

Manifestasi Klinis dan Perjalanan Penyakit pada Pasien Covid-19

Celine Grace¹

¹ Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

SARS-CoV-2 atau nCov-19 ini termasuk dalam kategori betaCoVs analisis genomik menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 mungkin berevolusi yang ditemukan pada kelelawar. Mutasi dalam strain asli bisa langsung dipicu virulensi terhadap manusia. Menurut World Health Organization (WHO), penyakit virus tersebut terus muncul dan merupakan masalah serius bagi kesehatan masyarakat. Dalam dua puluh tahun terakhir, beberapa epidemi virus seperti sindrom pernapasan akut parah coronavirus (SARS-CoV) di 2002 untuk 2003. Ditemukan 98% pasien dalam studi mereka mengalami demam, yang 78% memiliki suhu lebih tinggi dari 38 ° c. Mereka melaporkan bahwa 76% pasien telah batuk, 44% dari pasien mengalami kelelahan dan nyeri otot, dan 55% dari pasien mengalami dyspnea dengan kasus usia tua dan pemilik penyakit komorbid serta ARDS akan memiliki prognosis lebih buruk ketika terinfeksi virus ini. Dengan belum adanya pengobatan yang efektif, cara terbaik untuk menangani epidemi SARS-CoV-2 adalah mengendalikan sumber infeksi. Strategi meliputi diagnosa awal, isolasi, dan perawatan suportif. Obat immunosupresif memiliki efek pada imunitas humoral, kekebalan sel-dimediasi dan fungsi neutrofil, meningkatkan risiko infeksi berat yang disebabkan oleh agen virus. Pasien yang menerima terapi immunosupresif beresiko untuk memiliki manifestasi yang lebih berat terhadap infeksi virus tersebut. Beberapa penelitian juga menyertakan klorokuin sebagai tatalaksana dari Cov-19.

Kata kunci: gejala klinis, NCov-19, perjalanan penyakit

Clinical manifestation and Course of Covid-19

Abstract

SARS-CoV-2 or nCov-19 is included in the category betaCoVs the genomic analysis suggests that SARS-CoV-2 may evolve that are found on bats. Because mutations in the original strains can be directly triggered virulence towards humans. According to the World Health Organization (WHO), the viral disease continues to emerge and is a serious problem for public health. In the last twenty years, several viral epidemics such as severe coronavirus acute respiratory syndrome (SARS-CoV) at 2002 to 2003. It was found that 98% of patients in their study had a fever, which 78% had temperatures higher than 38 ° c. They reported that 76% of patients had coughed, 44% of patients experienced fatigue and muscular pain, and 55% of patients experienced dyspnea with old age cases and the owners of Compenion and ARDS would have worse prognosis when infected with this virus. With the absence of effective treatment, the best way to handle the epidemic of SARS-CoV-2 is to control the source of infection. Strategies include early diagnosis, isolation, and supportive care. Immunosuppressive drugs have an effect on humoral immunity, cell-mediated immunity and neutrophil function, increasing the risk of severe infections caused by viral agents. Patients receiving immunosuppressive therapy are at risk to have a more severe manifestation of the viral infection. Some studies also included chloroquine as a treatment of Cov-19.

Keywords: clinical manifestation, N-Cov19, course

Korespondensi: Celine Grace Sita, Alamat Perumahan Tanjung Raya Permai blok K no 12 Waykandis, Bandar Lampung, HP: 082176769751, email: celinegracesita98@gmail.com

Pendahuluan

Sejak Desember 2019, didapatkan sejumlah kasus pneumonia yang tidak dapat dijelaskan telah dilaporkan di Wuhan, Cina. Pada Januari 12, 2020, *World Health Organization* mengumumkan penyebab dar pneumonia tersebut sementara bernama virus baru yaitu novel coronavirus (2019-nCoV). Epidemi COVID-19 tersebar di seluruh dunia, terutama di Cina.¹

CoVs adalah virus RNA yang terlihat seperti mahkota di bawah mikroskop elektron (coronam adalah istilah Latin untuk mahkota) karena adanya glikoprotein Spike pada amplop virus tersebut. Berasal dari subfamili

