



*Review Article*

## Dasamuka Covid-19

Flora Ramona Sigit Prakoeswa

BFakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta  
Program Doktorat Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

### Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898  
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.457>

**Diajukan:** 24 Juni 2020  
**Diterima:** 13 Agustus 2020

**Afiliasi Penulis:**  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Muhammadiyah  
Surakarta

**Korespondensi Penulis:**  
Flora Ramona Sigit Prakoeswa  
Jl. Ahmad Yani, Gonilan,  
Kartasura, Sukoharjo,  
Jawa Tengah, 57169,  
Indonesia

**E-mail:**  
floras3ramona@gmail.com

Pandemi COVID-19 telah menjadi salah satu masalah kesehatan utama di dunia. Penyakit yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 ini menular dengan cepat via droplet. Kegagalan mengenali gejala awal COVID-19 berperan dalam terlambatnya melakukan isolasi penderita untuk mencegah penularan dan pemberian penanganan dini untuk menghambat komplikasi. Manifestasi klinis penyakit tidak hanya terbatas pada gangguan pernapasan. Laporan kasus dan studi terbaru dari berbagai tempat telah melaporkan keterlibatan sistem organ lain dalam penyakit COVID-19, seperti gastrointestinal dan integumen. Kemampuan sistem imunitas tubuh yang adekuat di fase awal infeksi menjadi salah satu faktor penentu prognosis bagi penderita COVID-19. Artikel *review* ini bertujuan untuk mengkaji literatur yang membahas patogenesis, manifestasi klinis, dan karakteristik COVID-19 pada berbagai sistem organ. Pemahaman mengenai karakteristik, patogenesis, dan identifikasi gejala awal dapat membantu meminimalisir transmisi dan komplikasi dari COVID-19.

**Kata kunci :** COVID-19, SARS-CoV-2, Gejala, Tanda, Variasi

## A thousand faces of Covid-19

### Abstract

The COVID-19 pandemic has become one of the major health problems in the World. COVID-19 caused by SARS-CoV-2 transmitted quickly via droplets. Failure in recognizing the early symptoms of COVID-19 play roles in the delay of patients isolation to prevent transmission and early treatment to avoid severe complications. Clinical manifestations of the disease are not only limited to respiratory disorders. Case reports and recent studies from various places reported the involvement of other organ systems in COVID-19 disease, such as gastrointestinal and integumentary. The adequate ability of the body's immune system in the initial phase of infection is one of the determinants of prognosis for people with COVID-19. This review article aims to examine the various COVID-19 pathogenesis, clinical manifestation, and characteristic in multiple organ system. Further understanding of COVID-19 characteristics, pathogenesis, and early symptoms identification can help minimize the complications of COVID-19.

**Keywords :** COVID-19, SARS-CoV-2, Symptoms, Signs, Variation

### PENDAHULUAN

Saat ini dunia tengah mengalami bencana dalam bidang kesehatan disebabkan karena pandemik COVID-19 yang ditetapkan oleh *World Health Organization* (WHO) pada bulan Maret 2020. COVID-19 merupakan infeksi virus yang utamanya menyerang saluran pernafasan manusia, disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-Cov-2). Infeksi virus ini menyerang hampir seluruh negara di dunia, termasuk Indonesia. Hal ini selaras dengan total jumlah kasus dan kematian yang amat tinggi di seluruh dunia.<sup>1</sup>

Pandemi ini bermula pada akhir Desember 2019, ketika sebuah kasus pneumonia tidak dikenal dilaporkan di Wuhan, Provinsi Hubei, Republik Rakyat China (RRC). Karakteristik klinisnya sangat mirip dengan pneumonia. Para ahli menganalisis kejadian penyakit ini dan menyatakan bahwa pneumonia yang kemudian dikenal sebagai *Novel Coronavirus Pneumonia* (NCP).<sup>2</sup> Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) secara resmi menamai penyakit itu 'COVID-19'. Sementara virusnya bernama '*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*' (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 adalah anggota famili *Coronaviridae* dan ordo *Nidovirales*. Virus ini termasuk keluarga  $\beta$ -coronavirus, kelas besar virus yang lazim di alam.<sup>2</sup>

Virus corona SARS-CoV-2 yang menjadi penyebab COVID-19 disebut sebagai penyamar yang ulung dan penyakit seribu wajah (dasamuka). Pada mulanya gejalanya dianggap menyerupai flu, tapi tidak selalu spesifik seperti flu. Virus ini menimbulkan reaksi tubuh yang berbeda-beda pada setiap orang.<sup>3</sup> Sebagian orang merasakan keluhan atau gejala yang sangat berat atau kritis, berat, sedang, ringan, dan bahkan tidak ada juga yang tidak mengalami gejala sama sekali. Dikatakan penyakit seribu wajah (dasamuka), karena gejala yang beragam dan muncul dari berbagai organ tubuh. COVID-19 sejauh ini diketahui tidak hanya menginfeksi saluran pernapasan, tetapi hampir semua anggota tubuh yang memiliki *receptor angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2)

dapat terinfeksi virus SARS-CoV-2. Seperti telah diketahui, ACE2 diekspresikan pada berbagai lokasi antara lain adalah pada mukosa oral dan nasal nasofaring, paru lambung, usus halus, usus besar, limfe, timus, sumsum tulang, limpa, hati, ginjal, otak, sel epitel (paru, alveolar paru, usus halus), sel otot polos, sel enterosit usus halus, sel endotel arteri vena, dan kulit.<sup>4</sup>

Terdapat beragam gejala atau keluhan pada organ lainnya selain saluran pernapasan yang sudah banyak dilaporkan oleh pasien positif COVID-19 dari seluruh dunia. Beberapa orang timbul gejala seperti diare, bahkan sampai orang tersebut mengalami diare berlebihan. Ternyata pasien tersebut terinfeksi virus SARS-CoV-2. Gejala diare yang timbul sebagai bentuk reaksi infeksi COVID-19 ini menandakan gangguan pada pencernaan.<sup>5</sup> Keterlibatan neurologis seperti pada selaput radang otak atau meningitis juga dapat terjadi.<sup>6</sup>

### KARAKTERISTIK SARS-COV-2 : VIRUS PENYEBAB COVID-19

#### Virologi Umum

Coronavirus adalah virus yang memiliki RNA untai tunggal dengan diameter 80-120 nm. Coronavirus mengenali reseptor yang sesuai pada sel target melalui protein S pada permukaannya; lalu masuk ke sel dan menyebabkan infeksi. Analisis model struktur menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor ACE2 dengan daya ikat lebih dari 10 kali lipat daripada SARS-CoV, pada tingkat di atas ambang batas yang diperlukan untuk infeksi virus.<sup>7</sup>

