

## TINJAUAN PUSTAKA COVID-19: VIROLOGI, PATOGENESIS, DAN MANIFESTASI KLINIS

Nur Indah Fitriani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

[Email korespondensi: nurindahfitriani01@gmail.com]

**Abstract: Literature Review of Covid-19: Virology, Pathogenesis, and Clinical Manifestations.** Covid-19 was declared as pandemic by WHO on March 12<sup>th</sup>, 2020. Covid-19 has become the world's major concern. Various researches have been done to reveal the causative agent of Covid-19, along with its pathogenesis and clinical manifestation. This article is using literature review method through searching for publication articles in PubMed, Elsevier, and Springer from 2020 publication. It was found that the causative agent of Covid-19 is RNA virus which is classified in *betacoronavirus* genus. This virus is named SARS-CoV-2 and it uses ACE2 which is the extracellular membrane receptor expressed by the host's epithelial cell as its entrance. The infection of SARS-CoV-2 can cause cytokine storm which leads to tissue damage and it can also lead to Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). There are various clinical manifestations of Covid-19, it involves respiratory tract, gastrointestinal tract, and also neurologic manifestation have been reported. The main symptoms of Covid-19 are fever, dry cough, dyspnea, fatigue, myalgia, and headache.

**Keywords:** Covid-19, SARS-CoV-2, ACE2, pathogenesis, clinical manifestation

**Abstrak: Tinjauan Pustaka Covid-19: Virologi, Patogenesis, dan Manifestasi Klinis.** Covid-19 dideklarasikan sebagai pandemik oleh WHO pada tanggal 12 Maret 2020. Hal ini membuat Covid-19 menjadi perhatian utama dunia. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengungkap agen penyebab Covid-19 serta patogenesis dan manifestasi klinis pada pasien Covid-19. Penulisan ini menggunakan metode studi literatur melalui penelusuran artikel publikasi pada PubMed, Elsevier, dan Springer yang diterbitkan pada tahun 2020. Ditemukan bahwa agen penyebab Covid-19 merupakan virus RNA yang berasal dari genus *betacoronavirus*. Virus ini dinamakan SARS-CoV-2 dan menggunakan ACE2 yang merupakan reseptor membran ekstraselular yang diekspresikan pada sel epitel tubuh inang sebagai jalan masuknya. Infeksi dari SARS-CoV-2 dapat menyebabkan badai sitokin yang berakibat pada kerusakan jaringan dan dapat menimbulkan *Acute Respiratory Distress Syndrome*. Manifestasi klinis Covid-19 beragam, melibatkan traktus respiratorius, traktus gastrointestinal, hingga dilaporkan manifestasi neurologis. Gejala utama Covid-19 yaitu demam, batuk kering, dispnea, *fatigue*, nyeri otot, dan sakit kepala.

**Kata Kunci:** Covid-19, SARS-CoV-2, ACE2, patogenesis, manifestasi klinis

### PENDAHULUAN

Kasus pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya pertama kali dilaporkan di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina pada Desember 2019. Penyakit ini berkembang sangat pesat dan telah

menyebarkan ke berbagai provinsi lain di Cina, bahkan menyebarkan hingga ke Thailand dan Korea Selatan dalam kurun waktu kurang dari satu bulan. Pada 11 Februari 2020, *World Health*

*Organization* (WHO) mengumumkan nama penyakit ini sebagai *Virus CoronaDisease* (Covid-19) yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2, yang sebelumnya disebut 2019-nCoV, dan dinyatakan sebagai pandemik pada tanggal 12 Maret 2020 (Susilo *dkk.*, 2020).

Berdasarkan laporan WHO, pada tanggal 30 Agustus 2020, terdapat 24.854.140 kasus konfirmasi Covid-19 di seluruh dunia dengan 838.924 kematian (CFR 3,4%). Wilayah Amerika memiliki kasus terkonfirmasi terbanyak, yaitu 13.138.912 kasus. Selanjutnya wilayah Eropa dengan 4.205.708 kasus, wilayah Asia Tenggara dengan 4.073.148 kasus, wilayah Mediterania Timur dengan 1.903.547 kasus, wilayah Afrika dengan 1.044.513 kasus, dan wilayah Pasifik Barat dengan 487.571 kasus (World Health Organization, 2020).