Orthocoronavirinae dari famili Coronaviridae (Ordo Nidovirales) yang dapat diklasifikasi menjadi empat golongan CoVs yaitu: Alphacoronavirus (alphaCoV), Betacoronavirus (betaCoV), Deltacoronavirus (deltaCoV), dan Gammacoronavirus (gammaCoV). Selanjutnya, genus betaCoV terbagi menjadi lima sub-genera atau garis keturunan yang salah satunya adalah nCov-2019.² Hasil penelitian menunjukkan bahwa mungkin kelelawar dan tikus adalah sumber dari alphaCoVs dan betaCoVs. Sebaliknya, spesies burung tampaknya mewakili sumber gen deltaCoVs dan gammaCoVs. Anggota keluarga besar virus ini dapat menyebabkan penyakit

pernapasan, enterik, hati, dan neurologis pada spesies hewan yang berbeda, termasuk unta, ternak, kucing, dan kelelawar. Secara umum, perkiraan menunjukkan bahwa 2% dari populasi adalah pembawa virus CoV dan bahwa virus ini bertanggung jawab atas sekitar 5% sampai 10% dari infeksi pernapasan akut.³

CoVs dengan glogon alpha dan beta dapat menyebabkan pilek dan infeksi pernafasan lainnya pada individu terutama yang memiliki sistem imun rendah manifestasi ketika terkena virus ini cenderung lebih berat. Dan pada orang tua, infeksi saluran pernapasan bawah dapat terjadi. Virus ini dapat menyebabkan epidemi dengan keparahan klinis variabel yang menampilkan manifestasi pernapasan dan ekstra-pernapasan. Mengenai SARS-CoV, MERS-CoV, angka kematian hingga 10% dan 35%, masing-masing.

SARS-CoV-2 atau nCov-19 ini termasuk dalam kategori betaCoVs. Ini memiliki bentuk bulat atau elips dan sering pleomorfic, dan diameter sekitar 60-140 Nm. Seperti CoVs lainnya, hal ini sensitif terhadap sinar ultraviolet dan panas. Selanjutnya, virus ini dapat secara efektif dimatikan oleh pelarut lipid termasuk eter (75%), etanol, mengandung klorinfektan, asam peroksiasetat dan kloroform kecuali Chlorhexidine.

Dalam istilah genetik, Chan et al. telah membuktikan bahwa genom HCoV baru, diisolasi dari gugus-pasien dengan pneumonia atipikal setelah mengunjungi Wuhan, memiliki 89% identitas nukleotida dengan Bat SARS-seperti-CoVZXC21 dan 82% dengan yang human SARS-CoV.⁴ Untuk alasan ini, virus baru disebut SARS-CoV-2 dengan genom RNA tunggal yang mengandung nukleotida 29891, encoding untuk 9860 asam amino. Meskipun asal-usulnya tidak sepenuhnya dipahami, analisis genomik ini menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 mungkin berevolusi yang ditemukan pada kelelawar. Karena mutasi dalam strain asli bisa langsung dipicu virulensi terhadap manusia.

Menurut World Health Organization (WHO), penyakit virus tersebut terus muncul dan merupakan masalah serius bagi kesehatan masyarakat. Dalam dua puluh tahun terakhir, beberapa epidemi virus seperti sindrom pernapasan akut parah coronavirus (SARS-

CoV) di 2002 untuk 2003, dan influenza H1N1 di 2009, telah tercatat sebagai virus yang menjangkit beberapa negara. Kasus pertama diklasifikasikan sebagai "pneumonia dengan etiologi yang tidak diketahuia" dan sekarang etiologi penyakit ini sekarang dikaitkan dengan virus baru milik keluarga coronavirus (CoV).⁴

