

Inflamasi pada Coronavirus Disease 2019

Kurnia, D.¹, Effendi, R¹

¹ Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Unand/RSUP M. Djamil, Padang, Indonesia

E-mail : dedykurnia@med.unand.ac.id

Abstrak

Latar Belakang: Desember tahun 2019, terjadi wabah pneumonia yang tidak diketahui penyebab pastinya. Wabah ini pertama kali ditemukan di Wuhan, Provinsi Hubei, Tiongkok. WHO secara resmi menamakan penyakit ini COVID-19.

Pembahasan: Sars-CoV-2 merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen yang memiliki 4 protein. Virus ini menular melalui droplet nuclei. Virus memiliki 5 tahapan saat menginfeksi yang akan terjadi apabila virus berikatan dengan reseptor ACE-2. Proses inflamasi terjadi akibat pelepasan sitokin IL-1, IL-6, IL-10, TNF-a. Infeksi dimulai dari masa inkubasi sampai dengan terjadinya respon imun berlebihan yang menyebabkan hiperinflamasi pada paru yang dapat berkontribusi terhadap terjadinya ARDS. berat kasusnya COVID-19 dibagi menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis.

Kesimpulan: COVID-19 adalah penyakit infeksi pernapasan yang disebabkan oleh Sars-CoV-2 yang dapat menyebabkan hiperinflamasi. Infeksi COVID-19 dapat menimbulkan gejala ringan, sedang, berat atau bahkan kritis.

Katakunci — *inflamasi, coronavirus disease 2019, covid-19, kritis, badai sitokin*

Abstract

Background: December 2019, there was an outbreak of pneumonia with no known exact cause. This outbreak was first discovered in Wuhan, Hubei Province, China. WHO officially named this disease COVID-19.

Discussion: Sars-CoV-2 is a positive single strain RNA virus, encapsulated and not segmented which has 4 proteins. This virus is transmitted through droplet nuclei. The virus has 5 stages when infecting which will occur when the virus binds to the ACE-2 receptor. The inflammatory process occurs due to the release of cytokines IL-1, IL-6, IL-10, TNF-a. The infection starts from the incubation period until the occurrence of an exaggerated immune response that causes hyperinflammation of the lungs which can contribute to the development of ARDS. The severity of COVID-19 cases is divided into asymptomatic, mild, moderate, severe and critical.

Conclusion: COVID-19 is a respiratory infectious disease caused by Sars-CoV-2 which can cause hyperinflammation. COVID-19 infection can cause mild, moderate, severe or even critical symptoms.

Keywords— *Inflammation, coronavirus disease 2019, covid-19, critically ill, cytokine storm*

I. PENDAHULUAN

Desember tahun 2019, terjadi wabah pneumonia yang tidak diketahui penyebab pastinya. Wabah ini pertama kali ditemukan di Wuhan, Provinsi Hubei, Tiongkok dimana patogen tersebut dilaporkan memiliki kemiripan filogenetik dengan SARS-CoV. Pada 7 Januari 2020 para peneliti berhasil mengidentifikasi penyebab pneumonia ini yakni jenis novel coronavirus. Secara resmi, WHO menamakan penyakit ini Covid-19 (Corona Virus Disease 2019) dan SARS-CoV-2 sebagai nama virus penyebabnya.¹

Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) adalah penyakit yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-Cov-2)*. Meskipun virus ini berasal dari famili yang sama dengan penyebab SARS dan MERS, namun SARS-CoV-2 lebih menular dibandingkan dengan SARS-CoV dan MERS-CoV.²

SARS-CoV-2 telah terbukti menular dari manusia ke manusia melalui droplet dan kontak dekat. Beberapa studi menyatakan penyakit ini memiliki R_0 (Reproductive numbers) >2 (2,2-2,6), yang berarti diperkirakan virus dapat menyebar dari satu orang ke 2,2 orang lainnya. Angka ini sangat tinggi bila dibandingkan dengan SARS-CoV-1 dan MERS-CoV. Proses penularan yang cepat membuat WHO menetapkan kejadian tersebut sebagai Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia (KKMMD)/ *Public Health Emergency of International Concern (PHEIC)* pada tanggal 30