Kasus konfirmasi Covid-19 di Indonesia masih terus bertambah. Berdasarkan laporan Kemenkes RI, pada tanggal 30 Agustus 2020 tercatat 172.053 kasus konfirmasi dengan angka kematian 7343 (CFR 4,3%). DKI Jakarta memiliki kasus terkonfirmasi kumulatif terbanyak, yaitu 39.037 kasus. Daerah dengan kasus kumulatif tersedikit yaitu Nusa Tenggara Timur dengan 177 kasus (Kemenkes RI, 2020).

Seiring dengan terus meningkatnya kasus terkonfirmasi Covid-19, penelitian mengenai Covid-19 masih berlanjut hingga saat ini. Berdasarkan penelitian Xu *dkk.*, (2020) dan Zhu *dkk.*, (2020), ditemukan bahwa agen penyebab Covid-19 berasal dari genus betacoronavirus, yang merupakan genus yang sama dengan agen penyebab *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS). Virus dapat melewati membran mukosa, terutama mukosa nasal dan laring, kemudian memasuki paru-paru melalui traktus respiratorius dan selanjutnya menuju organ target (Gennaro *dkk.*, 2020).

Saat ini Covid-19 menjadi perhatian utama dunia. Cepatnya penyebaran penyakit disertai penambahan kasus yang masih terus melonjak, termasuk di Indonesia, serta beragamnya manifestasi klinis Covid-19 berpotensi pada kolapsnya sistem kesehatan (Vollono *dkk.*, 2020).

Penulisan artikel ini bertujuan untuk mengetahui dasar virologi, patogenesis, dan beragamnya manifestasi klinis pada pasien Covid-19 berdasarkan studi literatur dari penelitian mengenai Covid-19 yang telah ada.

## **METODE**

Metode yang digunakan pada penulisan artikel ini yaitu studi literatur. Studi literatur dilakukan melalui penelusuran artikel publikasi pada PubMed, Elsevier, dan Springer mengenai agen penyebab, patogenesis, dan manifestasi klinis Covid-19 yang diterbitkan pada tahun 2020. Melalui penelusuran tersebut, diperoleh 20 jurnal terkait.

## **PEMBAHASAN**

### ***Virologi***

Virus Corona merupakan virus RNA dengan ukuran partikel 60-140 nm (Meng *dkk.*, 2020; Zhu *dkk.*, 2020). Xu *dkk.* (2020) melakukan penelitian untuk mengetahui agen penyebab terjadinya wabah di Wuhan dengan memanfaatkan rangkaian genom 2019-nCoV, yang berhasil diisolasi dari pasien yang terinfeksi di Wuhan. Rangkaian genom 2019-nCoV kemudian dibandingkan dengan SARS-CoV dan MERS-CoV. Hasilnya, beberapa rangkaian genom 2019-nCoV yang diteliti nyaris identik satu sama lain dan 2019-nCoV berbagi rangkaian genom yang lebih homolog dengan SARS-CoV dibanding dengan MERS-CoV. Penelitian lebih lanjut oleh Xu *dkk.* (2020) dilakukan untuk mengetahui asal dari 2019-nCoV dan hubungan genetiknya dengan virus Corona lain dengan menggunakan analisis filogenetik. Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa 2019-nCoV

termasuk dalam genus *betacoronavirus* (Xu *dkk.*, 2020).

Penelitian serupa untuk mengetahui agen penyebab wabah di Wuhan juga dilakukan oleh Zhu *dkk.* (2020). Hasil mikroskop elektron dari partikel untai negatif 2019-nCoV menunjukkan bahwa morfologi virus umumnya berbentuk bola dengan beberapa pleomorfisme. Diameter virus bervariasi antara 60-140 nm. Partikel virus memiliki protein *spike* yang cukup khas, yaitu sekitar 9-12 nm dan membuat penampakan virus mirip seperti korona matahari. Morfologi yang didapatkan oleh Zhu *dkk.* (2020) serupa dengan *family Coronaviridae*.