Zhao et al. menemukan bahwa enzim konversi angiotensin 2 (ACE2) adalah reseptor untuk SARS-CoV-2. Dalam paru normal manusia, ACE2 diekspresikan pada alveolar tipe I dan II.⁵ Di antara mereka, 83% dari sel alveolar tipe II memiliki ekspresi ACE2. Pria memiliki tingkat ACE2 yang lebih tinggi dalam sel alveolar mereka daripada wanita. Asia memiliki tingkat yang lebih tinggi dari ekspresi ACE2 dalam sel alveolar mereka dibanding dengan ras kulit putih dan Afrika Amerika. Pengikatan SARS-CoV-2 pada ACE2 menyebabkan peningkatan ekspresi ACE2, yang dapat menyebabkan kerusakan pada sel alveolar. Kerusakan sel alveolar dapat memicu serangkaian reaksi sistemik dan bahkan kematian.⁵

Ditemukan bahwa 98% pasien dalam studi mereka mengalami demam, yang 78% memiliki suhu lebih tinggi dari 38 ° c. Mereka melaporkan bahwa 76% pasien telah batuk, 44% dari pasien mengalami kelelahan dan nyeri otot, dan 55% dari pasien mengalami dyspnea. Sejumlah kecil pasien juga mengembangkan ekspektorasi (28%), sakit kepala (8%), hemoptisis (5%), dan diare (3%). Tes laboratorium menemukan bahwa 25% dari pasien yang terinfeksi mengalami leukopenia dan 63% memiliki limfositopenia. Tingkat Aspartat aminotransferase meningkat di 37% pasien, 12% dari pasien mengalami hipersensitif troponin I. Kelainan pada gambar CT-scan yang ditemukan di 100% pasien memperlihatkan adanya gambaran grinding glass dan konsolidasi pada daerah paru yang terinfeksi ditemukan di 98% dari pasien yang terinfeksi pada paru bilateral.⁶

Pada tanggal 23 Februari 2020, masih belum ada vaksin COVID-19 yang berhasil dikembangkan. Saat ini, pengobatan pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 terutama pengobatan simptomatik, ditemukan bahwa komplikasi yang paling umum pada pasien dengan infeksi 2019-nCoV adalah sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), diikuti

oleh anemiadan infeksi sekunder. Oleh karena itu, antibiotik empiris, terapi antivirus (oseltamivir), dan kortikosteroid sistemik sering digunakan untuk perawatan. Pasien dengan hipoxemia yang dapat diatasi diberi ventilasi invasif.⁶

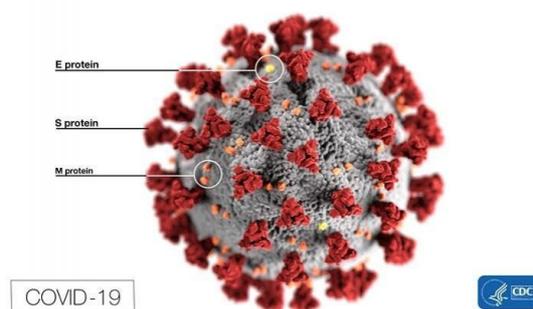
Holshue et al. menggunakan remdesivir dalam pengobatan pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 dan mencapai hasil yang baik.⁷ Lu menyimpulkan bahwa, di samping antibiotik dan antivirus, neuraminidase inhibitor, inhibitor sintesis RNA, dan obat tradisional juga dapat digunakan dalam pengobatan COVID-19. Namun demikian, khasiat obat ini masih perlu diverifikasi oleh uji klinis.⁸

Dengan belum adanya pengobatan yang efektif, cara terbaik untuk menangani epidemi SARS-CoV-2 adalah mengendalikan sumber infeksi. Strategi meliputi diagnosa awal, pelaporan, isolasi, dan perawatan suportif; informasi epidemi yang tepat waktu; dan pemeliharaan tatanan sosial. Untuk individu, tindakan perlindungan, termasuk meningkatkan kebersihan pribadi, mengenakan masker medis, istirahat yang memadai, dan menjaga ventilasi ruangan dengan baik, dapat secara efektif mencegah infeksi SARS-CoV-2.⁹

