

PENGARUH GENDER DAN MANIFESTASI KARDIOVASKULAR PADA COVID-19

Dyana Sarvasti, M.D., Ph.D., FIHA, FAsCC

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Widya Mandala Catholic
University, Surabaya, Indonesia.

Address for correspondence:

Dyana Sarvasti, M.D., Ph.D., FIHA, FAsCC

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Widya Mandala Catholic
University - Jl. Raya Kalisari Selatan No. 1 Tower A, Lt. 6, Pakuwon City, Surabaya,
Indonesia.

Email: dyana_sarvasti@yahoo.com

Phone number: +628563000696

PENGARUH GENDER DAN MANIFESTASI KARDIOVASKULAR PADA COVID-19

ABSTRACT

Cardiovascular manifestations, in the form of myocardial injury, can occur in patients infected with COVID-19. Data collected from various COVID-19 pandemic case reports indicated that male patients experience myocardial injury more frequently than females. However, not any definitive mechanism has been found yet that underlies susceptibility to myocardial injury due to infection with SARS-CoV-2 attributable to gender differences. Some theories propose are differences in the number of X chromosomes, the influence of sex hormones, and differences in immune reactions between males and females. A further comprehensive research needs to be done on the mechanism of cardiovascular manifestations and the effect of gender on COVID-19 disease.

Keywords: Gender, cardiovascular manifestation, myocardial injury, COVID-19.

ABSTRAK

Manifestasi kardiovaskular berupa injuri miokard, dapat timbul pada pasien yang terinfeksi COVID-19. Data yang dikumpulkan dari berbagai laporan kasus pandemi COVID-19 menunjukkan bahwa laki-laki lebih sering mengalami injuri miokard dibandingkan perempuan. Hingga saat ini belum ditemukan mekanisme pasti yang mendasari kerentanan untuk mengalami injuri miokard akibat terinfeksi SARS-CoV-2 karena perbedaan gender. Beberapa teori yang diajukan adalah perbedaan jumlah kromosom X, pengaruh hormon seks dan perbedaan reaksi imun antara laki-laki dan perempuan. Perlu dilakukan penelitian lanjutan yang lebih mendalam tentang mekanisme manifestasi kardiovaskular dan pengaruh gender pada penyakit COVID-19.

Kata kunci: Gender, manifestasi kardiovaskular, injuri miokard, COVID-19.

PENDAHULUAN

Penyakit coronavirus 2019 (COVID-19), yang disebabkan oleh jenis coronavirus baru yang disebut *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*, telah diumumkan oleh *World Health Organization (WHO)* sebagai penyakit pandemi sejak 11 Maret 2020.¹ Data menunjukkan bahwa jumlah kasus COVID-19 pada laki-laki dan perempuan tidak menunjukkan perbedaan, tetapi terdapat perbedaan dari segi mortalitas dan kerentanan terhadap penyakit tersebut.² Laki-laki lebih rentan terhadap COVID-19 dibandingkan perempuan.^{3, 4}

Manifestasi kelainan kardiovaskular akibat COVID-19 telah banyak dilaporkan. Injuri miokard akut dan gagal jantung adalah kelainan yang terbanyak.⁵ Berdasarkan beberapa penelitian *pre-proof* untuk dipublikasikan, pasien laki-laki yang terpapar COVID-19 lebih sering mengalami injuri miokard dibandingkan perempuan.^{6,7}

Pengaruh gender terhadap manifestasi kardiovaskular pada COVID-19 akan menjadi bahasan dalam tinjauan pustaka ini.