Untuk diagnosis COVID-19, WHO merekomendasikan pengumpulan spesimen dari saluran pernapasan atas dan bawah. Spesimen ini kemudian diperiksa menggunakan reaksi rantai polimerase (PCR) untuk RNA virus. Disarankan untuk mengulang tes guna keperluan verifikasi ulang jika hasil tes positif tercapai. Kecurigaan klinis yang kuat dengan tes negatif juga perlu pengujian berulang.<sup>8</sup>

Terdapat 3 faktor yang berperan dalam penyebaran virus, yaitu sumber infeksi, jalur penularan dan kerentanan inang. Analisis genom dari sekuens SARS-CoV-2 mengungkapkan bahwa tingkat pengenalan sekuens genom lengkap dari SARS-CoV dan SARS coronavirus kelelawar (SARSr-CoV-RaTG13) adalah masing-masing 79,5% dan 96%. Ini menyiratkan bahwa SARS-CoV-2 mungkin berasal dari kelelawar.<sup>9</sup> Kelelawar dianggap sebagai inang alami SARS-CoV-2, sementara trenggiling dan ular dianggap sebagai inang perantara. Sebuah studi menyebutkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 mungkin disebabkan oleh ular,<sup>10</sup> tetapi sebuah penelitian kemudian tidak menemukan bukti bahwa ular adalah inang dari SARS-CoV-2.<sup>11</sup>

Sebuah studi dari *Wuhan Institute of Virology* menunjukkan 96,2% kesamaan dalam urutan gen antara SARS-CoV-2 dan kelelawar koronavirus menggunakan teknologi pemilihan.<sup>12</sup> Ini menyiratkan bahwa kelelawar adalah sumber potensial SARS-CoV-2. Xu *et al.* (2020) menunjukkan 99% kesamaan antara SARS-CoV-2 yang diisolasi dari trenggiling dan strain virus yang saat ini menginfeksi manusia. Selain itu, trenggiling adalah inang perantara potensial SARS-CoV-2. Meskipun tidak ada penelitian hingga saat ini yang sepenuhnya menjelaskan potensi inang alami dan inang perantara SARS-CoV-2, bukti yang cukup menunjukkan bahwa virus ini mungkin bersumber dari hewan liar.<sup>13</sup>

Kebenaran tentang Pasar Grosir Makanan Laut Huanan dalam menyebarkan penyakit masih tidak jelas. Banyak kasus COVID-19 awal terkait dengan pasar ini menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 ditransmisikan dari hewan ke manusia.<sup>14</sup> Sebuah studi genomik telah memberikan bukti bahwa virus itu diperkenalkan dari lokasi lain yang belum diketahui, ke pasar di mana ia menyebar lebih cepat, walaupun penularan dari manusia ke manusia mungkin telah terjadi di tingkat pertama.<sup>14</sup> Kelompok anggota keluarga yang terinfeksi dan pekerja medis telah mengkonfirmasi adanya penularan dari orang ke orang.<sup>15</sup> Setelah 1 Januari, kurang dari 10% pasien memiliki paparan dari pasar dan lebih dari 70% pasien tidak memiliki paparan ke pasar.<sup>16</sup> Penularan dari orang ke orang diduga terjadi di antara kontak dekat terutama melalui droplet yang dihasilkan ketika orang yang terinfeksi batuk atau bersin.

### Transmisi dan Epidemiologi SARS-COV-2

Droplet dan kontak yang dekat adalah rute penyebaran SARS-CoV-2 yang paling umum, dan transmisi aerosol mungkin dapat berperan sebagai rute penyebaran lain pada berbagai kasus khusus. Selain itu, para peneliti telah mendeteksi SARS-CoV-2 dalam sampel tinja, saluran pencernaan, air ludah dan urin. Bukti bio informatika menunjukkan bahwa saluran pencernaan dapat merupakan rute infeksi SARS-CoV-2.<sup>17</sup> RNA SARS-CoV-2 telah terdeteksi secara konsisten dalam jaringan

pencernaan dari pasien dengan COVID-19.<sup>18</sup> Selain itu, SARS-CoV-2 terdeteksi pada air mata dan sekresi selaput lendir mata pasien dengan COVID-19.<sup>19</sup>

Sebuah laporan investigasi epidemiologis melaporkan bahwa populasi paling rentan terhadap SARS-CoV-2 adalah orang lanjut usia (umur rata-rata saat meninggal 75 tahun) dan sebagian besar pasien yang meninggal memiliki komorbiditas atau riwayat operasi sebelum mendapatkan perawatan COVID-19 di rumah sakit.<sup>20</sup> Selain itu, berdasarkan manifestasi klinis dari 1099 pasien dengan COVID-19, periode rata-rata inkubasi adalah 3 hari (berkisar antara 0-24 hari) dan waktu median dari onset timbulnya gejala hingga timbul kematian adalah 14 hari. Kondisi yang merupakan komorbiditas COVID-19 meliputi wanita hamil, bayi baru lahir, orang tua. Adapun, pasien dengan penyakit sistemik lain seperti diabetes mellitus, hipertensi, dan penyakit jantung pembuluh darah cenderung mengalami manifestasi klinis yang lebih parah dan sering memerlukan ruang perawatan intensif.<sup>20</sup> Kejadian infeksi SARS-CoV-2 terlihat paling sering pada pasien pria dewasa dengan umur rata-rata pasien adalah antara 34-59 tahun.<sup>21</sup> Mirip dengan virus lain, SARS-CoV-2 memiliki banyak inang alami, inang perantara dan inang akhir. Hal tersebut menimbulkan tantangan besar untuk pencegahan dan pengobatan infeksi virus. Dibandingkan dengan *Severe Acute Respiratory Syndrome* dan *Middle East Respiratory Syndrome Coronaviruses* (masing-masing SARS-CoV dan MERS-CoV), SARS-CoV-2 memiliki kemampuan penyebaran penyakit dan infektivitas yang tinggi serta tingkat kematian yang rendah.<sup>22</sup>

### MANIFESTASI KLINIS

COVID-19 menunjukkan berbagai spektrum klinis dari pasien tanpa gejala hingga syok septik, kegagalan fungsi berbagai organ tubuh, dan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS); keadaan hipoksemia akut disertai edema paru non kardiogenik dan penurunan kepatuhan paru-paru yang dapat disebabkan trauma, pneumonia, sepsis dan aspirasi.<sup>23</sup> Gejala COVID-19 yang paling umum adalah demam (87,9%), batuk (67,7%) dan kelelahan (38,1%), juga diare (3,7%) dan muntah (50%) merupakan gejala yang jarang terjadi. Waktu berkembang menjadi sindrom gangguan pernapasan akut hanya 9 hari di antara kasus awal. Selain itu, kasus yang parah rentan terhadap berbagai komplikasi, termasuk sindrom gangguan pernapasan akut, cedera jantung akut dan infeksi sekunder.<sup>9</sup> Sudah ada beberapa bukti bahwa COVID-19 dapat menyebabkan kerusakan pada jaringan dan organ selain paru-paru.