Januari 2020 dan sebagai pandemi pada tanggal 11 Maret 2020.^{1,3}

Pada penderita infeksi COVID-19 tanda-tanda dan gejala klinis yang dilaporkan pada sebagian besar kasus adalah demam, dengan beberapa kasus mengalami kesulitan bernapas, dan hasil rontgen menunjukkan infiltrat pneumonia luas di kedua paru. Penderita infeksi COVID-19 berat umumnya memiliki gejala demam, mudah lelah, sakit kepala, nyeri otot, batuk, dan sesak napas pada kondisi itu terjadi proses inflamasi pada saluran pernafasan, namun apabila inflamasi berlebihan atau yang dikenal dengan 'badai sitokin' dapat mengakibatkan kematian.^{4,5}

Inflamasi itu sendiri merupakan mekanisme tubuh yang penting untuk melindungi diri dari benda asing dimana SARS-CoV-2 memiliki reseptor spesifik didalam tubuh yaitu ACE-2. Apabila virus ini berikatan dengan reseptor tersebut maka akan terjadi proses replikasi dari virus dan dapat mencetuskan respon inflamasi didalam tubuh manusia sebagai bagian dari mekanisme pertahanan tubuh.⁶

II. TINJAUAN PUSTAKA

VIROLOGI

Coronavirus merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegmen. *Coronavirus* tergolong ordo Nidovirales, keluarga *Coronaviridae*. Struktur *coronavirus* membentuk struktur seperti kubus dengan protein S berlokasi di permukaan virus.⁷ Terdapat 4 protein struktural dalam genom, yaitu proteinruncing (S), amplop (E), membran (M), *nucleocapsid*

(N) dimana protein runcing atau *spike* memiliki 2 subunit. Penelitian oleh Chan, *et.al.* (2020) mengatakan meskipun terdapat keseragaman antara Sars-CoV-2 dengan Sars-CoV pada rantai asam amino sebesar 72%, Sars-CoV-2 dinilai memiliki afinitas yang lebih besar terhadap reseptor ACE-2 sehingga lebih mudah berikatan.^{8,9}

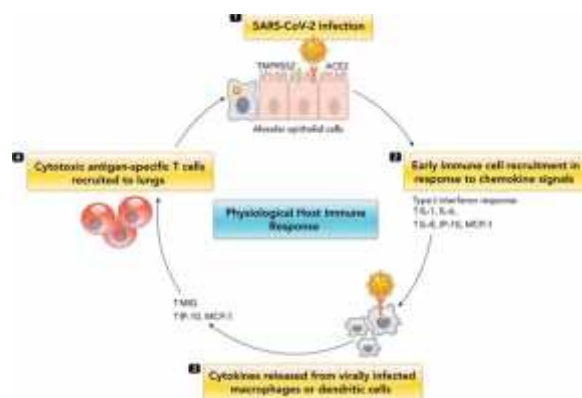
COVID-19 dicurigai sebagai penyakit zoonosis dimana penularan terjadi dari hewan ke manusia. Sars CoV-2 dicurigai berasal dari kelelawar dikarenakan lebih dari 96% genomnya identik dengan genom dari coronavirus kelelawar. Penelitian oleh Zhang *et.al.* (2020), ditemukan 91,02% genom Sars-CoV-2 identik dengan genom Coronavirus dari trenggiling yang menunjukkan kemungkinan virus ini berasal dari trenggiling, namun hal ini masih menjadi pertentangan dalam dunia ilmiah.^{8,10}

PATOGENESIS

Sars-CoV-2 memiliki *Reseptor Binding Domain* (RBD) dan *Receptor Binding Motif* (RBM) yang dapat berinteraksi secara langsung dengan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE-2) yang berperan sebagai reseptor dari Sars-CoV-2 pada traktus respiratori bawah dimana hal ini yang dapat menjadi awal mula dari masuknya virus dengan bantuan dari *Transmembrane protease serine 2* (TMPRSS2). Selain di organ paru, ACE-2 sebagai reseptor dari Sars-CoV-2 juga terdapat di organ tubuh lainnya seperti usus halus, ginjal, jantung, tiroid, testis dan jaringan lemak. Hal ini mengindikasikan bahwa virus dapat menginfeksi secara langsung organ-organ tersebut ketika terjadi viremia.¹¹

Mekanisme hidup virus saat menginvasi ke dalam tubuh manusia dimulai dari perlekatan dimana protein *spike* virus subunit S1 akan berikatan dengan reseptor ACE-2. Protein *spike* S2 berfungsi membelah proteolitik yang membuat membran antara virus dan sel inang mengalami fusi.