MANIFESTASI KARDIOVASKULAR

Manifestasi kardiovaskular pada pasien yang terinfeksi COVID-19 dapat memberikan tanda dan gejala yang berbeda. Beberapa kasus yang dilaporkan Fried dan koleganya menyebutkan pasien COVID-19 dapat mengalami nyeri dada dengan gambaran ST elevasi pada elektrokardiogram (EKG), syok kardiogenik, dan gagal jantung.⁸ Lima dari 41 pasien yang pertama kali didiagnosis COVID-19 di Wuhan, ditemukan mengalami injuri miokard, yang diketahui dari peningkatan biomarka *high-sensitivity cardiac troponin I* (hs-cTnI) sebesar >28 pg/mL.⁵ Kadar *brain-type natriuretic peptide* (BNP) juga ditemukan meningkat pada pasien COVID-19 di unit perawatan intensif Washington, Amerika Serikat.⁹

Bentuk lain manifestasi kardiovaskular yang ditemukan pada pasien COVID-19 adalah abnormalitas tekanan darah dan aritmia. Sebuah penelitian kohort yang dilakukan di Wuhan, menunjukkan bahwa peningkatan tekanan darah ditemukan pada pasien yang sakit berat dan tidak bertahan hidup.^{10, 11} Penelitian kohort lain menyebutkan bahwa pasien juga dapat mengalami hipotensi yang memerlukan terapi vasopresor.¹² Sebanyak 7,3% pasien mengalami palpitasi, dan pasien yang sakit berat dapat mengalami aritmia, yang dapat disebabkan oleh hipoksemia, gangguan metabolik, inflamasi sistemik, atau miokarditis.^{13, 14}

Mekanisme yang mendasari timbulnya injuri miokard akibat COVID-19 masih belum terjelaskan. Penelitian terdahulu menyebutkan bahwa 35% pasien yang mengalami infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus* (SARS-CoV), di dalam jantungnya terdeteksi genome virus tersebut, sehingga menimbulkan dugaan bahwa SARS-CoV dapat merusak kardiomyosit secara langsung.¹⁵

SARS-CoV dan SARS-CoV-2 diketahui memiliki filogenetika yang homolog.¹⁶ Xu dan koleganya menemukan bahwa SARS-CoV dan SARS-CoV-2 memiliki struktur tonjolan protein 3-D yang serupa dengan coronavirus kelelawar (HKU9-1). Struktur tersebut mempunyai afinitas yang sangat kuat pada reseptor sel *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) pada manusia, sehingga sel yang mengekspresikan ACE2 akan rentan terinfeksi COVID-19.¹⁷

Analisa yang dilakukan oleh Wan dan koleganya juga menyebutkan bahwa tonjolan protein *receptor-binding domain* (RBD) SARS-CoV-2, termasuk *receptor-binding motif* (RBM), yang secara langsung kontak dengan ACE2, sama dengan RBD yang kontak dengan SARS-

CoV, sehingga semakin menguatkan dugaan bahwa SARS-CoV-2 menggunakan ACE2 sebagai reseptornya.¹⁸

Angiotensin-converting enzyme 2 adalah protein yang dapat ditemukan pada darah manusia maupun pada membran sel, terutama sel paru, jantung, ginjal, dan jaringan gastrointestinal. *Angiotensin-converting enzyme 2* adalah protein karboksipeptidase, yang mempunyai fungsi katalisis, yang dapat memindahkan *C-terminal phenylalanine*, residu dari Angiotensin II (Ang II). Kejadian katalitik tunggal tersebut menurunkan Ang II, yang merupakan efektor utama *renin-angiotensin-aldosterone system* (RASS) penyebab hipertensi, melalui penurunan sensitivitas baroreseptor untuk mengontrol laju jantung; sehingga menyebabkan timbulnya vasokonstriksi, retensi natrium, stres oksidatif, inflamasi, dan fibrosis. Kejadian tersebut juga meningkatkan bioaktivitas peptida Ang-(1-7) melawan aksis reseptor Ang II-Angiotensin 1 melalui aksi antiinflamasi dan antifibrosisnya serta meningkatkan reflek baroreseptor.¹⁹