Gejala klinis utama dari COVID-19 adalah pneumonia. Manifestasi klinis COVID-19 termasuk peningkatan suhu badan (demam), penurunan kadar limfosit dan peningkatan enzim *lactate dehydrogenase* (LDH), batuk dan nafas pendek. Pasien COVID-19

dengan sepsis dianggap yang paling kritis dari mereka semua. Kerusakan pada berbagai organ tubuh disebabkan oleh respons inang yang tidak teratur terhadap infeksi. Manifestasi disfungsi organ dapat meliputi dispnea (gangguan pernapasan) berat, berkurangnya produksi urin, takikardia, hipotensi, ekstremitas dingin, saturasi oksigen rendah, terbentuknya kreatin kulit dan perubahan status mental. Selain itu, timbul pula kondisi bibir atau wajah sianosis (kebiru-biruan) akibat penurunan saturasi oksigen, anoreksia, rongga hidung dipenuhi oleh cairan lendir, gangguan pada indera pengecap (ageusia), serta ketidakmampuan menghidu (anosmia).<sup>24</sup> Anosmia dan age usia telah menjadi salah satu gejala penting dalam diagnosis awal COVID-19, terutama dalam fase dini dari infeksi. Penelitian oleh Lee *et al* (2020), menunjukkan anosmia dan age usia banyak ditemukan pada pasien asimtomatik atau dengan gejala minimal, usia muda, dan berjenis kelamin perempuan.<sup>25</sup> Hal ini dapat terjadi akibat kerusakan epitelol faktori oleh virus.

Pada rumah sakit, sebuah penelitian yang melibatkan 138 pasien COVID-19 menyatakan bahwa *intra-hospital transmission of SARS-CoV-2* terjadi pada 41% pasien.<sup>24</sup> Selain itu, penelitian lain pada 425 pasien menemukan bahwa proporsi kasus pada petugas kesehatan secara bertahap meningkat seiring waktu.<sup>20</sup> Kasus-kasus ini kemungkinan mencerminkan paparan pada konsentrasi virus yang lebih tinggi dan kontak dalam jarak dekat meningkatkan potensi keparahan.

Orang-orang yang memiliki penyakit penyerta/penyakit kronis lebih rentan terhadap infeksi virus SARS-CoV-2. Proporsi tertinggi dari kasus parah terjadi pada orang dewasa dengan umur lebih dari 60 tahun dan pada mereka dengan kondisi dasar tertentu, seperti penyakit jantung pembuluh darah, stroke dan diabetes.<sup>24</sup> Manifestasi yang parah mungkin juga terkait dengan koinfeksi bakteri dan jamur. Lebih sedikit kasus COVID-19 telah dilaporkan pada anak-anak kurang dari 15 tahun. Dalam sebuah penelitian yang diterbitkan pada 29 Januari terhadap 425 pasien COVID-19 di Wuhan, disebutkan bahwa tidak ada kasus pada anak di bawah 15 tahun.<sup>26</sup> Namun, 28 pasien anak telah dilaporkan pada Januari 2020. Gambaran klinis pasien anak yang terinfeksi bervariasi, tetapi sebagian besar memiliki gejala ringan tanpa demam atau pneumonia dan memiliki ramalan perjalanan penyakit yang baik.<sup>27</sup> Studi lain menemukan bahwa meskipun seorang anak memiliki kekeruhan paru-paru berdasarkan hasil x-ray, pasien tidak menunjukkan gejala.<sup>22</sup> Singkatnya, anak-anak mungkin lebih kecil kemungkinannya terinfeksi atau, jika terinfeksi, manifestasi saat ini lebih ringan daripada orang dewasa.

Ketika menginfeksi inang baru, SARS-CoV-2 harus dapat menghambat sinyal imun *host*. Namun, belum diketahui secara pasti bagaimana SARS-CoV-2 berhasil menghindari respon imun dan menyebabkan

terjadinya penyakit. COVID-19 dan SARS memiliki fitur klinis yang serupa, SARS-CoV-2 mungkin memiliki mekanisme patogenesis yang sama dengan SARS-CoV. Respons sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi virus dengan memediasi peradangan dan aktivitas antivirus seluler sangat penting untuk replikasi dan diseminasi inhibitor. Namun, respons imun yang berlebihan bersama-sama dengan efeklitik virus pada sel inang akan menyebabkan patogenesis. Beberapa pasien berkembang dengan cepat dengan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan syok septik, yang akhirnya diikuti oleh kegagalan organ multipel dan sekitar 10% pasien telah meninggal. Perkembangan ARDS dan kerusakan paru-paru pada COVID-19 adalah indikasi lebih lanjut bahwa ACE2 mungkin menjadi rute masuk untuk SARS-CoV-2 karena ACE2 dikenal berada pada sel-sel bersilia dari epitel saluran napas dan alveolar tipe II (selparu yang mensintesis surfaktan) pada manusia. Hasil ini menjelaskan kemampuan transmisi SARS-CoV-2 yang lebih cepat pada manusia dibandingkan dengan SARS-CoV dan jumlah kasus COVID-19 yang dikonfirmasi lebih tinggi dibandingkan dengan infeksi SARS-CoV.<sup>2</sup>

Temuan menarik lainnya, seperti yang dijelaskan sebelumnya, adalah bahwa SARS-CoV-2 telah terbukti lebih cenderung menginfeksi laki-laki dewasa yang lebih tua dengan kasus yang jarang dilaporkan pada anak-anak. Kecenderungan yang sama diamati pada model primata SARS-CoV dimana virus ditemukan lebih mungkin menginfeksi *Cynomolgus macaque* berusia daripada orang dewasa muda. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi faktor virulensi dan gen inang SARS-CoV-2 yang memungkinkan virus untuk melintasi penghalang spesifik spesies dan penyakit kausal pada manusia.<sup>28</sup>

## MANIFESTASI KLINIS EKSTRA PULMONAL

COVID-19 merupakan penyakit yang terutama menyerang sistem pernapasan dan manifestasi pulmonal adalah manifestasi utama dari penyakit ini. Meskipun demikian, infeksi SARS-CoV2 tidaklah terbatas pada sistem pernapasan dan berbagai organ lain juga dapat ikut terlibat.<sup>29</sup> Keterlibatan sistemik yang terjadi pada COVID-19 ini diduga karena ACE2 yang menjadi reseptor masuknya virus ke dalam sel terdapat pada berbagai sel di berbagai organ, tidak hanya terbatas pada saluran pernapasan.<sup>30</sup> Keterlibatan berbagai organ tersebut menyebabkan manifestasi ekstra pulmonal seperti yang tertera pada tabel 1.