Penetrasi Sars-CoV terjadi ketika virus masuk melalui membrane plasma melalui pelepasan protease dan masuk secara endositosis. Proses biosintesis terjadi saat virus berada didalam sel inang dimana RNA virus dilepas dan bergabung dengan DNA dari sel inang. Protein virus kemudian akan membuat partikel virus baru (pematangan) yang akan diangkut oleh vesikel di dalam sel inang dan nantinya akan dilepaskan ke jaringan secara eksositosis (pelepasan).^{11,12}



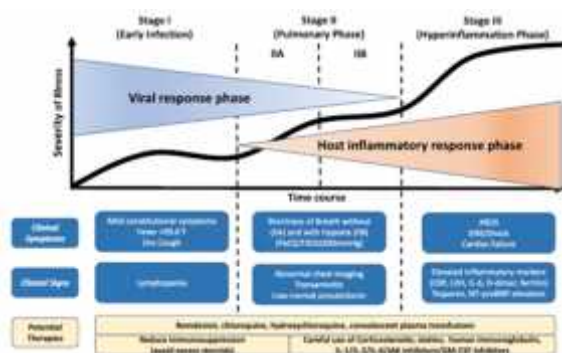
Gambar 1. Respon imun terhadap infeksi Sars- CoV-2 pada sel epitel alveolar¹³

Reseptor ACE-2 sebagian besar terdapat pada apikal sel epitel paru di ruang alveolar. Hal ini menunjukkan bahwa respon imun pertama dirangsang oleh tiga komponen imunitas bawaan pada traktus respiratori yaitu, sel epitel, sel dendritik, dan makrofag alveolar. Sel dendritik dan makrofag memfagositosis sel yang terinfeksi oleh Sars CoV-2 dan berperan sebagai *Antigen Presenting Cells* (APCs) yang kemudian akan bermigrasi ke kelenjar limfoid. Pada limfoid, APC mempresentasikan antigen ke sel T CD4+ dan CD8+. Sel CD4+ akan mengaktifkan sel B untuk meningkatkan produksi antibodi spesifik terhadap virus, sedangkan sel T sitotoksik akan membunuh secara langsung sel-sel epitel alveolar yang terinfeksi oleh virus.^{10,11}

Sel-sel alveolar yang hancur akan terinfeksi dan menghasilkan *damage-associated-molecular patterns* (DAMPs) dan *pathogen-associated-molecular patterns* (PAMPs)

yang dikenali oleh makrofag alveolar dan sel epitel yang selanjutnya akan memicu induksi sekresi sitokin-sitokin proinflamasi seperti IL-6, IFN- γ , *Monocyte Chemoattractant Type II* (MCP1), *interferon gamma-induced protein 10* (IP-10) diikuti dengan datangnya sel-sel imun seperti makrofag dan sel dendritik. Proses ini secara menyeluruh akan menimbulkan aktivitas inflamasi secara lokal pada organ paru tanpa ada manifestasi sistemik dan dapat menjaga peningkatan sekresi sitokin serta kemokin proinflamasi.^{9,13,14}

Tahap infeksi dari SARS-CoV-2 dapat dibagi menjadi 3 fase. Tahap I masa inkubasi dengan atau tanpa terdeteksi adanya virus (karier), dalam hal ini karier dapat menularkan virus secara tidak sadar karena host dari Sars-CoV tidak bergejala. Tahap II virus terdeteksi didalam darah namun tanpa gejala yang parah dan tahap III yaitu ditemukan *viral load* yang tinggi disertai dengan gangguan pernafasan yang berat.¹²



Gambar 2. Tahap Infeksi SARS-CoV-2.¹²

Peningkatan viral load secara terus menerus dapat menyebabkan terjadinya hiperinflamasi pada paru yang akan mengakibatkan rusaknya sel epitel paru dan menyebabkan terjadinya penumpukan cairan didalam interstisial paru. Kondisi ini dapat disebabkan oleh keadaan dimana terjadi aktivasi peningkatan sitokin secara akut yang disebut dengan *cytokine storm* (badai sitokin). Pada tahap ini, proses inflamasi yang terjadi akibat respon imun berlebihan dan dapat berkontribusi terhadap sindrom

gangguan gagal napas akut atau ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) pada orang yang terinfeksi Sars-CoV-2.¹⁴

BADAI SITOKIN

Respon imun *innate* yang cepat dan terkoordinasi dengan baik merupakan pertahanan lini pertama terhadap infeksi virus dan dalam hal ini sitokin dipercaya memiliki peran penting sebagai komponen pertahanan tubuh terhadap virus.¹⁵

