Minga, *et al.*, 2020).

## HEART FAILURE DAN SYOK

*Heart Failure* (HF) dapat menjadi faktor risiko kematian pasien Covid-19, serta sepsis. Sepsis adalah penyebab utama kematian pasien gagal jantung kronis. Namun, HF juga dapat terjadi sebagai komplikasi sepsis. Badai sitokin dapat menghambat penggunaan oksigen oleh mitokondria, dan dapat menyebabkan gagal jantung akut bahkan pada dewasa muda tanpa faktor risiko jantung atau kelainan arteri koroner lainnya (Golemi Minga, *et al.*, 2020).

*Heart Failure* telah dilaporkan terjadi sekitar 23% pasien Covid-19. Temuan ini sering terjadi pada pasien rawat inap yang *non survive* dibandingkan dengan mereka yang *survive* (51,9% versus 11,7%;  $P < 0,0001$ ). Peningkatan kadar *pro-B type natriuretic peptide* (pro-BNP), yang diukur pada pasien HF, juga telah dilaporkan pada pasien Covid-19. Dalam sebuah penelitian dari 150 pasien, peningkatan kadar pro-BNP dilaporkan pada 22,2% pasien dan pada kasus *critically ill* mencapai 79% pasien ( $P < 0,0001$ ) (Golemi Minga, *et al.*, 2020).

*Right-sided HF* juga menjadi komplikasi yang signifikan pada pasien Covid-19. Cor pulmonale akut adalah faktor risiko independen yang dikaitkan dengan peningkatan mortalitas 28 hari pada pasien ARDS. Pasien yang membutuhkan *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) telah dilaporkan dalam beberapa penelitian. ECMO dapat berfungsi sebagai intervensi *lifesaving rescue* pada ARDS. pada 2 penelitian melibatkan 138 dan 1099 pasien, 5 dan 4 pasien membutuhkan ECMO, dan dilaporkan tidak ada kematian. pada studi oleh Yang, *et al.*, 2020, 5 dari 6 pasien yang menggunakan ECMO meninggal. Pada sebuah studi oleh Zhou *et al.*, 2020, yang melibatkan 191 pasien, 3 pasien membutuhkan ECMO dan kemudian meninggal (Golemi Minga, *et al.*, 2020).

Beberapa penelitian juga menunjukkan kadar interleukin (IL)-6 berbeda secara signifikan antara *survivor* dan *non-survivor* pasien Covid-19, dengan *non-survivor* memiliki nilai hingga 7 kali lebih tinggi. Selama ECMO, konsentrasi IL-6 secara konsisten meningkat dan berbanding terbalik berkorelasi dengan kelangsungan hidup pada anak-anak dan orang dewasa. Pasien yang *survive* dari ECMO mampu menormalkan konsentrasi IL-6, sedangkan pasien yang meninggal terus meningkat nilainya (Golemi Minga, *et al.*, 2020).

## TROMBOEMBOLI VENA

Angka kejadian komplikasi venous thromboembolism (VTE) pada pasien Covid-19 masih belum dapat dipastikan. Dalam satu penelitian, D-dimer yang meningkat ( $> 0,5$  mg/L) berkaitan dengan kasus yang lebih parah (59,6% versus 46,4%). Dalam sebuah studi oleh Zhou *et al.*, D-dimer tinggi ( $> 1$  g/L) ditemukan pada 81% pasien Covid-19 yang meninggal. Kadar D-dimer yang meningkat ( $> 1$  g/L) sangat terkait dengan kematian pada pasien rawat inap, (Golemi Minga, *et al.*, 2020; Guzik, *et al.*, 2020). Dua kasus dari Wuhan China dilaporkan mengalami komplikasi emboli paru. Kedua pasien menunjukkan peningkatan kadar D-dimer. Satu kasus didiagnosis pada hari ke 10, dan yang lainnya didiagnosis pada hari ke-6. Penting juga melakukan tindakan profilaksis untuk menghindari komplikasi VTE pada pasien Covid-19 (Golemi Minga, *et al.*, 2020).