### Manifestasi pada Kulit

Berdasarkan penelitian kohort di Spanyol, dilaporkan beberapa pasien COVID-19 yang memiliki beberapa ujud kelainan kulit, terutama pada bagian jari kaki, telapak kaki, jari tangan dan atau tumit.<sup>39</sup> Sekitar 20 persen pasien rumah sakit di Italia mengalami kelainan kulit seperti

TABEL 1  
**Manifestasi Klinis Ekstrapulmonal pada COVID-19**

Penulis	Jumlah Pasien Keseluruhan	Median Usia (Range) dalam Tahun	Jumlah (%), Manifestasi Klinis
<b>Keterlibatan Kulit</b>			
Matar <i>et al</i> <sup>31</sup>	480	48 (15–98)	337 (70%), dengan ujud kelainan berupa: 80 (17%) vesicular; 169 (36%) makulopapula; 76 (14%) urtika; 12 (3%) purpura
<b>Keterlibatan Gastrointestinal dan Hepatobilier</b>			
Guan <i>et al</i> <sup>32</sup>	1099	47 (35–38)	55 (5,0%) mual atau muntah; 42 (3,8%) diare
Chen <i>et al</i> <sup>9</sup>	99	55 (21–82)	43 (43%) gangguan fungsi hati
<b>Keterlibatan Sistem Saraf</b>			
Wang <i>et al</i> <sup>24</sup>	138	56 (42–68)	13 Pusing (9%); 9 (7%) nyeri kepala
Mao <i>et al</i> <sup>33</sup>	214	52,7 (standar deviasi 15,5)	78 (36,4%), dengan kelainan berupa: 36 (16,8%) pusing; 28 (13,1%) nyeri kepala; 12 (5,6%) gangguan gustatori; 11 (5,1%) gangguan olfaktori
<b>Keterlibatan Ginjal</b>			
Guan <i>et al</i> <sup>32</sup>	752	47 (35–58)	12 (1,6%) kreatinin serum $\geq 133$ $\mu\text{mol/liter}$ (rujukan: 60–110 $\mu\text{mol/liter}$ )
Cheng <i>et al</i> <sup>34</sup>	701	63 (50–71)	36 (5%) <i>acute kidney injury</i>
<b>Keterlibatan Jantung</b>			
Wang <i>et al</i> <sup>24</sup>	138	56 (42–68)	10 (7,2%) <i>acute cardiac injury</i> ; 23 (16,7%) aritmia
Zhang <i>et al</i> <sup>35</sup>	221	55 (39–66,5)	22 (10,9%) aritmia
<b>Keterlibatan Hematologi dan Imunologi</b>			
Zhang <i>et al</i> <sup>36</sup>	140	57 (25–87)	104 (75,4%) limfositopeni; 73 (52,9%) eosinopeni
Cui <i>et al</i> <sup>37</sup>	81	60 (standar deviasi 14,1)	20 (25%) thrombosis vena dalam
<b>Keterlibatan Sistem Endokrin</b>			
Li <i>et al</i> <sup>38</sup>	658	47 (38–70)	42 (6.8%) ketosis

bercak kemerahan, bidur yang meluas dan ujud kelainan kulit yang mirip seperti cacar air.<sup>39</sup> Sementara di Thailand, ujud kelainan kulit yang ditemukan berupa bercak kemerahan dengan gejala umum demam disertai jumlah trombosit rendah sehingga pada diagnosis awal dianggap sebagai Demam Berdarah Dengue.<sup>40</sup> Berdasarkan penelitian di New York, manifestasi kulit yang ditemukan pada pasien COVID-19 yaitu bercak merah tanpa disertai rasa gatal serta bercak kemerahan

menyerupai campak yang tidak terasa gatal, didapatkan di badan dan tangan-kaki, namun tidak didapatkan di wajah.<sup>41</sup>

Berdasarkan berbagai laporan kasus yang didapatkan dari berbagai negara, gejala pasien COVID-19 yang mengalami ujud klinis kulit dapat dikelompokkan pada lima pola klinis utama berikut.

1. Benjolan berwarna kemerahan yang biasanya terjadi akibat terpapar suhu sangat dingin yang menyerang



- tangan dan kaki (19% dari kasus).
2. Lepuh kulit dengan diameter kurang dari 0,5 cm, yang bisa menyebar dan bertambah besar (9% kasus).
  3. Biduran (19% kasus).
  4. Bercak dan benjolan kulit yang diameternya berukuran kurang dari 0,5 cm (47% kasus). Beberapa dari mereka menunjukkan distribusi perifollicular.
  5. Bercak keunguan (6% kasus).

Adapun, kurangnya tes dan jumlah kasus COVID-19 yang bermanifestasi klinis kulit menyebabkan peneliti tidak dapat menentukan hubungan antara tipe lesi tersebut dengan kasus COVID-19. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kondisi kurangnya aliran darah tersebut merupakan komplikasi dari influenza, yang dikaitkan sebagai mekanisme imunologi.<sup>39</sup>

Pada pasien penyakit kulit seperti penyakit inflamasi dan autoimun (psoriasis, penyakit bulosa, morbus Hansen dan lain sebagainya membutuhkan terapi immunosupresan (KS sistemik, *steroid-sparing agents*, & agen biologis) dalam proses perawatannya. Namun, terapi ini diketahui meningkatkan risiko dan keparahan infeksi COVID-19. Direkomendasikan untuk menunda atau menghentikan agen immunosupresan pada psoriasis yang terinfeksi COVID 19.<sup>42</sup> Lebowh *et al.* (2020) menyatakan bahwa tidak semua agen biologis untuk psoriasis meningkatkan risiko infeksi. Obat yang menurunkan daya tahan tubuh / immunosupresan klasik lebih beresiko menyebabkan *cytokine storm* dibandingkan dengan obat yang bersifat meningkatkan daya tahan tubuh / immunomodulator / agen biologik.<sup>43</sup>

#### Manifestasi pada Gastrointestinal dan Hepatobilier

Manifestasi hepato-gastrointestinal seperti diare, mual, muntah, dan peningkatan enzim transaminase, juga sering terjadi pada pasien COVID-19 dengan atau tanpa manifestasi sistem respirasi.<sup>24,44</sup> Sekitar 3% pasien datang dengan keluhan gastrointestinal tanpa keluhan respirasi dan 47% memiliki baik manifestasi sistem respirasi dan sistem gastrointestinal.<sup>45</sup> Mual dan muntah terjadi pada 5% pasien sedangkan diare dapat ditemukan pada 4% kasus.<sup>46</sup> Adanya manifestasi gastrointestinal juga berhubungan dengan peningkatan durasi perawatan dan perburukan pasien.<sup>47</sup> Peningkatan enzim transaminase ditemukan pada 38,8–50,7% pasien.<sup>48,49</sup> Analisis 82 pasien meninggal di Wuhan China menunjukkan 78% pasien mengalami kerusakan hepar yang signifikan dengan peningkatan AST dan ALT berhubungan dengan durasi perkembangan penyakit dari diagnosis hingga kematian.<sup>50</sup>