Respon imun host merupakan kunci dalam proses eradikasi virus, sekaligus memegang peranan terjadinya imunopatogenesis yang menyebabkan terjadinya respon inflamasi yang tidak terkontrol atau dikenal dengan badai sitokin. Studi menunjukkan bahwa pada infeksi SARS-CoV-2, kerusakan jaringan paru yang masif diakibatkan oleh respon inflamasi yang tidak terkontrol, bukan sebagai akibat langsung dari infeksi virusitu sendiri.¹⁶

Badai sitokin itu sendiri adalah peristiwa terjadinya respon inflamasi yang berlebihan dimana diantaranya terjadi produksi sitokin yang cepat dan dalam jumlah yang banyak (hipersitokinemia). Mekanisme pasti terjadinya badai sitokin pada pasien COVID-19 itu sendiri masih dalam penelitian. Kaitan dengan COVID-19, diduga terjadi lonjakan sitokin proinflamasi dan kemokin (IL-6, TNF- α , IL-8, IL-1, IFN- γ , CCL-2, CCL-3, dan CCL-5.) melalui aktivasi limfosit dan makrofag.^{16,17}

Proporsi konsentrasi sitokin proinflamasi IL-6 dan reseptor IL2R yang tidak seimbang diyakini penyebab badai sitokin di beberapa studi genomik dan imunologi pada COVID-19 berat dan kritis. Virus SARS-CoV-2 dikenali oleh *pattern recognition receptors* (PRR), termasuk reseptor seperti tol endosom (TLR)3, TLR7, TLR8 yang mengenali virus RNA untai tunggal sense positif ini. Virus juga dikenali dalam sitosol oleh *retinoic acid-inducible receptor* (RIG)-I

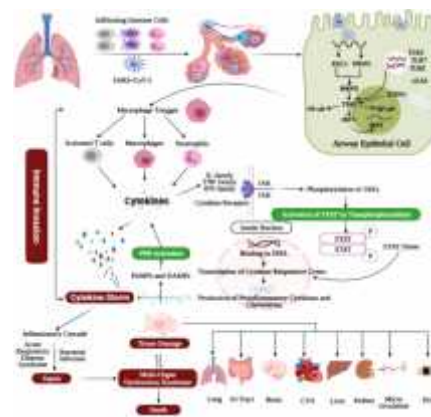
atau *melanoma differentiation-associated protein* (MDA)5. Setelah pengenalan virus oleh PRR ini, memicu pensinyalan melalui faktor regulasi IFN (IRF)3 dan NF-kB untuk menginduksi IFN dan sitokin pro-inflamasi.¹⁸

NF-kB juga dapat mengaktifkan makrofag, yang berkontribusi pada peningkatan kadar sitokin dan badai sitokin. Sitokin berikatan dengan reseptor spesifik dan memungkinkan transaktivasi *Janus Kinases* (JAKs) terkait. JAK yang diaktifkan kemudian memfosforilasi tirosin pada domain intraseluler reseptor, yang merekrut faktor *Signal Transducers and Activators of Transcription* (STAT). STAT ditranslokasikan ke dalam nukleus dan meningkatkan transkripsi gen yang responsif terhadap sitokin. Ini pada dasarnya menyebabkan invasi kekebalan ke arah kondisi klinis seperti *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsis, MODS, dan bahkan berpotensi kematian.¹⁸

Pelepasan sitokin dan kemokin ini mengaktifasi sel-sel imun adaptif seperti neutrofil, sel T dan *natural killer cell* yang juga bersamaan dengan diproduksinya secara terus menerus sitokin proinflamasi pada jaringan paru. Produksi IFN-I atau IFN- / adalah kunci respons kekebalan alami melawan infeksi virus, dan IFN-I adalah molekul kunci yang memainkan peran antivirus pada tahap awal infeksi virus. Tertundanya pelepasan IFN pada tahap awal infeksi SARS-CoV dan MERS-CoV menghalangi respons antivirus tubuh.¹⁹

Lonjakan sitokin dan kemokin yang meningkat pesat menarik banyak sel inflamasi, seperti neutrofil dan monosit, yang mengakibatkan infiltrasi berlebihan sel inflamasi ke jaringan paru-paru sehingga terjadi cedera paru. Selain itu, IFN- dan IFN- juga menginduksi infiltrasi sel inflamasi melalui mekanisme yang melibatkan Fas-Fas ligand (Fas L) atau TRAIL-death receptor 5 (DR5) dan

menyebabkan apoptosis sel epitel jalan napas dan alveolar. Apoptosis sel endotel dan sel epitel merusak mikrovaskuler paru dan barrier sel epitel alveolaris sehingga terjadi kebocoran vaskular dan edema alveolaris, yang akhirnya menyebabkan hipoksia dalam tubuh.^{17,19}