## KELAINAN KOAGULASI

Gambaran koagulasi intravaskular diseminata dan emboli paru ditandai dengan peningkatan kadar D-dimer dan degradasi fibrin sering terjadi pada Covid-19. DIC telah diamati pada 71,4% *non-survivor* dan terjadi emboli paru masif. Pengalaman dari China menunjukkan bahwa D-dimer yang meningkat memberikan luaran yang buruk pada Covid-19. pada studi kohort retrospektif, peningkatan kadar D-dimer ( $> 1$  g/L) sangat terkait dengan mortalitas di rumah sakit, dan hubungan ini konsisten dengan hasil penelitian analisis multivariat (OR 18,4, 95% CI 2,6–128,6;  $P = 0,003$ ) (Guzik, *et al.*, 2020).

## MANAJEMEN

### STRATEGI TERAPEUTIK DENGAN TARGET BADAI SITOKIN

Berbagai tahapan jalur badai sitokin dijadikan target dalam terapi. Badai sitokin memiliki pemicu (infeksi virus) serta faktor-faktor yang berpotensi menimbulkan efek patogenik dan mempermudah siklus hiperinflamasi. Imunomodulasi dapat meningkatkan luaran klinis meskipun tanpa obat antivirus. Interaksi antarobat yang digunakan untuk terapi SARS-CoV-2 serta strategi terapi badai sitokin dengan antivirus, antiretroviral, antimalaria (misalnya *chloroquine* dan *hydroxychloroquine*) atau imunomodulator (misalnya *tocilizumab*) dipertimbangkan berdasarkan kasus per kasus (Bhaskar, *et al.*, 2020).

Untuk melawan patogenesis virus fase awal, obat antivirus yang digunakan meliputi remdesivir, oseltavir, lopinavir, ritonavir dan lain-lain. Meskipun efikasi dilaporkan masih kontroversi, chloroquin dan hydroxychloroquin, karena bersifat basa lemah, obat ini dapat membantu mengubah pH mukosa alveolar, menghambat masuknya virus dengan mengubah glikosilasi pada reseptor ACE2 dan protein *spike* dan juga dapat sebagai imunomodulator. Untuk menghindari infeksi bakteri ditambahkan moxifloxacin, makrolid (Garg, *et al.*, 2020).

Untuk menekan respons humoral yang diaktifkan digunakan obat anti inflamasi seperti glukokortikosteroid (laporan yang saling bertentangan namun tetap disarankan untuk digunakan hanya dalam waktu yang singkat untuk menghindari komplikasi); Imunosupresan seperti mycophenolate mofetil, tacrolimus, cyclosporin; *Inhibitor* sitokin inflamasi seperti tocilizumab sebagai antibodi monoklonal IL-6R, antibodi monoklonal Rituximab-CD20; Anakinra sebagai antagonis IL-1; Baricitinib sebagai penghambat Janus kinase OR JAK serta penghambat AAK1 yang bekerja pada proses endositosis pada reseptor ACE2; Intravena imunoglobulin (IVIG) dapat digunakan karena dapat memberikan respons anti inflamasi dan melawan berbagai penanda inflamasi; Plasmaferesis atau terapi plasma yaitu komponen plasma darah dikeluarkan, dibersihkan dan dikembalikan ke tubuh atau diambil dari pasien yang pulih untuk

menekan proses peradangan; Penggunaan antioksidan seperti vitamin C, vitamin E, glutathione dan superoksida dismutase untuk mengurangi *injury* akibat radikal bebas (Garg, *et al.*, 2020).

### KORTIKOSTEROID DAN NSAID

Kortikosteroid dan NSAID secara efektif dapat menekan respons hiperinflamasi, namun eradikasi virus yang tertunda dapat menyebabkan komplikasi lebih lanjut dan juga meningkatkan risiko penularan. Meskipun kortikosteroid dapat digunakan secara akut untuk target badai sitokin, penggunaannya pada infeksi virus pernapasan dikaitkan dengan peningkatan mortalitas, peningkatan risiko infeksi bakteri atau jamur sekunder, dan masuk ICU yang berkepanjangan. Selain itu, kortikosteroid dapat menutupi demam terkait Covid-19. Dengan demikian, kortikosteroid dan NSAID tidak direkomendasikan untuk manajemen rutin pasien Covid-19, meskipun secara teoritis bermanfaat dalam mengurangi risiko badai sitokin (Bhaskar, *et al.*, 2020).