Angiotensin-converting enzyme 2 ikut berperan dalam kerja jantung dan timbulnya hipertensi dan diabetes melitus.²⁰ *Angiotensin-converting enzyme 2* mengkatalisis perubahan angiotensin II (suatu vasokonstriktor peptida) menjadi angiotensin 1-7 (suatu vasodilator). ACE2 melawan aktivitas enzim *angiotensin converting enzyme* (ACE) dengan cara mengurangi jumlah angiotensin-II dan meningkatkan Angiotensin (1-7) [Ang-(1-7)]. Angiotensin (1-7) bekerja pada reseptornya dan memberikan efek vasodilatasi.²¹

Sebagai protein transmembran, ACE2 berfungsi sebagai pintu masuk utama ke dalam sel untuk beberapa jenis coronavirus, termasuk SARS-CoV-2. Hal tersebut membuat beberapa ilmuwan berhipotesis bahwa penurunan kadar ACE2, dalam sel, dapat membantu dalam memerangi infeksi COVID-19. Di sisi lain, ACE2 telah terbukti memiliki efek perlindungan terhadap cedera paru-paru dan sistem kardiovaskular yang disebabkan oleh virus dengan meningkatkan produksi vasodilator Ang-(1-7).²¹

Mekanisme timbulnya miokarditis akut saat terinfeksi COVID-19, hingga saat ini masih belum jelas. Sebuah studi kasus tentang miokarditis fulminan pada pasien COVID-19 menyebutkan bahwa jantung merupakan target organ kedua, setelah paru, yang mengalami kondisi pemburukan. Pasien yang terinfeksi COVID-19 dapat mengalami abnormalitas biomarka jantung yang menunjukkan injuri miokard, dan terjadi kerusakan struktur dan fungsi jantung yang diduga berhubungan dengan sistem imun.²²

Peran proses inflamasi dan injuri jaringan, yang diikuti dengan vasodilatasi, permeabilitas endotel dan pengerahan leukosit, diduga sebagai penyebab hebatnya kerusakan paru, hipoksemia dan stres kardiovaskular.¹⁴ Otopsi yang dilakukan pada pasien Covid-19 menunjukkan bahwa pada infiltrat inflamasi di daerah kardiomyosit yang mengalami nekrosis, ditemukan sel-sel makrofag dan sel T CD4+, yang sesuai dengan Kriteria Dallas

pada miokarditis.^{14, 23, 24} Namun, infiltrasi langsung SARS-CoV-2 tidak terbukti sebagai penyebab timbulnya miokarditis pada COVID-19.¹⁴

Di lain pihak, studi *post-mortem* yang menganalisa *real-time* PCR pada jaringan jantung pasien saat epidemi SARS, selain menemukan penurunan level ACE2 dan peningkatan hipertrofi, juga menemukan genome virus tersebut pada 35% pasien (n=7/20)²⁵, sehingga masih belum dapat dipastikan apakah injuri miokard pada pasien COVID-19 merupakan infeksi langsung SARS-CoV-2 atau infeksi tidak langsung pada miokard melalui toksisitas sitemik.¹⁴ Perlu dilakukan penelitian lanjutan pengaruh langsung dan tidak langsung SARS-CoV-2 pada miokard.

PENGARUH GENDER DAN KERENTANAN TERHADAP PENYAKIT INFEKSI

Banyak bukti menyebutkan bahwa jumlah kematian pasien COVID-19 yang berjenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan pasien perempuan. Hal tersebut diduga karena terdapat perbedaan sistem imunologi yang berkaitan gender dan kebiasaan merokok yang lebih banyak ditemukan pada laki-laki.^{2 26}

Penelitian retrospektif di rumah sakit Jinyintan, Wuhan, menunjukkan bahwa pasien berjenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan, yaitu 67 kasus dari 99 kasus COVID-19 yang ditemukan. Perempuan memiliki kerentanan yang lebih rendah terhadap infeksi virus dibanding laki-laki.² Kromosom X dan hormon seks pada perempuan disebut sangat berperan pada respons imun *innate* (alami/nonspesik) dan respons imun adaptif (spesik) dalam patogenesis penyakit infeksi.²⁷