Gambar 3. Mekanisme molekular, fungsi imun, dan imunopatologi badai sitokin pada COVID-19.¹⁸

Badai sitokin juga dapat dikatakan sebagai peristiwa kekebalan tubuh yang “menyerang” tubuh itu sendiri yang pada gilirannya akan termasuk COVID-19 derajat kritis dimana pasien mengalami ARDS dan kegagalan banyak organ (jantung, ginjal, hati, usus, dll.) bahkan dapat menyebabkan kematian pada kasus infeksi SARS-CoV-2 yang parah.²⁰

Laboratory/Clinical Profile	Key Potential Mechanisms
<ul style="list-style-type: none"> Headache, dizziness Confusion, agitation Anemia, anoxia, apnea, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> Direct viral infection Systemic inflammation and cerebral edema Pulmonary hypoxia, metabolic acidosis
<ul style="list-style-type: none"> T Cell: CD4, CD8, NKT, NRP 	<ul style="list-style-type: none"> Direct viral infection Systemic inflammation Myocarditis Stress-induced cardiomyopathy
<ul style="list-style-type: none"> T Cell: CD4, CD8, NKT, NRP Proteinuria 	<ul style="list-style-type: none"> Direct viral infection Systemic inflammation
<ul style="list-style-type: none"> T ALT & AST T Lipase, amylase T Albumin Vomiting, nausea 	<ul style="list-style-type: none"> Direct viral infection Systemic inflammation, IL-6 pleiotropic effects Drug-induced liver injury Hypoxia-mediated dysfunction
<ul style="list-style-type: none"> T Prothrombin time T D-dimer T Haptoglobin T JPTT 	<ul style="list-style-type: none"> SARS-CoV-2-mediated endothelial dysfunction Systemic inflammation (e.g. oxidative, complement pathway)
<ul style="list-style-type: none"> T Ferritin T C-reactive protein T ESR T Lymphopenia, leucopenia 	<ul style="list-style-type: none"> Systemic inflammation

Gambar 4. Manifestasi ekstrapulmonal pada pasien COVID-19²⁰

MANIFESTASI KLINIS

Infeksi COVID-19 dapat menimbulkan gejala ringan, sedang atau berat. Gejala klinis utama yang muncul yaitu demam (suhu $>38^{\circ}\text{C}$), batuk dan kesulitan bernapas. Selain itu dapat disertai dengan sesak memberat, fatigue, mialgia, gejala gastrointestinal seperti diare dan gejala saluran napas lain. Setengah dari pasien timbul sesak dalam satu minggu. Pada kasus berat perburukan secara cepat dan progresif, seperti ARDS, syok septik, asidosis metabolik yang sulit dikoreksi dan perdarahan atau disfungsi sistem koagulasi dalam beberapa hari.⁷

Berbagai macam sitokin yang dieksresikan berkaitan dengan variasi dari manifestasi klinis pada orang yang terinfeksi. Interferon- γ dapat menyebabkan menggigil, demam, sakit kepala, pusing dan kelelahan. TNF- α dapat menyebabkan demam, malaise, kelelahan, *plasma leakage*, kardiomiopati, kerusakan paru dan sintesis protein fase akut. IL-6 dapat menyebabkan kebocoran vaskular, aktivasi komplemen, kaskade koagulasi.¹⁹

Berdasarkan Perhimpunan Dokter Paru Indonesia COVID-19 berdasarkan beratnya kasus dibagi menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis.²¹

1. Tanpa Gejala

Kondisi ini merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak ditemukangejala.

2. Ringan

Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, fatigue, anoreksia, napas pendek, mialgia. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, penghidu (anosmia) atau hilang pengecapan (ageusia) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan juga sering dilaporkan. Pasien usia tua dan immunocompromised gejala atipikal seperti fatigue, penurunan kesadaran, mobilitas

menurun, diare, hilang nafsu makan, delirium, dan tidak ada demam.

3. Sedang

Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk $\text{SpO}_2 >93\%$ dengan udara ruangan ATAU Anak-anak : pasien dengan tanda klinis pneumonia tidak berat (batuk atau sulit bernapas + napas cepat dan/atau tarikan dinding dada) dan tidak ada tanda pneumonia berat). Kriteria napas cepat : usia 5 tahun, 30x/menit.