### TARGET INTERLEUKIN

Interleukin-6 (IL-6) berperan pada badai sitokin. Memblokir IL-6 adalah strategi terapeutik potensial. Tocilizumab adalah antibodi monoklonal terhadap reseptor IL-6 (IL-6-R) yang berikatan dengan IL-6-R yang terikat membran dan larut (mIL-6R dan sIL-6R), sehingga mencegah transduksi sinyal *downstream* IL-6 dan mengikat protein membran gp130. Sebuah penelitian terhadap 21 pasien Covid-19 yang diobati dengan tocilizumab mengungkapkan bahwa manifestasi klinis membaik setelah pemberian. Tocilizumab menjalani uji klinis fase IV (ChiCTR2000029765) dan telah disetujui untuk digunakan dalam mengobati pneumonia Covid-19 dan meningkatkan kadar IL-6 di China. Badan Pengatur Obat Italia sedang melakukan uji coba fase II tocilizumab pada pasien Covid-19 (TOCIVID-19). Efek pro-inflamasi IL-6 terjadi melalui jalur *trans-signaling* menggunakan sIL-6R. Di sisi lain, efek anti-inflamasi dan regeneratif dari IL-6 melibatkan *cis-signalling pathway* melalui mIL-6R, yang terdapat pada makrofag, neutrofil, beberapa limfosit T dan hepatosit. Tocilizumab tidak selektif

untuk sIL-6R dan dapat menghambat mIL-6R, sehingga menyebabkan efek samping negatif seperti infeksi saluran pernapasan bagian atas. Protein gp130 rekombinan terlarut (sgp130) dapat menjadi alternatif untuk tocilizumab karena ia berikatan dengan sIL-6R, sehingga mengurangi efek pro-inflamasi ketika ia berikatan dengan IL-6. Penghambat IL-1 dapat menjadi alternatif untuk mengobati hipersitokinemia Covid-19. Uji klinis fase III anakinra menunjukkan manfaat survival tanpa peningkatan efek samping. IL-37 dan IL-38 dapat dievaluasi sebagai pilihan terapeutik untuk Covid-19 karena menghambat efek pro-inflamasi IL-1 (Bhaskar, et al., 2020).

### JANUS KINASE INHIBITOR

SARS-CoV-2 memasuki sel *host* melalui endositosis yang dimediasi reseptor, yang diatur oleh *numb-associated kinase* (NAK) seperti *adapter complex protein 2 (AP2)-associated protein kinase* (AAK1) dan G-terkait kinase (GAK). Afinitas AAK1 *blocker* ruxolitinib yang tinggi sedang diteliti untuk terapi Covid-19. Untuk mencapai penghambatan NAK, diperlukan dosis toksik dari AAK1 *blocker*. Baricitinib dapat menghambat AAK1 dan GAK (dosis 2-4mg setiap hari) dan secara selektif dapat menghambat JAK 1 dan 2, sehingga mengurangi efek inflamasi IL-6 melalui jalur pensinyalan JAK-STAT. Lebih lanjut, baricitinib dapat dipertimbangkan dalam kombinasi terapi antivirus dan anti-inflamasi karena interaksi yang minimal dengan enzim sitokrom P450 (CYP) dan ikatan protein plasma yang rendah (Bhaskar et al., 2020).

### OBAT JANTUNG

Meskipun belum banyak penelitian klinis secara khusus tentang obat jantung tertentu dan luaran pasien Covid-19, berikut ringkasan yang dapat dipertimbangkan untuk pengobatan jantung (Golemi Minga, et al., 2020).

#### 1. Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) dan Angiotensin Receptor Blocker (ARB)

*Angiotensin converting enzyme-2* adalah homolog ACE yang mengubah angiotensin II menjadi angiotensin 1-7, sehingga terjadi vasokonstriksi yang dimediasi oleh sistem renin angiotensin. Penggunaan ACEI dan ARB sering terjadi pada gangguan kardiovaskular (hipertensi, penyakit arteri koroner, gagal jantung kongestif, dan DM). Ada data yang bertentangan dari penelitian yang menunjukkan apakah obat ini meningkatkan atau memiliki efek minimal pada ACE2. Masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel bergantung pada ACE2, namun ACE2 melindungi dari *acute lung injury*. Dalam model murine, pengikatan protein *spike* SARS-CoV ke ACE2 menyebabkan *downregulation* ACE2, yang mengarah pada peningkatan angiotensin II dan akhirnya meningkatkan permeabilitas pembuluh darah paru, menginduksi edema paru dan penurunan fungsi paru. Pengobatan dengan ACE2 rekombinan dan losartan mengurangi derajat *lung injury* (Alemzadeh-Ansari, 2020).