Obat immunosupresif memiliki efek pada imunitas humoral, kekebalan sel-dimediasi dan fungsi neutrofil, meningkatkan risiko infeksi berat yang disebabkan oleh agen virus, seperti adenovirus, rhinovirus, norovirus, influenza, virus pernapasan syncytial. Pasien yang menerima terapi immunosupresif beresiko untuk memiliki manifestasi yang lebih berat terhadap infeksi virus tersebut.¹⁰⁻¹¹

Beberapa penelitian juga menyertakan klorokuin sebagai tatalaksana dari Cov-19. klorokuin biasanya digunakan untuk mencegah dan mengobati malaria dan berkhasiat sebagai agen anti-inflamasi untuk pengobatan rheumatoid arthritis dan lupus eritematosus. Studi mengungkapkan bahwa obat ini juga memiliki potensi aktivitas antivirus spektrum luas dengan meningkatkan pH endosomal diperlukan untuk virus/sel fusi, serta mengganggu dengan glikosilasi reseptor seluler SARS-CoV.¹² Kegiatan anti-virus dan anti-inflamasi klorokuin dapat memperhitungkan efektivitas ampuh dalam mengobati pasien dengan COVID-19 pneumonia.¹²

Isi



Gambar 1. Ultrastructural morphology of Coronavirus

Telah didapatkan pembagian fase klinis pada perjalanan penyakit ini, untuk memfasilitasi aplikasi terapeutik dan mengevaluasi respon dari pengobatan. Didapatkan sistem klasifikasi yang terdiri dari 3-tahap, yaitu bahwa penyakit COVID-19 memiliki 3 tingkatan keparahan yang sesuai dengan temuan klinis yang berbeda, respon terhadap terapi dan hasil klinis.

Tahap I (ringan) – infeksi dini. Tahap awal terjadi pada saat inokulasi dan awal pembentukan penyakit. Bagi kebanyakan orang, ini melibatkan periode inkubasi yang terkait dengan gejala ringan dan sering non-spesifik seperti malaise, demam dan batuk kering. Selama periode ini, nCov-2019 bertempat tinggal di dalam host, terutama berfokus pada sistem pernapasan. Serupa dengan kerabat yang lebih tua, SARS-CoV (bertanggung jawab untuk wabah SARS 2002-2003), SARS-CoV-2 berikatan dengan target menggunakan angiotensin-mengkonversi enzim 2 (ACE2) reseptor pada sel manusia. reseptor ini berlimpah hadir pada paru-paru manusia dan epitel usus kecil, serta endotelium vaskular.

Diagnosis pada tahap ini dapat dikonfirmasi menggunakan PCR, tes serum untuk SARS-CoV-2 IgG dan IgM, bersama dengan foto thorax, jumlah darah lengkap dan tes fungsi hati. Tes darah lengkap dapat mengungkapkan limfopenia dan neutrophilia tanpa kelainan yang signifikan lainnya. Pengobatan pada tahap ini terutama ditargetkan terhadap bantuan simptomatik. Jika terapi anti-virus yang layak (seperti remdesivir) terbukti bermanfaat digunakan untuk meminimalkan penularan dan

mencegah perkembangan keparahan. Pada pasien yang dapat menjaga virus terbatas pada tahap ini COVID-19, prognosis dan pemulihan yang sangat baik.¹³⁻¹⁴

Tahap II (moderat)- Keterlibatan paru dengan hipoksia. Pada tahap kedua penyakit paru yang terbentuk akibat penggandaan virus dan peradangan lokal di paru. Selama tahap ini, pasien mengalami batuk, demam dan mungkin hipoksia (didefinisikan sebagai $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ dari < 300 mmHg). Pencitraan dengan roentgenogram dada atau CT scan menggambarkan infiltrasi bilateral atau opasitas ground glass. Tes darah menunjukkan meningkatnya limfopenia. Penanda peradangan sistemik meningkat, tetapi tidak begitu signifikan, pada tahap ini sebagian besar pasien dengan COVID-19 akan perlu dirawat di rawat inap untuk pengamatan dan manajemen dekat. Pengobatan terutama akan terdiri dari tindakan suportif dan tersedia terapi anti-virus. Penggunaan kortikosteroid pada pasien dengan COVID-19 dapat dihindari. Namun, jika hipoksia terjadi kemudian, ada kemungkinan bahwa pasien akan membutuhkan ventilasi mekanik dan dalam situasi itu, penggunaan terapi anti-inflamasi seperti dengan kortikosteroid mungkin berguna dan dapat bekerja dengan baik.¹⁴