Contoh komponen imunitas *innate* adalah sel fagosit (sel monosit, makrofag, neutrofill) yang secara hereditas mempunyai sejumlah peptida antimikrobia dan protein yang mampu membunuh bermacam-macam bahan patogen. Respons imun adaptif akan meningkat sesudah terpapar oleh suatu bahan patogen. Sel limfosit (sel T dan sel B) merupakan komponen dasar yang berperan penting pada respons imun adaptif spesifik. Dua perbedaan penting dari respons imun *innate* dan adaptif adalah respons imun adaptif lebih spesifik untuk bahan patogen/antigen tertentu dan meningkat pada tiap paparan selanjutnya oleh antigen yang sama. Namun, keduanya bekerja sama pada beberapa tahapan (misalnya, dengan melepas faktor stimulus sitokin) untuk merusak antigen penyerang.²⁸

Kromosom seks pada manusia merupakan struktur genomik yang membedakan antara laki-laki dan perempuan pada level kromosomal. Sistem perbedaan jenis kelamin berdasarkan kromosom X dan Y berlaku pada manusia, yang mana perempuan memiliki dua kromosom X (XX) dan laki-laki mempunyai satu kromosom X dan satu kromosom Y (XY).²⁹

Banyak gen yang berkaitan dengan kromosom X terlibat dalam sistem imun *innate* dan adaptif. Beberapa efektor yang mengontrol proses transkripsi dan translasi untuk mengaktifkan reseptor sitokin juga berlokasi pada kromosom X. Kromosom X juga berkaitan

dengan kontrol terhadap mekanisme *non-coding micro ribonucleic acid* (miRNA). Kromosom X mengandung 10% genomik miRNA total, yang terlibat dalam ekspresi gen dengan cara menghambat translasi RNA dan mencetuskan degradasi RNA.³⁰

Reseptor hormon androgen diketahui memiliki kode kromosom X. Reseptor tersebut dapat menghambat produksi antibodi. Hal itu menunjukkan bahwa efek hormon seks berkaitan dengan gen X yang terdapat pada reseptor hormon tersebut.³¹ Hormon estrogen pada perempuan diindikasikan memiliki peran penting dalam pengontrolan imunitas yang berkaitan dengan sel tubuh. Sel T, Sel B, *natural killer cells* (NK cells), makrofag, dan sel dendritik diketahui mengekspresikan reseptor estrogen-alpha dan reseptor estrogen-beta.³¹

32

Terdapat bukti bahwa perempuan lebih resisten terhadap infeksi mikrobial, yang menunjukkan bahwa perempuan memiliki pertahanan tubuh yang besar terhadap invasi kuman patogen.^{31, 33} Perempuan juga memiliki respons antibodi yang lebih tinggi dan lebih sering mengalami reaksi efek samping saat diberikan vaksinasi.³¹

Hormon estrogen bertindak sebagai aktivator imunitas, hormon testosteron bertindak sebagai supresor imunitas.³⁴ Testosteron memiliki efek inhibisi sistem imun melalui peningkatan regulasi sitokin antiinflamasi (IL-10), sementara estrogen meningkatkan sistem imun melalui peningkatan regulasi sitokin proinflamasi (TNF-alpha). Fungsi hormon tersebut mulai memberikan perbedaan pengaruh terhadap progresi penyakit dan angka mortalitas pada perbedaan gender, ketika laki-laki mengalami maturasi seksual (umur 15-16 tahun) dan perempuan pada masa reproduktif.³⁵

Perbedaan gender dapat mempengaruhi tingkat keparahan, prevalensi dan patogenesis infeksi yang disebabkan oleh virus, bakteri, parasit dan jamur. Laki-laki lebih rentan terhadap penyakit infeksi dibandingkan perempuan, baik infeksi yang didapat melalui orang ke orang, melalui vektor, darah, makanan, maupun melalui air.³⁶ Tingkat imunitas sangat berperan pada perbedaan kerentanan terhadap infeksi.³⁷