American College of Cardiology (ACC) / Heart Failure Society of America / American Heart Association merekomendasikan tidak menghentikan ACE-I dan ARB. Terapi ACE dan ARB merupakan pondasi terapi dalam penurunan mortalitas pada pasien CVD dan gagal jantung kongestif, dan penghentian obat tersebut dapat menyebabkan penurunan fungsi jantung dan gagal jantung dalam beberapa hari sampai minggu. Dalam penelitian yang dilakukan di China, terjadi peningkatan kadar kreatinin pada 1,6-4,5% kasus, dengan kadar kreatinin yang lebih tinggi pada pasien ICU dan yang meninggal. Penghentian ACE/ARB pada pasien harus dievaluasi berdasarkan derajat *kidney injury* {Formatting Citation}.

Saat ini, tidak ada data yang menunjukkan ACEI atau ARB mendorong masuknya virus corona dengan meningkatkan ekspresi ACE2 pada hewan dan manusia. Data pada hewan menunjukkan peningkatan ekspresi ACE2 memberikan efek protektif. Kesimpulannya, ACEI dan ARB seharusnya tidak dihentikan karena infeksi virus corona. Selain itu sebuah studi yang telah dipublikasikan menegaskan bahwa tidak ada peningkatan risiko berkembangnya *severity* Covid-19 di antara > 5.800 pasien yang positif Covid-19 dan berada pada lima kelas umum obat antihipertensi

(ACEI, reseptor angiotensin *blocker*, beta *blocker*, calcium channel *blocker* atau thiazide diuretik). Sebagai tambahan, studi berbasis populasi di wilayah Lombardy di Italia yang melibatkan > 6.200 pasien, ACEI dan ARB lebih sering digunakan pada pasien Covid-19 karena prevalensi CVD yang tinggi di antara pasien tersebut. Demikian pula, tidak ada bukti bahwa obat tersebut meningkatkan risiko Covid-19 yang memburuk (Imazio, *et al.*, 2020).

## 2. Statin

Sifat anti-inflamasi statin telah diketahui sebelumnya tentang peran potensial statin pada pasien dengan infeksi virus akut. Beberapa laporan menunjukkan bahwa statin mengurangi penurunan CRP sebesar 60%. Beberapa studi observasi telah melaporkan terapi statin dikaitkan dengan penurunan berbagai luaran kardiovaskular termasuk kematian pada pasien dengan influenza atau pneumonia. Namun, ada bukti penelitian yang masih kontroversi. Satu *randomized controlled trial* (RCT) menunjukkan pemberian statin memiliki efek menguntungkan untuk mengurangi mortalitas pada pasien dengan ventilator terkait pneumonia, namun sebaliknya, RCT lain tidak mendukung penggunaan statin. American College of Cardiology merekomendasikan penggunaan statin pada pasien Covid-19, mengingat risiko *cardiac injury* dari virus. Namun, studi lain menyarankan bahwa kelanjutan statin dapat memiliki beberapa efek negatif, termasuk berdampak pada sistem kekebalan tubuh, cedera hepatoseluler dan efek pada sel otot. Baik disfungsi hati dan *rhabdomyolyses* telah dilaporkan sebagai kemungkinan komplikasi pada pasien dengan Covid-19 (Minga *et al.*, 2020)

Penggunaan statin pada ARDS juga memiliki data campuran. Dalam sebuah penelitian terhadap 128 pasien yang dirawat di ICU karena sepsis, disimpulkan bahwa pasien yang menggunakan statin sebelum menderita sepsis, kejadian ARDS cenderung berkurang (7% versus 29%;  $P = 0,005$ ) 0,84. Dalam suatu *trial Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibition* dengan simvastatin pada *acute lung injury* untuk mengurangi disfungsi paru, dari 540 pasien dengan ARDS (41% dari pneumonia), peneliti tidak menemukan perbedaan apa pun antara kelompok yang tidak menggunakan ventilator,

lama perawatan di rumah sakit, atau kematian pada 28 hari. Namun, analisis sekunder dari penelitian menunjukkan bahwa *hyperinflammatory sub-phenotype* ARDS telah meningkatkan kelangsungan hidup dengan simvastatin dibandingkan dengan plasebo. Terapi statin lanjutan pada pasien Covid-19 untuk kasus yang lebih *moderate* hingga *severe reasonable* dan statin dihentikan jika terjadi komplikasi pada hati dan *rhabdomyolysis* (Minga, *et al.*, 2020).