Virus SARS-CoV-2 diketahui memiliki keterikatan erat dengan reseptor ACE-2. Reseptor ACE-2 ini banyak terdapat pada sel epitel di hepar dan sel glandular di epitel usus dan gaster sehingga dalam proses infeksi, virus ini dapat secara langsung merusak ahepar dan

mempengaruhi kerja dari sel epitel usus.<sup>51</sup> Kerusakan pada epitel usus ini menyebabkan malabsorpsi sehingga muncul manifestasi mual, muntah dan diare.<sup>52,53</sup> Mekanisme lain yang dapat terjadi adalah respon inflamasi sistemik yang terjadi pada pasien COVID-19. COVID-19 dapat berkembang menjadi kondisi *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) dimana badai sitokin dapat secara langsung menyebabkan kerusakan pada epitel usus.<sup>45,54</sup> Pada hepar, kerusakan langsung yang disebabkan oleh virus juga dapat diperparah dengan *Antibody Dependent Enhancement of Infection* (ADE) dimana interaksi antibodi spesifik virus dengan reseptor Fc (FcR) malah justru meningkatkan kemampuan virus memasuki granulosit, monosit, dan makrofag.<sup>55</sup>

#### Manifestasi pada Sistem Saraf

Salah satu manifestasi extra pulmonal yang paling sering dirasakan pasien COVID-19 adalah manifestasi klinis saraf. Pasien COVID-19 menunjukkan berbagai keterlibatan saraf seperti pusing, nyeri kepala, gangguan penciuman, gangguan pengecap, penurunan kesadaran, kejang, hingga stroke.<sup>9,24,33,56–59</sup> Gangguan pengecap ditemukan pada 43,93–88% pasien.<sup>60,61</sup> Gangguan indra penciuman ditemukan dalam berbagai derajat pada pasien COVID-19, dengan 20,4% merasakan hyposmia dan 33,9–79,6% merasakan anosmia.<sup>61,62</sup> Gangguan pengecap dan penciuman ini berhubungan satu sama lain dan lebih sering muncul pada fase awal penyakit sehingga bisa menjadi dasar kecurigaan dini keterlibatan sistem saraf.<sup>61</sup> Stroke iskemik terjadi pada 0,9–5,7% pasien COVID-19 sedangkan stroke hemoragik lebih jarang ditemukan pada 0,5% pasien.<sup>33,63,64</sup> Jenis stroke iskemik yang paling sering diderita pasien COVID-19 adalah stroke kriptogenik (65,6%) kemudian diikuti stroke emboli (34,4%).<sup>63</sup> Pasien dengan komorbiditas seperti hipertensi, diabetes, dan riwayat penyakit kardiovaskular lainnya memiliki risiko komplikasi COVID-19 cerebrovaskular lebih tinggi.<sup>64,65</sup>

Keterlibatan sistem saraf pada pasien COVID-19 tidak dapat dihindarkan dari karakteristik virus tersebut yang menggunakan sistem pernafasan sebagai port d' entry. Sesuai dengan tingginya prevalensi anosmia, SARS-CoV-2 diduga dapat secara langsung menyerang bulbus olfaktorius dalam proses menginfeksi tubuh.<sup>66</sup> Virus ini juga telah terbukti dapat mengganggu keseimbangan sistem koagulasi sehingga meningkatkan risiko kejadian tromboemboli pada kejadian stroke iskemik dalam konteks sistem saraf.<sup>67,68</sup> Gangguan saraf pada pasien COVID-19 juga dapat dimediasi oleh keadaan inflamasi sistemik yang timbul pada COVID-19. Peningkatan sitokin dapat menginduksi sel-sel mikroglia di sistem saraf pusat untuk mengeluarkan sitokin proinflamasi yang mengganggu kerja dan ketahanan sistem saraf.<sup>69</sup>

### Manifestasi pada Ginjal

COVID-19 juga dilaporkan dapat menyebabkan manifestasi klinis pada renal seperti *Acute Kidney Injury* (AKI), proteinuria, hematuria, albuminuria, gangguan keseimbangan elektrolit, dan gangguan keseimbangan asam basa.<sup>34,70-72</sup> AKI terjadi pada sekitar 23-25% pasien dan komplikasi ini meningkat tajam pada pasien kritis hingga mencapai 36,6-78%.<sup>56,70,73,74</sup> Pasien dengan AKI menunjukkan kerusakan organ multiple yang lebih tinggi dan meningkatkan mortalitas pasien.<sup>75</sup> Adanya proteinuria dan hematuria juga berhubungan dengan peningkatan *hazard ratio* kematian dalam perawatan pasien Covid-19.<sup>34</sup> Manifestasi renal diperparah dengan adanya penyakit komorbid seperti riwayat penyakit ginjal sebelumnya, pasien transplantasi ginjal, penyakit kardiovaskular, dan diabetes.<sup>76,77</sup> Sekitar 14,3% pasien COVID-19 harus menerima *Renal Replacement Therapy* (RRT) karena komplikasi renal terkait COVID-19.<sup>74</sup>

Komplikasi renal pada pasien COVID-19 dapat disebabkan oleh berbagai faktor. Kerusakan renal dapat disebabkan oleh efek langsung dari patogenesis virus SARS-CoV-2 itu sendiri.<sup>78</sup> Selain itu, inflamasi sistemik yang terjadi pada pasien COVID-19 dapat menyebabkan badai sitokin yang kemudian mengganggu fisiologi ginjal dan keseimbangan kerja system RAAS ginjal.<sup>79,80</sup> Mekanisme lain yang mungkin dapat berperan pada manifestasi renal pasien COVID-19 adalah efek tidak langsung dari manajemen proteksi paru-paru. Pada pasien COVID-19, klinisi sering membatasi jumlah cairan yang diberikan pada pasien COVID-19 untuk mencegah komplikasi pernafasan, namun secara tidak langsung metode ini dapat menurunkan laju filtrasi glomerulus dan menyebabkan AKI.<sup>56</sup>