Dua kromosom X yang dimiliki perempuan memperkuat sistem imun, meski mungkin salah satu dari X kromosom tersebut tidak aktif. Sistem imun yang diatur oleh gen yang dikode X pada kromosom menyebabkan perempuan memiliki sel T CD4+ yang lebih tinggi, sehingga tidak mudah terjadi inflamasi dan tidak mudah terinfeksi virus. Produksi IL-6 inflamasi pada perempuan setelah infeksi virus, lebih rendah dibandingkan laki-laki dan hal tersebut berhubungan dengan kemampuan untuk bertahan hidup pada perempuan. Perempuan memproduksi antibodi yang lebih tinggi dan antibodi tersebut bertahan lebih lama di sirkulasi dibanding laki-laki.³⁸

PENGARUH GENDER DAN ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME 2

Angiotensin-converting enzyme 2 mengonversi Angiotensi II menjadi Angiotensin (1-7). Apelin adalah substrat tambahan untuk ACE2 yang merupakan suatu peptida proteksi

sistem kardiovaskular.³⁹ *Angiotensin-converting enzyme 2* dan Apelin sama-sama terletak pada kromosom X pada manusia dan berperan penting dalam pengontrolan tekanan darah, serta sebagai pelindung melalui modulasinya terhadap inflamasi, fibrosis dan remodeling kardiak.⁴⁰

Angiotensin-converting enzyme 2 didistribusikan dan diekspresikan secara luas di jantung, pembuluh darah dan ginjal, yang memberikan dampak penting pada fungsi jantung dan tekanan darah. Aktivitas ACE2 ditemukan lebih tinggi pada laki-laki yang sehat, yang mengidap diabetes tipe 1 dan penyakit ginjal, dibandingkan dengan perempuan pada kondisi yang sama. Kadar ACE2 di sirkulasi lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Peningkatan ACE2 di sirkulasi berkaitan dengan penyakit jantung koroner, keluaran yang buruk pada pasien gagal jantung dan kejadian kardiovaskular pada pasien lanjut usia yang melakukan operasi ortopedi.⁴¹

Studi yang dilakukan oleh Zhou dan koleganya, menunjukkan bahwa sirkulasi ACE2 berhubungan secara independen dengan perempuan yang mengalami penyakit jantung koroner dan yang mengalami multi lesi pembuluh darah, dibandingkan dengan perempuan yang tidak mengidap penyakit jantung koroner.⁴² Perlu pembuktian lanjutan bahwa ACE2 merupakan biomarker penyakit kardiovaskular yang dipengaruhi oleh gender.

Penelitian yang dilakukan oleh Barker dan koleganya, menyebutkan bahwa gender tidak memberikan peran yang signifikan pada regulasi ekspresi mRNA ACE2 di paru.⁴³ Namun demikian, ekspresi level ACE2 di paru pada laki-laki lebih tinggi dibanding perempuan. Lima tipe sel paru pada laki-laki mengekspresikan ACE2, sedangkan hanya dua dari empat tipe sel paru pada perempuan yang mengekspresikan ACE2.⁴⁴ Angka infeksi paru akibat SARS-CoV-2 pada laki-laki sedikit lebih tinggi dibanding perempuan (58,1% vs. 41,9%) pada 1099 pasien yang disurvei.⁴⁵

Hormon seks pada perempuan mempengaruhi ACE2.⁴⁶ Studi yang dilakukan pada anak-anak dan dewasa muda menemukan bahwa aktivitas basal ACE2, dan tekanan darah sistolik lebih rendah pada perempuan dibandingkan laki-laki meskipun ACE dihambat secara maksimal. Perempuan pada fase folikular dalam siklus menstruasinya mengalami aktivitas ACE sangat minimal dan secara signifikan lebih rendah dibanding laki-laki.⁴⁷ Rasio aktivitas ACE/ACE2 pada serum laki-laki juga lebih tinggi dibandingkan perempuan. Hal tersebut menunjukkan bahwa hormon estrogen dan androgen turut mempengaruhi aktivitas ACE serum.⁴⁶