## 3. $\beta$ -Blocker

$\beta$ -blocker merupakan salah satu terapi dasar di bidang kardiovaskular yang memberikan manfaat, khususnya dalam menurunkan kematian. Efek  $\beta$ -blocker pada pasien Covid-19 masih belum banyak diteliti. Penggunaan  $\beta$ -blocker pada syok septik dapat menimbulkan kerugian, mengingat penurunan denyut jantung sebagai efek blokade terhadap reseptor  $\beta$ -adrenergik. pada RCT dari 77 pasien dengan syok septik, esmolol digunakan pada pasien dengan HR  $\geq 95$  bpm, yang juga membutuhkan norepinefrin untuk mempertahankan tekanan arteri rata-rata  $\geq 65$  mmHg. Studi ini tidak menunjukkan efek samping penggunaan esmolol yang meningkat. Namun demikian,  $\beta$ -blocker juga dilaporkan dapat meningkatkan mortalitas pada pasien dengan ARDS (Minga, *et al.*, 2020).

Karena  $\beta$ -blocker adalah terapi jantung yang penting, dan data terkini tidak menyarankan pertimbangan apa pun dengan pasien Covid-19, menahan  $\beta$ -blocker dapat menyebabkan kerusakan pada jantung dan kemungkinan terjadi aritmia yang dapat memengaruhi luaran yang buruk pada pasien Covid-19 (Minga, *et al.*, 2020).

## 4. Antiaritmia dan Digoksin

Belum ada *guideline* spesifik penggunaan obat antiaritmia atau digoksin pada pasien Covid-19. Meskipun mungkin aman, untuk melanjutkan obat ini harus dipertimbangkan kemungkinan terjadinya penyakit yang lebih akut. Amiodarone memiliki potensi toksisitas paru dan ARDS fulminan. Individualisasi dari setiap kasus spesifik harus dipertimbangkan untuk menjamin keamanan penggunaan obat ini. Insufisiensi ginjal telah dilaporkan pada pasien Covid-19 dan mungkin penyesuaian dosis

pemberian digoksin diperlukan. Mengingat banyak pasien dengan *severe* Covid-19 berkembang menjadi aritmia, digoksin dan antiaritmia lainnya diperlukan dalam tata laksananya (Minga, et al., 2020).

#### 5. Anti-inflamasi Nonsteroid, Antiplatelet, dan Antikoagulan

NSAID menghambat enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2), yang diregulasi pada limfosit B manusia yang diaktifkan dan dibutuhkan untuk sintesis antibodi yang optimal. Dalam penelitian *in vitro* telah ditemukan bahwa NSAID menghambat produksi antibodi pada dosis farmakologis. Pada sebuah penelitian terhadap 168 anak dengan infeksi virus akut, penggunaan NSAID dikaitkan dengan peningkatan risiko empiema (Minga, et al., 2020).

Namun, NSAID juga ditemukan memiliki aktivitas antivirus. Indometasin diteliti secara *in vitro* pada model hewan, dan ditemukan memiliki aktivitas antivirus langsung yang kuat melawan SARS-CoV-2. Demikian pula, aspirin digunakan pada pasien dengan penyakit jantung atau terpasang *stent* arteri koroner yang membutuhkan terapi antiplatelet ganda. Saat ini, tidak ada data mengenai efek berbahaya dari NSAID pada pasien Covid-19 (Minga, et al., 2020).

Antikoagulan profilaksis penting untuk mencegah komplikasi VTE apapun. Untuk pasien non-STEMI atau STEMI selama rawat inap, antikoagulan seperti heparin penting diberikan dan berkorelasi langsung dengan luaran klinis dan kematian. Perhatian khusus terapi antiplatelet dan antikoagulan harus diberikan pada pasien dengan risiko perdarahan, jumlah trombosit yang lebih rendah dan koagulasi intravaskular diseminata. Pada pasien-pasien tersebut, penilaian klinis serta penilaian risiko dan manfaat harus digunakan dalam terapi antiplatelet dan antikoagulan (Minga, et al., 2020).