Stadium III (berat) – Peradangan sistemik. Beberapa pasien COVID-19 akan beralih ke tahap ketiga dan merupakan yang paling parah dari seluruh stadium yang memanifestasikan sebagai sindrom hiperperadangan sistemik ekstra-paru. Pada tahap ini, penanda peradangan sistemik tampak meningkat. Penelitian telah menunjukkan bahwa sitokin inflamasi dan biomarker seperti interleukin (IL)-2, IL-6, IL-7, faktor granulosit-koloni merangsang, makrofag protein inflamasi $1-\alpha$, tumor nekrosis faktor- α , C-reaktif protein, ferritin, dan D-dimer secara signifikan meningkat pada pasien dengan manifestasi yang lebih parah.¹⁴ troponin dan N-terminal Pro B-jenis natriuretik peptida (NT-probnp) juga dapat meningkat. Bentuk mirip dengan hemophagocytic lymphohistiocytosis (sHLH) dapat terjadi pada pasien di stadium lanjut penyakit ini. Keterlibatan organ sistemik, bahkan dapat terjadi selama tahap ini. Terapi disesuaikan di tahap III. Dalam fase ini,

penggunaan kortikosteroid dapat dibenarkan dan juga dengan menggunakan inhibitor sitokin seperti tocilizumab (inhibitor IL-6) atau Anakinra (antagonis reseptor IL-1).¹⁵ intravena imuno globulin (IVIG) juga dapat memainkan peran dalam modulasi sistem kekebalan tubuh yang berada dalam keadaan hiperinflamasi. Secara keseluruhan, prognosis dan pemulihan dari tahap kritis ini penyakit buruk.

Dilakukan uji klinis terapi antivirus baru-baru ini dilaporkan. 3 dari 199 pasien secara acak dialokasikan untuk agen antivirus Lopinavir-ritonavir atau standar perawatan dan rejimen ditemukan kurang efektif. Salah satu alasannya adalah pasien sudah memasuki tahap infeksi paru moderate saat mulai pengobatan pada penelitian ini, yang paling banyak menghasilkan hasil yang baik adalah pada kondisi yang belum memasuki tahap stage II atau III.¹⁶

Transmisi manusia-ke-manusia dari SARS-CoV-2 terjadi terutama antara anggota keluarga, termasuk kerabat yang akrab dihubungi dengan pasien. Transmisi antara healthcaworkers terjadi di 3,8% dari kasus COVID-19 pasien, kontak langsung dengan hewan atau konsumsi hewan liar diduga sebagai rute utama SARS-CoV-2.¹⁷

Penggandaan virus nCov-19 dan pathogenesis nya didukung dengan temuan ACE2, biasanya ditemukan di bagian bawah saluran pernapasan manusia, yang juga dikenal sebagai reseptor sel untuk SARS-CoV,¹⁸ didapatkan dari cairan bronchoalveolar dari pasien COVID-19, Zhou et al. telah mengkonfirmasi bahwa SARS-CoV-2 menggunakan reseptor sel yang sama, ACE2, sebagai SARS-CoV.¹⁹ setelah virus ditangkap oleh reseptor maka glikoprotein yang mencakup dua sub-unit yaitu S1 dan S2 menjalankan tugasnya, yaitu S1 menentukan rentang virus-host fungsi utama domain, sedangkan S2 menengahi fusi membran virus ke sel.²⁰ Fusi pada membrane melalui cara pelepasan RNA genom virus ke dalam sitoplasma, dan RNA yang uncoated menterjemahkan dua polypro-teins, pp1a dan pp1ab. Lalu membentuk replikasi-transkripsi kompleks (RTC) di Double-membran vesikle. Terus menerus RTC mensintesis dan bersarang di RNAs subgenomic yang menjadi protein aksesori dan protein struktural. Dilanjutkan dengan retikulum endoplasmic (ER) dan Golgi,

genom baru, RNA, protein nukleokapsid dan amplop glikoprotein merakit dan membentuk tunas partikel virus.²¹