Hasil analisis filogenetik yang dilakukan oleh Zhu *dkk.* (2020) menunjukkan hasil yang sama dengan penelitian Xu *dkk.* (2020), bahwa virus ini masuk dalam genus *betacoronavirus* dengan subgenus yang sama dengan virus Corona yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) pada 2002-2004 silam, yaitu *Sarbecovirus*. International Virus Classification Commission menamakan agen kausatif ini sebagai SARS-CoV-2 (Lingeswaran *dkk.*, 2020; Susilo *dkk.*, 2020).

Mekanisme virulensi virus corona berhubungan dengan protein struktural dan protein non struktural. Virus Corona menyediakan *messenger RNA* (mRNA) yang dapat membantu proses translasi dari proses replikasi/transkripsi. Gen yang berperan dalam proses replikasi/transkripsi ini mencakup 2/3 dari rangkaian RNA 5'-end dan dua *Open Reading Frame* (ORF) yang tumpang tindih, yaitu ORF1a dan ORF1b. Dalam tubuh inang, virus Corona melakukan sintesis poliprotein 1a/1ab (pp1a/pp1ab). Proses transkripsi pada sintesis pp1a/pp1ab berlangsung melalui kompleks replikasi-transkripsi di vesikel membran ganda dan juga berlangsung melalui sintesis rangkaian RNA subgenomik. Terdapat 16 protein non struktural yang dikode oleh ORF. Bagian 1/3 lainnya dari rangkaian RNA

virus, yang tidak berperan dalam proses replikasi/transkripsi, berperan dalam mengkode 4 protein struktural, yaitu protein S (*spike*), protein E (*envelope*), protein M (*membrane*), dan protein N (*nucleocapsid*) (Gennaro *dkk.*, 2020; Ye *dkk.*, 2020).

Jalan masuk virus ke dalam sel merupakan hal yang esensial untuk transmisi. Seluruh virus Corona mengode glikoprotein permukaan, yaitu protein *spike* (protein S), yang akan berikatan dengan reseptor inang dan menjadi jalan masuk virus ke dalam sel. Untuk genus *betacoronavirus*, terdapat *domain receptor binding* pada protein S yang memediasi interaksi antara reseptor pada sel inang dan virus. Setelah ikatan itu terjadi, protease pada inang akan memecah protein S virus yang selanjutnya akan menyebabkan terjadinya fusi peptida *spike* dan memfasilitasi masuknya virus ke dalam tubuh inang (Letkodkk., 2020).

Mekanisme virulensi virus Corona berhubungan dengan fungsi protein non-struktural dan protein struktural. Penelitian telah menekankan bahwa protein non-struktural mampu untuk memblokir respon imun *innate* inang. Protein E pada virus memiliki peran krusial pada patogenitas virus. Protein E akan memicu pengumpulan dan pelepasan virus (Gennaro *dkk.*, 2020).

### **Patogenesis**

Virus dapat melewati membran mukosa, terutama mukosa nasal dan laring, kemudian memasuki paru-paru melalui traktus respiratorius. Selanjutnya, virus akan menyerang organ target yang mengekspresikan *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2), seperti paru-paru, jantung, sistem renal dan traktus gastrointestinal (Gennaro *dkk.*, 2020).

Protein S pada SARS-CoV-2 memfasilitasi masuknya virus corona ke dalam sel target. Masuknya virus bergantung pada kemampuan virus untuk berikatan dengan ACE2, yaitu reseptor membran ekstraselular yang diekspresikan pada sel epitel, dan

bergantung pada *priming* protein S ke protease selular, yaitu TMPRSS2 (Handayani dkk., 2020; Kumar dkk., 2020; Lingoeswaran dkk., 2020).

Protein S pada SARS-CoV-2 dan SARS-CoV memiliki struktur tiga dimensi yang hampir identik pada *domain receptor-binding*. Protein S pada SARS-CoV memiliki afinitas ikatan yang kuat dengan ACE2 pada manusia. Pada analisis lebih lanjut, ditemukan bahwa SARS-CoV-2 memiliki pengenalan yang lebih baik terhadap ACE2 pada manusia dibandingkan dengan SARS-CoV. (Zhang dkk., 2020).