### INTERAKSI OBAT

Banyak obat yang baru dipelajari berinteraksi ekstensif dengan obat kardiovaskular lainnya, termasuk antihipertensi, antiaritmia, antikoagulan, antiplatelet, dan statin. Obat yang sedang diteliti meliputi

**Tabel 6.1** Proses Potensial, Target Terapeutik, dan Agen Kandidat untuk Covid-19 (Liu, et al., 2020)

Potential Targeted Process	Candidate Agent
Antiviral/anti-inflammatory general	Convalescent serum (patient with COVID-19), type I interferon, immunoglobulins, mesenchymal stem cells
ACE2 entry	Soluble recombinant ACE2
TMPRS S2 protease S Priming	Protease inhibitor (camostat mesylate)
Receptor endocytosis	Chloroquine or hydroxychloroquine
RNA polymerase for replication	Remdesivir, favipiravir
Viral proteases	Lopinavir/ritonavir
Importin nuclear transport	ivermectin
Interleukin-1 excess activation	Anakinra, canakinumab, coichicine
Angiotensin II excess	ACE inhibitors/angiotensin receptor blocker, recombinant ACE2
Cytokine storm	Torcizumab, sarilumab, or situximab (interleukin-6 inhibitors) or baricitinib (JAK inhibitor), lenzilumab (granulocytemacrophage colony-stimulating factor inhibitor)
Oxidate stress	Deferoxamine, Vitamin C
Fibrosis	Nintedanib
Bacterial Infection/inflammation	Azithromycin
Coagulopathy	Normal or High-dose anticoagulation regimen
Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	Multiple vaccine candidates, including Bacille Calmette-Guerin

antivirus (misalnya, remdesivir, ribavirin, lopinavir/ritonavir, favipiravir), antimalaria (misalnya klorokuin, hydroxychloroquine), azitromisin, kortikosteroid dan tocilizumab (Long, et al., 2020).

Lopinavir/ritonavir dapat menyebabkan pemanjangan interval QT dan PR, terutama pada mereka dengan interval QT yang memanjang atau mereka yang mengonsumsi obat yang dapat menyebabkan pemanjangan interval QT. Obat-obatan juga dapat memengaruhi obat antikoagulan,

**Tabel 6.2** Pengobatan dan Sistem Kardiovaskular (Long, et al., 2020)

Medication	Mechanism	Cardiovascular effect and medication interactions
Remdesivir	Nucleotide-analog inhibitor of RNA polymerases	- May cause hypotension, arrhythmias
Rihavirin	Inhibits RNA and DNA virus replication	- Interacts with anticoagulants - May cause severe hemolytic anemia
Lopinavir/ Ritonavir	Lopinavir inhibits protease Ritonavir inhibits CYP3A metabolism	- Interacts with anticoagulants, antiplatelets, statins, antiarrhythmics - May result in prolonged QTc, AV blocks, Torsades de pointes
Favipiravir	Inhibits RNA-dependent RNA polymerases	- Interacts with anticoagulants, statins, antiarrhythmics - May cause severe hemolytic anemia
Chloroquine and Hydroxy-chloroquine	Changes endosomal/ organelle pH	- Interacts with antiarrhythmics - May cause direct myocardial toxicity; worsen cardiomyopathy; alter cardiac conduction; result in bundle branch block, AV block, ventricular arrhythmias, Torsades de pointes
Azithromycin	interferes with protein synthesis, bind to 50s ribosome	- Interacts with anticoagulants, statins, antiarrhythmics, other QT prolonging agents - May results in dysrhythmias, prolonged QTc, Torsades de pointes
Interferon	Immune system activation	- May cause direct myocardial toxicity; worsen cardiomyopathy; alter cardiac conduction; cause hypotension or cardiac ischemia
Methylpred-nisolone	Reduces inflammation	- Interact with anticoagulants - May cause fluid retention, hypertension, electrolyte changes
Tocilizumab	Inhibits IL-6	- May increase medication metabolism such as statins - May cause hypertension

antiplatelet agen dan statin. Klorokuin dan hidroklorokuin memengaruhi pH intraseluler, yang dapat mengakibatkan kelainan elektrolit, kardi toksisitas dan interval QT yang memanjang; dan mereka juga dapat berinteraksi dengan agen antiaritmia. Methylprednisolone dapat menyebabkan gangguan elektrolit, retensi cairan dan hipertensi. Ringkasan mekanisme kerja dan efek obat ini berada pada Tabel 6.2 (Long, et al., 2020).