Dalam kondisi lain, pasien dapat menunjukkan gejala gastro intestinal dengan diare sebanyak 3,8% dan muntah sebanyak 5,0%. Data tersebut konsisten pada data sebelumnya yaitu pada 41, 99 dan 138 pasien.²² Demam dan batuk merupakan gejala yang paling dominan, dimana gejala seperti infeksi akut pernapasan bagian atas lebih dominan dibandingkan dengan gejala gastro intestinal.

Yang menunjukkan perbedaan virus ini dengan dibandingkan dengan SARS-CoV, MERS-CoV, dan influenza adalah orang tua yang lebih memiliki resiko kesehatan akan menimbulkan manifestasi lebih parah, kondisi resiko kesehatan yang dimaksud misalnya, hipertensi, penyakit paru kronis, diabetes dan penyakit kardiovaskular. Biasanya pada pasien-pasien dengan resiko kesehatan tersebut, penyakitnya berkembang pesat menjadi sindrom distress pernafasan akut, syok septic, asidosis metabolik, disfungsi koagulasi, bahkan menyebabkan kematian.²³

Pada pasien dengan gejala klinis yang berat, neutrophil Count, D-dimer, urea darah, dan level kreatinin akan menjadi lebih tinggi secara signifikan, dan limfosit terus menurun. Selain itu, faktor inflamasi (interleukin (IL)-6, IL-10, tumor necrosis factor- α (TNF- α) meningkat, menunjukkan status kekebalan pasien. Data menunjukkan bahwa pasien ICU memiliki kadar plasma IL-2, IL-7, IL-10, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), (IP-10), (MCP-1), (MIP-1 α), dan TNF- α yang lebih tinggi. Selain itu, CT scan menunjukkan bahwa adanya gambaran ground glass opacity (56.4%) dan patchy shadowing bilateral (51,8%)²⁴

Klinisi telah menyadari bahwa, beberapa dari pasien dikonfirmasi muncul presentasi gambar CT normal. Sensitivitas diagnostik radiologis terbatas, sehingga perlu untuk memverifikasi gejala klinis dan deteksi RNA virus. Komplikasi dan hasil klinis berdasarkan informasi saat ini, sebagian besar pasien memiliki prognosis baik, sementara beberapa pasien berada di kondisi kritis, terutama orang tua dan mereka dengan penyakit kronis. Pada tanggal 1 Maret 2020, Total 79.968 kasus dikonfirmasi, termasuk 14.475 (18,1%) dengan sakit parah, dan 2873

kematian (3,5%) di daratan Cina.²⁵ Komplikasi termasuk ARDS, aritmia, syok dan AKI. Hasil klinis yang buruk terkait dengan keparahan penyakit lebih cepat pada orang tua, dengan median usia 65 tahun atau lebih. Pasien dengan komorbiditas pria lanjut usia dan ARDS menunjukkan risiko kematian yang lebih tinggi.^{26,27}

Simpulan

Didapatkan sejumlah kasus pneumonia yang tidak dapat dijelaskan telah dilaporkan di Wuhan, Cina. Pada Januari 12, 2020, World Health Organization mengumumkan penyebab dari pneumonia bernama virus baru yaitu novel coronavirus (2019-nCoV). Penggandaan virus nCoV-19 dan pathogenesis nya didukung dengan temuan ACE2, setelah virus ditangkap oleh reseptor maka glikoprotein yang mencakup dua sub-unit yaitu S1 dan S2 menjalankan tugasnya, yaitu S1 menentukan rentang virus-host fungsi utama domain, sedangkan S2 menengahi fusi membran virus ke sel.²⁰ Fusi pada membrane melalui cara pelepasan RNA genom virus ke dalam sitoplasma. Lalu membentuk replikasi-transkripsi kompleks (RTC) di Double-membran vesikle. Terus menerus RTC mensintesis. Dilanjutkan dengan retikulum endoplasmic (ER) dan Golgi, genom baru, RNA, protein nukleokapsid dan amplop glikoprotein merakit dan membentuk tunas partikel virus.²¹