Penelitian pada hewan coba tikus menunjukkan bahwa ekspresi mRNA ACE2 lebih tinggi pada uterus tikus gravid dibandingkan tikus yang tidak gravid. Hal itu menunjukkan bahwa hormon progesteron memiliki implikasi pada regulasi ekspresi ACE2.⁴⁸ Ekspresi ACE2 juga meningkat regulasinya secara signifikan pada ginjal tikus yang gravid. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa perlu kehati-hatian dan perhatian khusus untuk perempuan

gravid yang terinfeksi SARS-CoV-2 karena dapat mengalami progresi penyakit yang buruk dan komplikasi penyakit yang berat.⁴⁹

PENGARUH GENDER DAN MANIFESTASI KARDIOVASKULAR PADA COVID-19

Manifestasi kardiovaskular yang timbul karena terinfeksi SARS-CoV adalah injuri miokard, yang mekanismenya belum dapat dipastikan apakah secara langsung akibat terinfeksi SARS-CoV-2 atau tidak langsung karena proses inflamasi sistemik.

Mekanisme injuri miokard akut yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 mungkin berhubungan dengan ACE2, karena ACE2 tidak hanya diekspresikan di paru, tetapi juga di sistem kardiovaskular. Mekanisme lain yang mungkin dapat menyebabkan injuri miokard adalah badai sitokin (*cytokine storm*) yang dicetuskan oleh tidak seimbangnya respons sel T *helper* tipe 1 dan tipe 2.⁵⁰

Berdasarkan *evidence based* di lapangan menunjukkan bahwa pasien laki-laki yang terpapar COVID-19 lebih sering mengalami injuri miokard dibandingkan perempuan.^{6, 7} Perbedaan jumlah kromosom X, hormon seks, dan sistem imun yang berbeda antara laki-laki dan perempuan mungkin dapat menjadi landasan teori mengapa terdapat perbedaan kekerapan manifestasi kardiovaskular pada laki-laki dan perempuan yang terinfeksi COVID-19.

SARS-CoV-2 yang menyebabkan COVID-19 dapat merusak miokardium yang mekanismenya secara spesifik belum terjabarkan. Namun demikian, berdasarkan patofisiologi yang telah diketahui, maka manifestasi kardiovaskular yang berkaitan dengan perbedaan gender sebaiknya perlu mendapatkan perhatian khusus dalam penatalaksanaan penyakit COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gates B. Responding to Covid-19 — A once-in-a-century pandemic? *N Engl J Med*. 2020;1-3.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507–513.
3. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2016;49:129–133.
4. Channappanavar R, Fett C, Mack M, Eyck PPT, Meyerholz DK, Perlman S. Sex-based differences in susceptibility to SARS-CoV infection. *J Immunol*. 2017;198:4046–4053.
5. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020.
6. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. 2020. Located at: International Journal of Infectious Diseases.