## PROGNOSIS

Derajat *severe* Covid-19 terjadi pada sekitar 15% pasien yang membutuhkan rawat inap dan sekitar 5% pasien dalam kondisi kritis membutuhkan perawatan intensif. Penyebab utama kematian pada Covid-19 adalah *acute respiratory distress* (ARDS), tetapi ada juga keterlibatan organ vital lain yang signifikan, termasuk sistem kardiovaskular. Dengan adanya penyakit jantung kronis atau manifestasi kardiovaskular berdampak terhadap angka kematian yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa penyakit kardiovaskular (Wang, et al., 2020; Xu, et al., 2020; Zheng, et al., 2020).

Pasien Covid-19 yang mengalami *cardiac injury* dan inflamasi biasanya memiliki luaran yang lebih buruk dan mengalami komplikasi selama dirawat di rumah sakit. *Cardiac injury* meningkatkan risiko pemakaian ventilasi mekanis, sebesar 46%, lebih dari sepuluh kali lipat risiko dibanding pasien dengan jantung intak. Insiden ARDS juga lebih tinggi, hampir 59% vs. 15% pada pasien tanpa *cardiac injury*. *Acute kidney injury*, ketidakseimbangan elektrolit, dan gangguan pembekuan semuanya secara signifikan jauh lebih tinggi pada pasien Covid-19 dengan *cardiac injury* (Thakkar, et al., 2020).

Prognosis pasien dengan *cardiac injury* yang terkait Covid-19 adalah buruk. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa *biomarker* jantung yang meningkat menandakan memburuknya prognosis (Thakkar, et al., 2020).



## RINGKASAN DAN REKOMENDASI

Pandemi Covid-19 telah memengaruhi sejuta lebih pasien dan merupakan ancaman kesehatan utama di dunia. Penyakit Covid-19 disebabkan oleh SARS-CoV-2 dan memengaruhi banyak sistem organ terutama paru dan jantung. Infeksi *severe* Covid-19 berkaitan dengan inflamasi sistemik, badai sitokin pro-inflamasi dan sepsis yang menyebabkan MOF dan kematian. Manifestasi *cardiovascular injury* meliputi aritmia, *myocardial injury*, *miokarditis*, *acute coronary syndrome*, *heart failure* dan syok, serta tromboemboli vena. Diperlukan terapi yang tepat untuk masalah kardiovaskular pada pasien Covid-19.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alemzadeh-Ansari, M. 2020. Coronavirus disease 2019 (Covid-19) and cardiovascular events. *Res Cardiovasc Med*, 9 (Issue 1):1-27. doi:10.4103/rcm.rcm\_9\_20.
- Bavishi, C., Bonow, R.O., Trivedi, V., Abbott, J.D., Messerli, F.H., and Bhatt, D.L. 2020. Acute myocardial injury in patients hospitalized with Covid-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis*, 63(5):682-689. doi:10.1016/j.pcad.2020.05.013.
- Bhaskar, S., Sinha, A., Banach, M., Mittoo, S., Weissert, R., Kass, J.S., et al. 2020. Cytokine storm in Covid-19—immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol*, 11:1648. doi:10.3389/fimmu.2020.01648.
- de Figueiredo Neto, J.A., Marcondes-Braga, F.G., Moura, L.Z., de Figueiredo, A.M.E.S., de Figueiredo, V.M.E.S., Mourilhe-Rocha, R., et al. 2020. Coronavirus disease 2019 and the myocardium. *Arq Bras Cardiol*, 114:1051–1057. doi:10.36660/abc.20200373.
- European Society of Cardiology. 2020. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the Covid-19 Pandemic. *Eur Heart J*. pp. 1–115.
- Garg, S., Garg, M., Prabhakar, N., Malhotra, P., and Agarwal, R. 2020. Unraveling the mystery of Covid-19 cytokine storm: From skin to organ systems. *Dermatol Ther*, 33:e13859. doi:10.1111/dth.13859.
- Guzik, T.J., Mohiddin, S.A., Dimarco, A., Patel, V., Savvatis, K., Marelli-Berg, F.M., et al. 2020. Covid-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*, 116:1666–1687. doi:10.1093/cvr/cvaa106.
- Imazio, M., Klingel, K., Kindermann, I., Brucato, A., De Rosa, F.G., Adler, Y., et al. 2020. Covid-19 pandemic and troponin: Indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis?. *Heart*, 106:1127–1131. doi:10.1136/heartjnl-2020-317186.
- Kowalik, M.M., Trzonkowski, P., Łasińska-Kowara, M., Mital, A., Smiatacz, T., and Jaguszewski, M. 2020. Covid-19 — Toward a comprehensive understanding of the disease. *Cardiol J*, 27:99–114. doi:10.5603/CJ.a2020.0065.
- Lang, J.P., Wang, X., Moura, F.A., Siddiqi, H.K., Morrow, D.A., and Bohula, E.A. 2020. A current review of Covid-19 for the cardiovascular specialist. *Am Heart J*, 226:29–44. doi:10.1016/j.ahj.2020.04.025.
- Liu, P.P., Blet, A., Smyth, D., and Li, H. 2020. The science underlying Covid-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*, 2019:68–78. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.
- Long, B., Brady, W.J., Koyfman, A., and Gottlieb, M. 2020. Cardiovascular complications in Covid-19. *Am J Emerg Med*, 38:1504–1507. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.048.
- Minga, G.I., Golemi, L., Tafur, A., and Pursnani, A. 2020. The Novel Coronavirus Disease (Covid-19) and its impact on cardiovascular disease. *Cardiol Rev*, 28:163–176. doi:10.1097/CRD.0000000000000317.
- Teuwen, L.A., Geldhof, V., Pasut, A., and Carmeliet, P. 2020. Covid-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*, 20:389–391. doi:10.1038/s41577-020-0343-0.
- Thakkar, S., Arora, S., Kumar, A., Jaswaney, R., Faisaluddin, M., Ammad, M., et al. 2020. A systematic review of the cardiovascular manifestations and outcomes in the setting of Coronavirus-19 Disease short title: Thakkar, et al., Covid-19 and CV manifestations. *medRxiv*, 2020.08.09.20171330. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.08.09.20171330>.
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., et al. 2020. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*, 323:1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
- Wiersinga, W.J., Rhodes, A., Cheng, A.C., Peacock, S.J., and Prescott, H.C. 2020. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): A review. *JAMA - J Am Med Assoc*, 324(8):782-793. doi:10.1001/jama.2020.12839.