Periode inkubasi untuk COVID-19 antara 3-14 hari. Ditandai dengan kadar leukosit dan limfosit yang masih normal atau sedikit menurun, serta pasien belum merasakan gejala. Selanjutnya, virus mulai menyebar melalui aliran darah, terutama menuju ke organ yang mengekspresikan ACE2 dan pasien mulai merasakan gejala ringan. Empat sampai tujuh hari dari gejala awal, kondisi pasien mulai memburuk dengan ditandai oleh timbulnya sesak, menurunnya limfosit, dan perburukan lesi di paru. Jika fase ini tidak teratasi, dapat terjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis, dan komplikasi lain. Tingkat keparahan klinis berhubungan dengan usia (di atas 70 tahun), komorbiditas seperti diabetes, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), hipertensi, dan obesitas (Gennaro dkk., 2020; Susilo dkk., 2020).

Sistem imun *innate* dapat mendeteksi RNA virus melalui *RIG-I-like receptors*, *NOD-like receptors*, dan *Toll-like receptors*. Hal ini selanjutnya akan menstimulasi produksi interferon (IFN), serta memicu munculnya efektor anti viral seperti sel CD8+, sel *Natural Killer* (NK), dan makrofag. Infeksi dari *betacoronavirus* lain, yaitu SARS-CoV dan MERS-CoV, dicirikan dengan replikasi virus yang cepat dan produksi IFN yang terlambat, terutama oleh sel dendritik, makrofag, dan sel epitel respirasi yang selanjutnya diikuti oleh peningkatan kadar sitokin proinflamasi seiring dengan progres

penyakit (Allegra dkk., 2020; Lingoeswaran dkk., 2020).

Infeksi dari virus mampu memproduksi reaksi imun yang berlebihan pada inang. Pada beberapa kasus, terjadi reaksi yang secara keseluruhan disebut "badai sitokin". Badai sitokin merupakan peristiwa reaksi inflamasi berlebihan dimana terjadi produksi sitokin yang cepat dan dalam jumlah yang banyak sebagai respon dari suatu infeksi. Dalam kaitannya dengan Covid-19, ditemukan adanya penundaan sekresi sitokin dan kemokin oleh sel imun *innate* dikarenakan blokade oleh protein non-struktural virus. Selanjutnya, hal ini menyebabkan terjadinya lonjakan sitokin proinflamasi dan kemokin (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8, MCP-1, IL-1  $\beta$ , CCL2, CCL5, dan interferon) melalui aktivasi makrofag dan limfosit. Pelepasan sitokin ini memicu aktivasi sel imun adaptif seperti sel T, neutrofil, dan sel NK, bersamaan dengan terus terproduksinya sitokin proinflamasi. Lonjakan sitokin proinflamasi yang cepat ini memicu terjadinya infiltrasi inflamasi oleh jaringan paru yang menyebabkan kerusakan paru pada bagian epitel dan endotel. Kerusakan ini dapat berakibat pada terjadinya ARDS dan kegagalan multi organ yang dapat menyebabkan kematian dalam waktu singkat (Gennaro dkk., 2020; Lingoeswaran dkk., 2020).

Seperti diketahui bahwa transmisi utama dari SARS-CoV-2 adalah melalui droplet. Akan tetapi, ada kemungkinan terjadinya transmisi melalui fekal-oral. Penelitian oleh Xiao dkk. (2020) menunjukkan bahwa dari 73 pasien yang dirawat karena Covid-19, terdapat 53,42% pasien yang diteliti positif RNA SARS-CoV-2 pada fesesnya. Bahkan, 23,29% dari pasien tersebut tetap terkonfirmasi positif RNA SARS-CoV-2 pada fesesnya meskipun pada sampel pernafasan sudah menunjukkan hasil negatif. Lebih lanjut, penelitian juga membuktikan bahwa terdapat ekspresi ACE2 yang berlimpah pada sel glandular gaster, duodenum, dan

epitel rektum, serta ditemukan protein nukleokapsid virus pada epitel gaster, duodenum, dan rektum. Hal ini menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 juga dapat menginfeksi saluran pencernaan dan berkemungkinan untuk terjadi transmisi melalui fekal-oral (Kumar *dkk.*, 2020; Xiao *dkk.*, 2020).