### Manifestasi pada Jantung

Terdapatnya kondisi komorbiditas penyakit kardiovaskular pada pasien COVID-19 dikaitkan dengan risiko penyakit yang lebih berat.<sup>2,81</sup> Selain itu, data dari berbagai studi juga menunjukkan bahwa COVID-19 dapat menyebabkan komplikasi kardiovaskular seperti aritmia dan *acute cardiac injury*.<sup>24,35</sup> Aritmia yang dikaitkan dengan COVID-19 meliputi fibrilasi atrium, *heart block*, dan aritmia ventrikel; kondisi tersebut terjadi pada 16,7% pasien yang dirawat di rumah sakit dan pada 44% pasien yang mendapatkan perawatan ruang intensif di China.<sup>24</sup> Selain itu, kelompok pasien dengan *acute cardiac injury* mengalami angka mortalitas yang lebih tinggi. Derajat peningkatan kadar troponin pada pasien menunjukkan keterkaitan dengan keparahan penyakit dan prognosis yang lebih buruk.<sup>82</sup>

Patofisiologi yang terlibat pada manifestasi kardiovaskular diduga merupakan kombinasi dari berbagai aspek. SARS-Cov-2 ditemukan di jaringan *myocardium* pada beberapa otopsi; adapun, hasil pemeriksaan patologis pada pasien lain juga menunjukkan *infiltrate* sel-sel radang tanpa adanya

SARS-CoV-2 di jaringan *myocardium*.<sup>29</sup> Mekanisme pertama yang diduga terlibat adalah kerusakan langsung pada jaringan jantung oleh virus. Hal ini diperantarai oleh ACE2 yang diekspresikan dalam konsentrasi tinggi pada jaringan jantung.<sup>83</sup> Mekanisme lain yang terlibat adalah kondisi inflamasi yang menyebabkan terjadinya hiperpermeabilitas dan spasme yang kemudian menimbulkan kerusakan mikrovaskular. Selain itu, inflamasi sistemik yang terjadi pada COVID-19 juga dapat berperan dalam kerusakan jaringan *myocardium*.<sup>83,84</sup>

### Manifestasi Hematologi dan Imunologi

Infeksi SARS-CoV-2 merupakan infeksi sistemik yang secara signifikan mempengaruhi hematopoiesis dan respons imun pasien.<sup>85,86</sup> Limfopenia terjadi pada 75% pasien yang seringkali disertai dengan eosinopenia.<sup>36</sup> Peningkatan produksi secara drastis dari sitokin proinflamasi seperti *interleukin-6* (IL-6) diduga berperan dalam mekanisme terjadinya limfopenia pada COVID-19.<sup>87</sup> Kondisi tersebut merupakan tanda dari terganggunya imunitas seluler yang memiliki keterkaitan dengan derajat keparahan penyakit dan prognosis pasien.<sup>2,86,88</sup> Selain itu, hipereaktivitas sistem imun dan peningkatan sitokin proinflamasi dapat menimbulkan "badai sitokin" yang bersama dengan hipoksemia dapat menyebabkan terjadinya gangguan perfusi dan kegagalan organ.<sup>30</sup>

Gangguan thrombosis juga dilaporkan terjadi pada COVID-19. Thrombosis vena dalam dilaporkan terjadi pada 25% pasien.<sup>37</sup> Beberapa studi juga melaporkan kejadian thromboemboli pada 17% pasien meskipun pasien-pasien tersebut telah mendapatkan profilaksis antikoagulan.<sup>89,90</sup> Disfungsi endotel dan disregulasi sistem imun diduga terlibat dalam mekanisme timbulnya thrombosis.<sup>85</sup> Sel endotel mengekspresikan ACE2 pada permukaan sel, sehingga menyebabkan terjadinya infeksi dan inflamasi pada sel-sel tersebut. Selanjutnya, kerusakan dan aktivasi sel endotel bersama dengan kondisi inflamasi akan membentuk suatu kondisi prothrombosis.<sup>29</sup>

### Manifestasi Sistem Endokrin

Pasien dengan kondisi komorbid diabetes mellitus memiliki risiko untuk mengalami SARS-CoV-2 yang lebih parah. Sebuah studi yang dilakukan oleh *Chinese Centre for Disease Control and Prevention* melaporkan peningkatan mortalitas pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas berupa diabetes mellitus. Diantara 44.672 kasus yang terkonfirmasi positif COVID-19, angka mortalitas secara keseluruhan adalah 2,3% (1.023 pasien); pada pasien dengan komorbiditas diabetes, angka mortalitas mencapai 7,3%.<sup>91</sup> Adapun, pasien COVID-19 yang tidak memiliki riwayat diabetes mellitus juga menunjukkan abnormalitas metabolisme glukosa, seperti hiperglikemia dan ketosis. Pada studi yang

dilakukan oleh Li *et al*, 6,8% pasien mengalami ketosis; 64% diantaranya tidak memiliki riwayat diabetes mellitus dan memiliki kadar hemoglobin A1c (HbA1c) dalam batas normal yaitu dengan rata-rata sebesar 5,6%.<sup>38</sup>

Peningkatan sitokin proinflamasi dapat menyebabkan apoptosis dan gangguan fungsi sel pada pulau  $\beta$  pankreas.<sup>29</sup> Penelitian terdahulu juga melaporkan adanya ekspresi ACE2 pada jaringan pankreas, baik sel-sel eksokrin maupun sel-sel endokrin pada islet. Selain itu, 10,8% pasien dengan COVID-19 dilaporkan mengalami *pancreatic injury*.<sup>92</sup> Temuan tersebut menyiratkan adanya kemungkinan SARS-CoV-2 untuk menginfeksi sel-sel pulau  $\beta$  pankreas.

### SIMPULAN

COVID-19 adalah penyakit menular yang disebabkan oleh novel coronavirus, SARS-CoV-2. Virus ini sangat menular dan dapat ditularkan melalui droplet dan kontak dekat. Mekanisme spesifik virus masih belum diketahui dan belum terdapat obat antivirus spesifik yang dikembangkan. Saat ini, penting untuk mengendalikan sumber infeksi, memotong jalur penyebaran penyakit dengan mengenali gejala awal dan melakukan isolasi terhadap penderita dan pengobatan dini. Gejala awal COVID-19 yang dapat diamati untuk mengenali penderita antara lain: demam, batuk dan kelelahan, gangguan penghidu (anosmia), dan gangguan pengecap (ageusia) namun terdapat banyak gejala lain yang dicatat melibatkan sistem organ selain pernapasan, seperti kulit dan beberapa pasien positif tidak merasakan gejala apapun, sehingga dikatakan bahwa virus ini merupakan penyamar ulung yang memiliki seribu wajah (dasamuka). Hal terpenting untuk dilakukan saat ini adalah dengan mengontrol penyebaran epidemi dan mengurangi kematian sesegera mungkin. Oleh karena itu, ada kebutuhan mendesak untuk mengembangkan vaksin COVID-19 yang aman dan stabil. Direktur Jenderal WHO menyatakan bahwa diharapkan vaksin untuk SARS-CoV-2 tersedia pada tahun 2021.