Ditemukan bahwa 98% pasien dalam studi mereka mengalami demam, yang 78% memiliki suhu lebih tinggi dari 38 ° c. Mereka melaporkan bahwa 76% pasien telah batuk, 44% dari pasien mengalami kelelahan dan nyeri otot, dan 55% dari pasien mengalami dyspnea. Sejumlah kecil pasien juga mengembangkan ekspektorasi (28%), sakit kepala (8%), hemoptisis (5%), dan diare (3%), dengan kasus usia tua dan pemilik penyakit komorbid serta ARDS akan memiliki prognosis lebih buruk ketika terinfeksi virus ini.

Ringkasan

Pasien dengan covid 19 mengalami demam dengan suhu lebih tinggi dari 38 ° c. Pasien juga mengalami batuk, kelelahan dan nyeri otot, dan pasien dengan imunitas kurang baik akan berlanjut dengan gejala sesak nafas. Sejumlah kecil pasien juga mengembangkan ekspektorasi (28%), sakit

kepala (8%), hemoptisis (5%), dan diare (3%), dengan kasus usia tua dan pemilik penyakit komorbid serta ARDS akan memiliki prognosis lebih buruk ketika terinfeksi virus ini.

Daftar Pustaka

1. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2020; 1-4
2. Chan JF, To KK, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends in Microbiology*. 2013; 21(10):544-55
3. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020; 92(4):418-42
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, dkk. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020; 395:497–506
5. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zou W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. 2020; 1-13
6. Wu P, Hao X, Lau EH, Wong JY, Leung KSM, Wu JT, dkk. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020. *Rapid Communication*. 2020; 25(3):1-6
7. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, dkk. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *The new england journal of medicine*. 2020; 382(10): 929-936
8. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV), *BioScience Trends*. 2020; 14(1):69-71
9. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, dkk. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. 2020; 382:1708-1720
10. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 Novel Corona Virus disease (COVID-19)-China, 2020. Chinese Center for Disease Control and Prevention [internet]. 2020 [disitasi tanggal 20 Mei 2020]; 2(8):113-122. Tersedia dari: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>
11. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, dkk. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382(19):1787-1799
12. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases?. *The Lancet Infectious Diseases*. 2003; 3(11):722-727
13. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS Coronavirus. *Journal of Virology*. 2020; 94(7):1-9
14. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, dkk. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020; 180(7):934-943
15. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. 2020; 395(10229):1033-1034
16. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *The Journal of heart and lung transplantation*. 2020; 39(5):405-407
17. Chowell G, Abdirizak F, Lee S, Lee J, Jung E, Nishiura H, dkk. Transmission characteristics of MERS and SARS in the healthcare setting: a comparative study. *BMC Medicine*. 2015; 13:210
18. Kang CK, Song KH, Choe PG, Park WB, Bang JH, Kim ES, dkk. Clinical and epidemiologic characteristics of spreaders of middle east respiratory syndrome coronavirus during the 2015 outbreak in Korea. *J Korean Medical Sciences*. 2017; 32(5):744-749
19. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, dkk. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of

- probable bat origin. *Nature*. 2020; 579: 270-273
20. Xia S, Zhu Y, Liu M, Lan Q, Xu W, Wu Y, dkk. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cellular & molecular immunology*. 2020; 17:765-767
 21. Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2018; 419:1–42
 22. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, dkk. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020; 395(10223):497-506
 23. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, dkk. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chinese Medical Journal*. 2020; 133(9):1025-1031
 24. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, dkk. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*. 2020; 382(18):1708-1720
 25. WHO. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports; 2020 [disitasi tanggal 20 Mei 2020]. Tersedia dari: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
 26. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020; 92(4): 441–7
 27. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, dkk. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020; 8(5): 475-481