### **Manifestasi Klinis**

Covid-19 menjadi perhatian penting pada bidang medis, bukan hanya karena penyebarannya yang cepat dan berpotensi menyebabkan kolaps sistem kesehatan, tetapi juga karena beragamnya manifestasi klinis pada pasien (Vollono *dkk.*, 2020).

Spektrum klinis Covid-19 beragam, mulai dari asimtomatik, gejala sangat ringan, hingga kondisi klinis yang dikarakteristikkan dengan kegagalan respirasi akut yang mengharuskan penggunaan ventilasi mekanik dan support di Intensive Care Unit (ICU). Ditemukan beberapa kesamaan manifestasi klinis antara infeksi SARS-CoV-2 dan infeksi *betacoronavirus* sebelumnya, yaitu SARS-CoV dan MERS-CoV. Beberapa kesamaan tersebut diantaranya demam, batuk kering, gambaran opasifikasi *ground-glass* pada foto toraks (Gennaro *dkk.*, 2020; Huang *dkk.*, 2020).

Gejala klinis umum yang terjadi pada pasien Covid-19, diantaranya yaitu demam, batuk kering, dispnea, fatigue, nyeri otot, dan sakit kepala (Lapostolle *dkk.*, 2020; Lingeswaran *dkk.*, 2020). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Huang *dkk.* (2020), gejala klinis yang paling sering terjadi pada pasien Covid-19 yaitu demam (98%), batuk (76%), dan myalgia atau kelemahan (44%). Gejala lain yang terdapat pada pasien, namun tidak begitu sering ditemukan yaitu produksi sputum (28%), sakit kepala 8%, batuk darah 5%, dan diare 3%. Sebanyak 55% dari pasien yang diteliti mengalami dispnea.

Gejala klinis yang melibatkan saluran pencernaan juga dilaporkan oleh Kumar *dkk.* (2020). Sakit abdominal merupakan indikator

keparahan pasien dengan infeksi COVID-19. Sebanyak 2,7% pasien mengalami sakit abdominal, 7,8% pasien mengalami diare, 5,6% pasien mengalami mual dan/atau muntah.

Manifestasi neurologis pada pasien Covid-19 harus senantiasa dipertimbangkan. Meskipun manifestasi neurologis tersebut merupakan presentasi awal. Virus Corona dapat masuk pada sel yang mengekspresikan ACE2, yang juga diekspresikan oleh sel neuron dan sel glial (Farley & Zuberi, 2020; Vollono *dkk.*, 2020). Pada penelitian Vollono *dkk.* (2020), didapatkan seorang pasien wanita 78 tahun terkonfirmasi Covid-19 mengalami *focal status epilepticus* sebagai presentasi awal. Pasien memiliki riwayat status epileptikus pada dua tahun sebelumnya, akan tetapi pasien rutin diterapi dengan asam valproat dan *levetiracetam* dan bebas kejang selama lebih dari dua tahun. Tidak ada gejala saluran pernapasan seperti pneumonia dan pasien tidak membutuhkan terapi oksigen. Penelitian oleh Farley dan Zuberi (2020) juga menunjukkan manifestasi neurologis pada pasien terkonfirmasi Covid-19 yaitu status epileptikus pada pasien lelaki usia 8 tahun dengan riwayat ADHD, *motor tic*, dan riwayat kejang sebelumnya.

CT toraks pada pasien dengan Covid-19 pada umumnya memperlihatkan opasifikasi *ground-glass* dengan atau tanpa gabungan abnormalitas. CT toraks mengalami abnormalitas bilateral, distribusi perifer, dan melibatkan lobus bawah. Penebalan pleural, efusi pleura, dan limfadenopati merupakan penemuan yang jarang didapatkan (Gennaro *dkk.*, 2020).