### REFERENSI

- Jin YH, Cai L, Cheng ZS, *et al*. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Med J Chinese People's Lib Army*. 2020;45(1):1-20. doi:10.11855/j.issn.0577-7402.2020.01.01
- Huang C, Wang Y, Li X, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Coleman JJ, Manavi K, Marson EJ, Botkai AH, Sapay E. COVID-19: to be or not to be; that is the diagnostic question. *Postgrad Med J*. 2020;96(1137):392-398. doi:10.1136/postgradmedj-2020-137979
- Ni W, Yang X, Yang D, *et al*. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):1-10. doi:10.1186/s13054-020-03120-0
- Cao C, Chen M, He L, Xie J, Chen X. Clinical features and outcomes of COVID-19 patients with gastrointestinal symptoms. *Crit Care*. 2020;24(1):1-3. doi:10.1186/s13054-020-03034-x
- Tsivgoulis G, Palaiodimou L, Katsanos AH, *et al*. Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1-14. doi:10.1177/1756286420932036
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, *et al*. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science (80- )*. 2020;367(6483):1260-1263. doi:10.1126/science.aax0902
- Li C, Zhao C, Bao J, Tang B, Wang Y, Gu B. Laboratory diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Clin Chim Acta*. 2020;510(June):35-46. doi:10.1016/j.cca.2020.06.045
- 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(10223):507-513. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Homologous recombination within the spike glycoprotein of the newly identified coronavirus may boost cross-species transmission from snake to human. *J Med Virol*. 2020;92(4):433-440. doi:10.1002/jmv.25682
- Zhang C, Zheng W, Huang X, Bell EW, Zhou X, Zhang Y. Protein Structure and Sequence Reanalysis of 2019-nCoV Genome Refutes Snakes as Its Intermediate Host and the Unique Similarity between Its Spike Protein Insertions and HIV-1. *J Proteome Res*. 2020;19(4):1351-1360. doi:10.1021/acs.jproteome.0c00129
- Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, *et al*. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7
- 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. doi:10.1007/s11427-020-1637-5
- Li Q, Guan X, Wu P, *et al*. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316
- Yu W Bin, Tang G Da, Zhang L, Corlett RT. Decoding the evolution and transmissions of the novel pneumonia coronavirus (SARS-CoV-2 / HCoV-19) using whole genomic data. *Zool Res*. 2020;41(3):247-257. doi:10.24272/j.issn.2095-8137.2020.022
- Chan JFW, Yuan S, Kok KH, *et al*. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-523. doi:10.1016/S0140-6736(20)30154-9
- Wang J, Zhao S, Liu M, *et al*. ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, immunity and energy metabolism. *medRxiv*. 2020:2020.02.05.20020545. doi:10.1101/2020.02.05.20020545
- Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2 Fei. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1831-1833.e3.
- Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020;92(6):589-594. doi:10.1002/jmv.25725
- Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(6):105948. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105948



21. Bai Y, Yao L, Wei T, *et al.* Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(14):1406–1407. doi:10.1001/jama.2020.2565
22. Wang D, Hu B, Hu C, *et al.* The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J of Travel Med.* 2020;27(2):1–4. doi:10.1001/jama.2020.1585
23. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, *et al.* Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5(1):18. doi:10.1038/s41572-019-0069-0
24. Wang D, Hu B, Hu C, *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
25. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. *J Korean Med Sci.* 2020;35(18):1–6. doi:10.3346/JKMS.2020.35.E174
26. Li Q, Guan X, Wu P, *et al.* Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020;382(14):1370–1371. doi:10.1056/nejmoa2001316
27. Shen KL, Yang YH. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr.* 2020;16(3):219–221. doi:10.1007/s12519-020-00344-6
28. Smits SL, De Lang A, Van Den Brand JMA, *et al.* Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. *PLoS Pathog.* 2010;6(2). doi:10.1371/journal.ppat.1000756
29. Gupta A, Madhavan M V., Sehgal K, *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(7):1017–1032. doi:10.1038/s41591-020-0968-3
30. Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard AR, Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. *Clin Imaging.* 2020;66(July):35–41. doi:10.1016/j.clinimag.2020.05.013
31. Matar S, Oulès B, Sohier P, *et al.* Cutaneous manifestations in SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a French experience and a systematic review of the literature. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2020;2–5. doi:10.1111/jdv.16775
32. Guan W, Ni Z, Hu YHYH, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
33. Mao L, Jin H, Wang M, *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683–690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
34. Cheng Y, Luo R, Wang K, *et al.* Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829–838. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005
35. Zhang G, Hu C, Luo L, *et al.* Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol.* 2020;127(April):104364. doi:10.1016/j.jcv.2020.104364
36. Zhang Jjin, Dong X, Cao Y yuan, *et al.* Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020;75(7):1730–1741. doi:10.1111/all.14238
37. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1421–1424. doi:10.1111/jth.14830
38. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes, Obes Metab.* 2020;(April):1–7. doi:10.1111/dom.14057
39. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, *et al.* Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):71–77. doi:10.1111/bjd.19163
40. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):e177. doi:10.1016/j.jaad.2020.03.036
41. Hunt M, Koziatek C. A Case of COVID-19 Pneumonia in a Young Male with Full Body Rash as a Presenting Symptom. *Clin Pract Cases Emerg Med.* 2020;4(2):2019–2021. doi:10.5811/cpcem.2020.3.47349
42. Shanshal M. Is the Coronavirus (COVID-19) Pandemic an Indication to Temporarily Modify Dermatological Management Plans? *J Drugs Dermatology.* 2020;19(4):J000420.
43. Lebwohl M, Rivera-Oyola R, Murrell DF. Should biologics for psoriasis be interrupted in the era of COVID-19? *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1217–1218. doi:10.1016/j.jaad.2020.03.031
44. Guan W, Ni Z, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
45. Pan L, Mu M, Yang P, *et al.* Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):766–773. doi:10.14309/ajg.0000000000000620
46. Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now? *Arab J Gastroenterol.* 2020;21(1):3–8. doi:10.1016/j.ajg.2020.03.002
47. Wei X-S, Wang X, Niu Y-R, *et al.* Clinical Characteristics of SARS-CoV-2 Infected Pneumonia with Diarrhea. *SSRN Electron J.* 2020. doi:10.2139/ssrn.3546120
48. Fan Z, Chen L, Li J, *et al.* Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(7):1561–1566. doi:10.1016/j.cgh.2020.04.002
49. Li L, Li S, Xu M, *et al.* Risk factors related to hepatic injury in patients with corona virus disease 2019. 2020. doi:10.1101/2020.02.28.20028514
50. Feng J, Jia Y, Ph D, *et al.* Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. 2020.
51. Jothimani D, Venugopal R, Abedin MF, Kaliamoorthy I, Rela M. COVID-19 and Liver. *J Hepatol.* June 2020. doi:10.1016/j.jhep.2020.06.006
52. Zhang H, Kang Z, Gong H, *et al.* The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. 2020. doi:10.1101/2020.01.30.927806
53. Liang W, Feng Z, Rao S, *et al.* Diarrhoea may be underestimated: A missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut.* 2020;69(6):1141–1143. doi:10.1136/gutjnl-2020-320832
54. Cha MH, Regueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2020;26(19):2323–2332. doi:10.3748/wjg.v26.i19.2323
55. Tian D, Ye Q. Hepatic complications of COVID-19 and its treatment. *J Med Virol.* 2020. doi:10.1002/jmv.26036
56. Argenzian MG, Bruc SL, Slate CL, *et al.* Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: Retrospective case series. *BMJ.* 2020;369(March). doi:10.1136/bmj.m1996
57. Izquierdo-Dominguez A, Rojas-Lechuga M, Mullol J, Alobid I. Olfactory dysfunction in the COVID-19 outbreak. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(5). doi:10.18176/jiaci.0567
58. Costa KVT d., Carnaúba ATL, Rocha KW, Andrade KCL de, Ferreira SMS, Menezes P de L. Olfactory and taste disorders in COVID-19: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2020;(January). doi:10.1016/j.bjorl.2020.05.008
59. Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, *et al.* Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J Neurol.*