4. Berat

Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas >30 x/menit, distress pernapasan berat, atau $\text{SpO}_2 <93\%$ pada udara ruangan. ATAU Pada pasien anak : pasien dengan tanda klinis pneumonia (batuk atau kesulitan bernapas), ditambah setidaknya satu dari berikut ini: sianosis sentral atau $\text{SpO}_2 <93\%$, distress pernapasan berat (seperti napas cepat, *grunting*, tarikan dinding dada yang sangat berat), tanda bahaya umum seperti ketidak mampuan menyusu atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang dan napas cepat/tarikan dinding dada/takipnea : usia <2 bulan 60x/menit, usia 2-11 bulan 50x/menit, usia 1-5 tahun 40x/menit, usia 5 tahun, 30x/menit.

5. Kritis

Pasien dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis dan syok sepsis.²¹ Pasien COVID-19 dengan ARDS (CARDS), akan mengalami sesak, dengan peningkatan frekuensi napas sampai 30 kali/ menit, hipoksemia $\text{SpO}_2 <92\%$ dan $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$ mmHg, bahkan dengan pemberian oksigen. Pasien juga dapat mengalami penurunan komplians paru dan hipertensi pulmoner. Pada umumnya, ARDS mempunyai gejala hipoksemia yang memiliki kesesuaian dengan *Dynamic Lung*

Compliance. Nilai median *Dynamic Lung Compliance* normal pasien dengan ventilasi mekanik adalah 50 ml/cmH₂O. Semakin rendah *Dynamic Lung Compliance* maka akan semakin berat derajat hipoksemia yang dialami oleh pasien karena semakin sedikit area yang terjadi proses oksigenasi. Tetapi, tidak sepenuhnya demikian pada CARDS. Gattinoni *et.al*, (2021), mendefinisikan CARDS menjadi dua tipe yaitu tipe 1 adalah fenotipe L dan tipe 2 adalah fenotipe H.²²

Manifestasi klinis juga dapat muncul pada organ lain selain paru (gambar 4). Berikut merupakan manifestasi klinis berdasarkan organ target.

1. Sistem Saraf Pusat

Virus Corona dapat mengakses sistem saraf pusat melalui dua jalan, yaitu melalui hematogen dan neurogenik. Invasi melalui jalur hematogen terjadi apabila virus memasuki jaringan otak setelah episode viremia sementara dan menembus sawar darah otak.²³

Manifestasi neurologis akibat Covid-19 dapat merupakan akibat langsung virus pada sistem saraf, parainfeksi, atau mekanisme post-infeksi yang diakibatkan proses imunologis atau disebabkan komplikasi sistemik Covid-19.^{10,23}

Komplikasi neurologis akibat dari COVID-19 dapat menimbulkan manifestasi klinis berupa nyeri kepala, *dizzines*, gangguan kesadaran, stroke akut, ataksia, epilepsi, ensefalopati dll. Berdasarkan data pada registri nasional di Amerika Serikat terhadap 125 pasien yang mengalami Covid-19 terdapat pasien yang mengalami penurunan kesadaran terjadi pada 31% pasien, 13% di antaranya disebabkan oleh karena ensefalopati.^{20,23}

2. Sistem Kardiovaskular

Pasien Covid-19 dengan badai sitokin cenderung berkembang menjadi *multiple organ failure* (MOF) dan sangat memperburuk kelangsungan hidup pasien. Reseptor ACE2 juga ada di jaringan jantung dan di saluran pencernaan, yang dapat menjelaskan manifestasi klinis jantung dan gastrointestinal pada pasien Covid-19.²⁴

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 infark miokard.²⁵

Manifestasi yang dapat ditimbulkan oleh adanya badai sitokin pada sistem kardiovaskular adalah aritmia, miokarditis akut, *Acute Coronary Syndrome*, gagal jantung, dan tromboemboli vena akibat gangguan fungsi koagulasi.²⁶

3. Saluran Cerna

Covid-19 dapat menimbulkan gejala ringan, sedang, atau berat. Gejala klinis utama yang muncul yaitu demam (suhu > 38°C), batuk, dan kesulitan bernapas. Selain itu dapat disertai dengan sesak memberat, fatigue, mialgia, gejala gastrointestinal seperti diare dan gejala saluran napas lain.²⁷

Beberapa kasus Covid-19 dengan keluhan gastrointestinal seperti diare dapat muncul dengan atau tanpa gejala respiratori. Dengan demikian pasien yang datang dengan keluhan awal diare yang sebelumnya pernah kontak dengan penderita Covid-19 harus dicurigai meskipun tidak ada gejala batuk, sesak napas, nyeri tenggorokan, ataupun demam.²⁸