Individu yang terinfeksi namun tanpa gejala dapat menjadi sumber penularan SARS-CoV-2 dan beberapa diantaranya mengalami progres yang cepat, bahkan dapat berakhir pada ARDS dengan *case fatality rate* tinggi (Meng *dkk.*, 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Meng *dkk.* (2020) menunjukkan bahwa dari 58 pasien

tanpa gejala yang dites positif Covid-19 pada saat masuk RS, seluruhnya memiliki gambaran CT-Scan toraks abnormal. Penemuan tersebut berupa gambaran opasitas *ground-glass* dengan distribusi perifer, lokasi unilateral, dan paling sering mengenai dua lobus paru. Setelah *follow up* dalam jangka waktu singkat, 27,6% pasien yang sebelumnya asimtomatik mulai menunjukkan gejala berupa demam, batuk, dan *fatigue*.

Leukopenia ditemukan sebagai abnormalitas yang paling sering terjadi. Berdasarkan penelitian Huang *dkk.* (2020), ditemukan hitung sel darah putih kurang dari  $4 \times 10^9/L$  pada 25% pasien, serta limfositopenia pada 63% pasien dengan hitung limfosit kurang dari  $1 \times 10^9/L$  dan Penelitian oleh Guan *dkk.*, (2020) juga menemukan leukopenia pada 33,7% pasien, limfositopenia pada 83,2% pasien, dan trombositopenia pada 36,2% pasien. Dilaporkan kasus trombositopenia berat yang muncul pada masa perawatan pasien Covid-19 oleh Nham *dkk.*, (2020) dengan trombositopenia yang terjadi pada 16 dari 194 pasien dan hitung platelet pada 3 dari 16 pasien tersebut kurang dari  $50.000/mm^3$ . Dilaporkan juga trombositopenia ringan oleh Holshue *dkk.*, (2020) dengan hitung platelet  $122.000/mm^3$  pada hari ke-7 infeksi. Trombositopenia dapat terjadi karena infeksi virus itu sendiri atau disebabkan oleh obat yang digunakan untuk mengobati pneumonia. Trombositopenia sendiri sering ditemukan pada infeksi virus.

## KESIMPULAN

Berdasarkan studi literatur yang telah dilakukan, ditemukan agen penyebab Covid-19 yaitu SARS-CoV-2. Virus masuk ke dalam tubuh inang melalui ikatan antara protein S dengan ACE2 yang diekspresikan oleh sel epitel inang. Gejala utama Covid-19 yaitu demam, batuk kering, dispnea, *fatigue*, nyeri otot, dan sakit kepala. Selain gejala-gejala tersebut, dilaporkan pula gejala pada traktus gastrointestinal dan manifestasi

neurologis. Gambaran CT-Scan toraks pada pasien Covid-19 yaitu opasitas *ground-glass*. Leukopenia, limfositopenia, dan trombositopenia pada pasien Covid-19 juga dilaporkan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Allegra, A., Gioacchino, M. Di, Tonacci, A., Musolino, C., & Gangemi, S. (2020). Immunopathology of SARS-CoV-2 Infection: Immune Cells and Mediators, Prognostic Factors, and Immune-Therapeutic Implications. *Journal of Molecular Sciences*, 21(4782), 1–19. <https://doi.org/10.3390/ijms21134782>
- Farley, M., & Zuberi, J. (2020). COVID-19 Precipitating Status Epilepticus in a Pediatric Patient. *Journal of Case Report*, 21, 1–4. <https://doi.org/10.12659/AJCR.925776>
- Gennaro, F. Di, Pizzol, D., Marotta, C., Antunes, M., Racialbuto, V., Veronese, N., & Smith, L. (2020). Coronavirus Diseases ( COVID-19 ) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health Environmental Research and Public Health*, 17(2690), 1–11. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082690>
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- Handayani, D., Hadi, D. R., Isbaniah, F., Burhan, E., & Agustin, H. (2020). Penyakit Virus Corona 2019. *Jurnal Respiriologi Indonesia*, 40(2), 119–129.
- Holshue, M. L., DeBolt, C., Lindquist, S., Lofy, K. H., Wiesman, J., Bruce, H., ... Pillai, S. K. (2020). First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States.