- Wu, L., O'Kane, A.M., Peng, H., Bi, Y., Motriuk-Smith, D., and Ren, J. 2020. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem Pharmacol*, 178:114114. doi:10.1016/j.bcp.2020.114114.
- Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., et al. 2020. Pathological findings of Covid-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*, 8:420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Zheng, Y.Y., Ma, Y.T., Zhang, J.Y., and Xie, X. 2020. Covid-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*, 17:259-260. doi:10.1038/s41569-020-0360-5.

## PENGARUH COVID-19 PADA SALURAN CERNA

Nur Arifah, Titong Sugiharto, Muhammad Miftahussurur

### PENGANTAR

*Coronavirus disease 2019* (Covid-19) merupakan penyakit yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus* (SARS-CoV-2) dan masuk dalam genus *betacoronavirus* (Gorbalenya, et al., 2020). Covid-19 pertama kali dilaporkan di Wuhan China pada Desember 2019 yang kemudian menyebar ke negara-negara lainnya dan menimbulkan masalah kesehatan global. World Health Organization (WHO) pada bulan Maret tahun 2020 telah menetapkan Covid-19 sebagai pandemi, infeksi yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 ini telah menginfeksi hampir 6,2 juta orang seluruh dunia dan menyebabkan kematian sebanyak hampir 400 ribu orang di seluruh dunia. Indonesia merupakan salah satu negara yang terjangkit Covid-19 dengan jumlah penderita sebanyak hampir 28.000 orang dengan jumlah yang meninggal sebanyak 1.500 lebih orang (WHO, 2020). Besarnya jumlah pasien yang terinfeksi, waktu penyebaran yang cepat dan tingginya angka kematian dalam rentang waktu yang singkat tidak hanya menimbulkan masalah dalam sistem kesehatan namun juga berefek buruk terhadap ekonomi dunia saat ini (Chakraborty and Maity, 2020).

Covid-19 utamanya memberikan gambaran manifestasi klinis pada sistem pernapasan seperti sesak napas, batuk, dan demam. Manifestasi sistem pernapasan pasien yang terinfeksi Covid-19 memiliki gambaran yang sangat bervariasi, mulai dari gejala yang sifatnya ringan, sedang dan