Hal yang harus menjadi perhatian adalah gejala-gejala pada gastrointestinal seperti mual, muntah ataupun diare merupakan gejala yang banyak juga ditunjukkan oleh penyakit lain, namun ketika terjadi kondisi

pandemi dengan prevalensi Covid-19 yang tinggi pada semua pasien dengan gejala gastrointestinal akut yang disertai riwayat kontak sebaiknya dipertimbangkan terinfeksi Covid-19. Infeksi Sars-CoV-2 dapat menimbulkan manifestasi berupa diare, mual, muntah, anorexia, dan abdominal pain.²⁸

4. Ginjal

Spektrum klinis akibat infeksi SARS-CoV-2 sangat luas, dari yang asimtomatik atau dengan gejala saluran napas atas ringan hingga penyakit yang kritis dengan keterlibatan multiorgan, termasuk pada organ ginjal. Keterlibatan ginjal pada pasien Covid-19 paling sering bermanifestasi sebagai acute kidney injury (AKI), hematuria atau proteinuria.³⁰

Keterlibatan sistem ginjal pada Covid-19 dapat terjadi melalui mekanisme yang tidak spesifik maupun yang spesifik. Mekanisme tidak spesifik meliputi adanya faktor-faktor risiko yang dapat mempengaruhi kondisi ginjal seperti usia tua, hipertensi, diabetes dll.³⁰

Hipertensi dan diabetes diketahui erat kaitannya dengan kerentanan ginjal dan juga diidentifikasi sebagai kontributor perkembangan AKI pada pasien dengan gagal napas akut. Di samping komplikasi AKI, SARS-Cov-2 juga memengaruhi kondisi PGK yang sudah ada sebelumnya. Pada pasien PGK, pasien hipertensi, pasien transplantasi ginjal, dan pasien HD berisiko lebih tinggi tertular dan berkembangnya bentuk infeksi Covid-19 yang lebih berat.^{30,31}

Mekanisme lain adalah terkait acute respiratory distress syndrome (ARDS) yang berakibat adanya gangguan pertukaran gas dan hipoksemia berat. Gangguan hemodinamik terkait peningkatan tekanan vena sentral, peningkatan tekanan intratoraks atau kondisi hipervolemia juga dapat

menyebabkan inisiasi atau memberatnya komplikasi pada ginjal.³²

Mekanisme spesifik meliputi virus yang secara langsung menginfeksi melalui reseptor ACE2 yang diekspresi pada sel-sel ginjal, adanya gangguan keseimbangan RAAS, peningkatan sitokin proinflamasi dan trombotik mikrovaskular.³³

III. KESIMPULAN

COVID-19 adalah penyakit infeksi pernafasan yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 dimana virus ini termasuk ke dalam golongan corona virus yang merupakan merupakan virus RNA strain tunggal positif, berkapsul dan tidak bersegregmen. Virus ini menyebar melalui droplet nuclei dari orang dengan gejala pernapasan (batuk atau bersin) atau saat berbicara, bernyanyi dll. Reseptor virus ini pada manusia adalah ACE-2 dimana adanya ikatan virus dengan reseptor dapat menyebabkan inisiasi dari proses inflamasi didalam tubuh terutama di organ paru. Pada COVID-19 dapat terjadi hiperinflamasi yang mengakibatkan rusaknya jaringan paru yang mengakibatkan ARDS hingga kematian pada orang yang terinfeksi. Beratnya kasus pada COVID-19 itu sendiri dibagi menjadi tanpa gejala, gejala ringan, sedang, berat dan kritis.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Guan, W. et al. (2020) 'Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China', *New England Journal of Medicine*, 382(18), pp. 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [2]. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19). Vol. Revisi ke-, Kementerian Kesehatan RI. Jakarta; 2020. 1–214 p
- [3]. Feng He, Yu D, Weina Li. Corona virus disease 2019: what we know?. *J med viral*, 2020; pp 1-7
- [4]. dr. Fathiyah Isbaniah, Sp.P(K), FISR (PDPI) dkk, Pedoman Pencegahan dan Penanggulangan Covid 19, Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Kemenkes:2020
- [5]. Humairo, A., Pratiwi, A. Y., Mariyam, S., & Hasanah,
- [1] N. (2021). Upaya Pencegahan Pemutusan Mata Rantai Penularan Virus Corona Di Yayasan Pondok Pesantren Al-Hanif Kota Tangerang Selatan. *Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat*