- 2020;267(8):2185–2192. doi:10.1007/s00415-020-09885-2
60. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2020;163(1):3–11. doi:10.1177/0194599820926473
  61. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2020;277(8):2251–2261. doi:10.1007/s00405-020-05965-1
  62. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):889–890. doi:10.1093/cid/ciaa330
  63. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System. *Stroke*. 2020;(July):2002–2011. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030335
  64. Li Y, Li M, Wang M, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. July 2020:svn-2020-000431. doi:10.1136/svn-2020-000431
  65. Avula A, Nalleballe K, Narula N, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun*. 2020;87:115–119. doi:10.1016/j.bbi.2020.04.077
  66. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;4422(20):2–3. doi:10.1016/S1474-4422(20)30221-0
  67. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update. *Acta Neurol Scand*. 2020;142(1):14–22. doi:10.1111/ane.13266
  68. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1559–1561. doi:10.1111/jth/14849
  69. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. COVID-19 and Nervous System. *Brain Behav Immun*. 2020;(January). doi:10.1016/j.bbi.2020.03.031
  70. Yu Y, Xu D, Fu S, et al. Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Crit Care*. 2020;24(1):219. doi:10.1186/s13054-020-02939-x
  71. Ahmed I, Azhar A, Eltaweel N, Tan BK. First COVID-19 maternal mortality in the UK associated with thrombotic complications. *Br J Haematol*. 2020;190(1). doi:10.1111/bjh.16849
  72. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Clin Biochem*. 2020;57(3):262–265. doi:10.1177/0004563220922255
  73. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. 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*. 2020;8(5):475–481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
  74. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98:209–218. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
  75. Cui X, Yu X, Wu X, et al. Acute Kidney Injury in Patients with the Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Study. *Kidney Blood Press Res*. 2020;100029(2):1–11. doi:10.1159/000509517
  76. Xiong F, Tang H, Liu L, et al. Clinical Characteristics of and Medical Interventions for COVID-19 in Hemodialysis Patients in Wuhan, China. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(7):1387–1397. doi:10.1681/ASN.2020030354
  77. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int*. 2020;97:1083–1086. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
  78. Martinez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020;318(6):F1454–F1462. doi:10.1152/ajprenal.00160.2020
  79. Diao B, Wang C, Wang R, et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. 2020;2. doi:10.1101/2020.03.04.20031120
  80. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2020;0(0):1–9. doi:10.1080/07853890.2020.1790643
  81. Guan W, Liang W, Zhao Y, et al. Comorbidity and Its Impact on 1590 Patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *The European Respiratory Journal [Revista En Internet] 2020 [Acceso 11 de Mayo de 2020]; 1-56.*; 2020. doi:10.1183/13993003.00547-2020 LK - [http://ucelinks.cdlib.org:8888/sfx\\_local?sid=EMBASE&sid=EMBASE&issn=13993003&id=doi:10.1183%2F13993003.00547-2020&atitle=Comorbidity+and+its+impact+on+1590+patients+with+Covid-19+in+China%3A+A+Nationwide+Analysis&title=Eur.+Respir.+J.&title=The+European+respiratory+journal&volume=&issue=&spage=&epage=&aulast=Guan&aufirst=Wei-Jie&aunit=W.-J.&afull=Guan+W.-J.&coden=&isbn=&pages=-&date=2020&aunit1=W&aunitm=J](http://ucelinks.cdlib.org:8888/sfx_local?sid=EMBASE&sid=EMBASE&issn=13993003&id=doi:10.1183%2F13993003.00547-2020&atitle=Comorbidity+and+its+impact+on+1590+patients+with+Covid-19+in+China%3A+A+Nationwide+Analysis&title=Eur.+Respir.+J.&title=The+European+respiratory+journal&volume=&issue=&spage=&epage=&aulast=Guan&aufirst=Wei-Jie&aunit=W.-J.&afull=Guan+W.-J.&coden=&isbn=&pages=-&date=2020&aunit1=W&aunitm=J)
  82. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;1–8. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
  83. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259–260. doi:10.1038/s41569-020-0360-5
  84. Kim I-C, Kim HA, Park JS, Nam C-W. Updates of Cardiovascular Manifestations in COVID-19: Korean Experience to Broaden Worldwide Perspectives. *Korean Circ J*. 2020;50(7):543. doi:10.4070/kcj.2020.0205
  85. Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clin Exp Med*. 2020;(0123456789). doi:10.1007/s10238-020-00648-x
  86. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834–847. doi:10.1002/ajh.25829
  87. Sonja A. Rasmussen, MD, MS JCS. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-. *Ann Oncol*. 2020;(January):19–21. doi:10.1007/s00134-020-05991-x.Bizzarro
  88. Zhang X, Tan Y, Ling Y, et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature*. 2020;(March). doi:10.1038/s41586-020-2355-0
  89. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089–1098. doi:10.1007/s00134-020-06062-x
  90. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1743–1746. doi:10.1111/jth.14869
  91. Z W, JM M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China. *Jama*. 2020;2019:10.1001/jama.2020.2648. doi:10.1001/jama.2020.2648
  92. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(9):2128–2130.e2. doi:10.1016/j.cgh.2020.04.040