7. QingDeng, BoHu, YaoZhang, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. 2020. Located at: International Journal of Cardiology.
8. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. 2020, Circulation.
9. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020:E1-E3.
10. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020.
11. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
12. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med*. 2020.
13. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020.
14. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. 2020;1-18. Located at: Circulation Research.
15. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* 2009;39(7):618–625.
16. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-733.
17. Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):457–460.
18. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol* 2020;94:e00127-00120.
19. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. 2020, Am J Physiol Heart Circ
20. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol. Sci.* . 2004;25:291–294.
21. Chappell MC, Marshall AC, Alzayadneh EM, Shaltout HA, Diz DI. Update on the angiotensin converting enzyme 2-angiotensin (1–7)-Mas receptor axis: fetal programming, sex differences, and intracellular pathways. *Frontiers in Endocrinology*. 2014;4:1-13.
22. Zeng J-H, Liu Y-X, Yuan J, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights 2020, preprints.org.
23. Aretz HT. Myocarditis: The Dallas criteria. *Hum Pathol*. 1987;18:619-624.
24. Gabriel Fung HL, Ye Qiu, Decheng Yang, Bruce McManus. Myocarditis. *Circ Res*. 2016;118:496-514.
25. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39:618-625.
26. Liu S, Zhang M, Yang L, et al. Prevalence and patterns of tobacco smoking among Chinese adult men and women: findings of the 2010 national smoking survey. *J Epidemiol Community Health*. 2017;71:154–161.
27. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nature Reviews Immunology*. 2016;16:626–638.
28. Sudiono J. *Sistem Kekebalan Tubuh*: Penerbit Buku Kedokteran ECG; 2014.
29. Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Human Genomics*. 2019;13(2):1-12.

30. Bianchi I, Lleo A, Gershwin ME, Invernizzi P. The X chromosome and immune associated genes. *J Autoimmun.* 2012;38(2–3):J187–192.
31. Kleina SL, Marriott I, Fish EN. Sex-based differences in immune function and responses to vaccination. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2015;109:9–15.
32. Nhamoyebonde S, Leslie A. Biological differences between the sexes and susceptibility to tuberculosis. *J Infect Dis.* 2014;209:S100–106.
33. Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(9):737–744.
34. Cutolo M, Capellino S, Sulli A, et al. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1089:538–547.
35. Schurz H, Salie M, Tromp G, Hoal EG, Kinnear CJ, Möller M. The X chromosome and sex-specific effects in infectious disease susceptibility. *Human Genomics* 2019;13:2:1-12.
36. Steeg LGv, Klein SL. SeXX Matters in Infectious Disease Pathogenesis. *PLoS Pathog.* 2016;12(2):e1005374.
37. Fischer J, Jung N, Robinson N, Lehmann C. Sex differences in immune responses to infectious diseases. *Infection.* 2015;43:399–403
38. Conti P, Younes A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020;34(2).
39. Zhang Z-Z, Wang W, Jin H-Y, et al. Apelin is a negative regulator of angiotensin II-mediated adverse myocardial remodeling and dysfunction. *Hypertension.* 2017;70:1165-1175.
40. Zhong J, Basu R, Guo D, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 suppresses pathological hypertrophy, myocardial fibrosis, and cardiac dysfunction. *Circulation.* 2010;122:717-728.
41. Patel SK, Velkoska E, Burrell LM. Emerging markers in cardiovascular disease: where does angiotensin-converting enzyme 2 fit in? . *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013;40(8):551–559.
42. Zhou X, Zhang P, Liang T, Chen Y, Liu D, Yu H. Relationship between circulating levels of angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1–7)-MAS axis and coronary heart disease. *Heart and Vessels.* 2020;35:153–161.
43. Barker H, Parkkila S. Bioinformatic characterization of angiotensin-converting enzyme 2, the entry receptor for SARS-CoV-2. 2020, bioRxiv.
44. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. 2020, bioRxiv.
45. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020.
46. Fernández-Atucha A, Izagirre A, Fraile-Bermúdez A, et al. Sex differences in the aging pattern of renin-angiotensin system serum peptidases. *Biol Sex Differ.* 2017;8:5:1-8.
47. Zapater P, Novalbos J, Gallego-Sandín S, Hernández FT, Abad-Santos F. Gender differences in angiotensin-converting enzyme (ACE) activity and inhibition by enalaprilat in healthy volunteers *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;43(5):737-744.
48. Neves L, Joyner J, Stovall K, Valdes G. ACE2 and ANG-(1-7) in the rat uterus during early and late gestation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008;294:R151–R161.
49. Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. 2020, Pharmacological Research.
50. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395: 497–506.