- (Pkm) Kreasi Mahasiswa Manajemen, 1(1), 36–42
- [6]. Rantai Penularan Virus Corona Di Yayasan Pondok Pesantren Al-Hanif Kota Tangerang Selatan. *Jurnal Pengabdian Kepada Masyarakat (Pkm) Kreasi Mahasiswa Manajemen*, 1(1), 36–42.
- [7]. Yuliana Y. Corona virus diseases (Covid-19): Sebuah tinjauan literatur. *Wellness Heal Mag*. 2020;2(1):187– 92.
- [8]. Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y., Wang, W., et. al. Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in wuhan 2020. *Biorxiv*. 2020. Available from <https://doi.org/0.1101/2020.01.24.919183v2>.
- [9]. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9: 221–236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902. A correction for this article is available at <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1737364>.
- [10]. Zhang, T. et.al. Probable Pangolin Origin of SARS- COV-2 Associated with the Covid-19 Outbreak. *Current Biology*. 2020; 30:1346–1351
- [11]. Sahin, A. R. (2020) ‘2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Review of the Current Literature’, *Eurasian Journal of Medicine and Oncology*, 4(1), pp. 1–7. doi: 10.14744/ ejmo.2020.12220.
- [12]. Zou, X., et.al. Single-cell RNA seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-mCov infection. *Frontiers of Medicine*. 2020; 14: 185-192.
- [13]. Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS- CoV-2: The world should face the reality. *Environ Int*. 2020;139:105730.
- [14]. Yufang S, Ying W, Changsun S, et al. COVID-19 infection: the perspective on immune response. *CDD Press*. <https://doi.org/10.1038.s41418-020-0530-3>
- [15]. Zhou, P., et.al. A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin. *Nature*. 2020; 579:270–273.
- [16]. Ahmed S, Rand R. The possible immunological pathways for the variable immunopathogenesis of COVID-19 infections among healthy adults, elderly, and children. *EGJM* 2020, 17(4),em202.
- [17]. Gennaro, F. Di, Pizzol, D., Marotta, C., Antunes, M., Racialbuto, V., Veronese, N., & Smith, L. Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives : A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(2690) :1-11.
- [18]. Rabaan, A.A.; Al-Ahmed, S.H.; Muhammad, J.; Khan, A.; Sule, A.A.; Tirupathi, R.; Mutair, A.A.; Alhumaid, S.; Al-Omari, A.; Dhawan,M.; et al. Role of Inflammatory Cytokines in COVID-19 Patients: A Review on Molecular Mechanisms, Immune Functions, Immunopathology and Immunomodulatory Drugs to Counter Cytokine Storm. *Vaccines* 2021, 9, 436. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050436>
- [19]. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., et al. 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- [20]. Vasarmidi, E., Tsitoura, E., Spandidos, D.A., Tzanakis, N., Antoniou, K.M. 2020. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the Covid-19 era. *Exp. Ther. Med*. 20:2557–2560.
- [21]. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pedoman Tatalaksana COVID-19. *PDPI*. 2020;3: 5-7.
- [22]. AZ, Rakhmatullah R. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) pada Pneumonia COVID-19. *J Anaesth Pain*. 2021;2(1):11–24.
- [23]. Orru, G., et al. 2020. Neurological complications of Covid-19 and possible neuroinvasion pathways: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health*, 17 (18). doi: 10.3390/ijerph17186688.
- [24]. 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>.
- [25]. 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
- [26]. 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.
- [27]. Nobel, Y.R., et al. 2020. Gastrointestinal symptoms and Covid-19: case-control study from the United States. *Gastroenterology*. 159(1): 373-375e2. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.017

- [28]. Pan, L., et al. 2020. Clinical characteristics of Covid-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China. *The American Journal of Gastroenterology*, 115(May):1. doi: 10.14309/ajg.0000000000000620.
- [29]. Jin, X., et al. 2020. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus- infected disease 2019 (Covid-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*, pp. 1–8. doi: 10.1136/gutjnl-2020- 320926.
- [30]. Palevsky, P.M., Radhakrishnan, J. and Townsend, R.R. 2020. Coronavirus disease 2019 (Covid-19): Issues related to kidney disease and hypertension. Uptodate. Last updated: Nov 18.
- [31]. Pan, X., Xu, D., Zhang, H., et al. 2020. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the Covid-19 outbreak: A study based on singlecell transcriptome analysis. *Intensive Care Med*, 46(6):1114- 1116.
- [32]. Joannidis, M., Forni, L.G., Klein, S.J., et al. 2020. Lung- kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensiv Care Med*, 46:654–672.
- [33]. Su, H., Yang, M., Wan, C., et al. 2020. Renal histopathological analysis of 26 post mortem findings of patients with Covid-19 in China. *Kidney Int*, 98(1):219- 227.