- The New England Journal of Medicine*, 382(10), 929–936. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... Gu, X. (2020). Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395, 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Kemkes RI. (2020). Situasi Terkini Perkembangan Novel Coronavirus (Covid-19). Retrieved August 31, 2020, from <https://covid19.kemkes.go.id/situasi-infeksi-emerging/info-coronavirus/situasi-terkini-perkembangan-coronavirus-disease-covid-19-31-agustus-2020/#.X0y2bNwzZxQ>
- Kumar, C. V. S., Mukherjee, S., Harne, P. S., Subedi, A., Ganapathy, M. K., Patthipati, V. S., & Sapkota, B. (2020). Novelty in the Gut: A Systematic Review Analysis of the Gastrointestinal Manifestations of COVID-19. *BMJ Open Gastroenterology*, 7(e000417), 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2020-000417>
- Lapostolle, F., Schneider, E., Vianu, I., Dollet, G., Roche, B., Berdah, J., ... Adnet, F. (2020). Clinical Features of 1487 COVID - 19 Patients with Outpatient Management in the Greater Paris: the COVID - Call Study. *Internal and Emergency Medicine*, (0123456789). <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02379-z>
- Letko, M., Marzi, A., & Munster, V. (2020). Functional Assessment of Cell Entry and Receptor Usage for SARS-CoV-2 and Other Lineage B Betacoronaviruses. *Nature Microbiology*, 5, 562–569. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0688-y>
- Lingeswaran, M., Goyal, T., Ghosh, R., & Suri, S. (2020). Inflammation, Immunity and Immunogenetics in COVID-19: A Narrative Review. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 35(3), 260–273. <https://doi.org/10.1007/s12291-020-00897-3>
- Meng, H., Xiong, R., He, R., Lin, W., Hao, B., Zhang, L., & Lu, Z. (2020). CT Imaging and Clinical Course of Asymptomatic Cases with Covid-19 Pneumonia at Admission in Wuhan, China. *Journal of Infection*, 81(2020), e33–e39. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.004>
- Nham, E., Ko, J.-H., Jeong, B.-H., Huh, K., Cho, S. Y., Kang, C.-I., ... Peck, K. R. (2020). Severe Thrombocytopenia in a Patient with COVID-19. *Infection and Chemotherapy Case Report*, 52(3), 1–5. Retrieved from <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.e40>
- Susilo, A., Rumende, C. M., Pitoyo, C. W., Santoso, W. D., Yulianti, M., Sinto, R., ... Yuniastuti, E. (2020). Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(1), 45–67.
- Vollono, C., Rollo, E., Romozzi, M., Frisullo, G., Servidei, S., Borghetti, A., & Calabresi, P. (2020). Focal Status Epilepticus as Unique Clinical Feature of Covid-19: A Case Report. *European Journal of Epilepsy*, 78(2020), 109–112. Retrieved from <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.04.009>
- World Health Organization. (2020). World Health Organization Coronavirus Disease 2019 Global Situation 2020. Retrieved August 31, 2020, from <https://covid19.who.int/>
- Xiao, F., Tang, M., Zheng, X., Liu, Y., Li, X., & Shan, H. (2020). Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Elsevier Gastroenterology*, 158(6), 1831–1833. Retrieved from <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.009>

020.02.055

- Xu, X., Chen, P., Wang, J., Feng, J., Zhou, H., Li, X., ... Hao, P. (2020). Evolution of Novel Coronavirus from The Ongoing Wuhan Outbreak and Modeling of Its Spike Protein For Risk Of Human Transmission. *Science China Life Sciences*. *Science China Life Sciences*, 63(3), 457-460.
- Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The Pathogenesis and Treatment of the ' Cytokine Storm ' in COVID-19. *Journal of Infection*, 80(6), 607-613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
- Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N., & Slutsky, A. S. (2020). Angiotensin - Converting Enzyme 2 ( ACE2 ) as a SARS - CoV - 2 Receptor: Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Target. *Intensive Care Medicine*, 46(4), 586-590. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., ... Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, 382(8), 727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>