

**KORELASI ANTARA PENYAKIT JANTUNG DENGAN KEJADIAN  
COVID-19**

**Studi Observasional pada Pasien Rawat Inap di Ruang Isolasi RS Islam  
Sultan Agung Semarang**

**Skripsi**

untuk memenuhi sebagian persyaratan  
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

**Nurifani Chaerun Nisa**

**30101800133**

FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG  
SEMARANG

2021

**SKRIPSI  
KORELASI ANTARA PENYAKIT JANTUNG DENGAN KEJADIAN  
COVID-19**

**Studi Observasional pada Pasien Rawat Inap di Ruang Isolasi RS Islam  
Sultan Agung Semarang**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

**Nurifani Chaerun Nisa**

**30101800133**

telah dipertahankan di depan Dewan Penguji  
pada tanggal 22 Oktober 2021  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Susunan Tim Penguji :**

Pembimbing I



**dr. Masfiah M.Si. Med.SpMK**

Anggota Tim Penguji I



**dr. Rahayu Sp.MK., M.Biomed.**

Pembimbing II



**dr. Nika Bellarinasari Sp.M.M.Sc.**

Anggota Tim Penguji II



**dr. Meidona Nurul Milla MCE**

Semarang, 1 Desember 2021

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



**Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, SH., Sp.KF.**

## **SURAT PERNYATAAN**

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nurifani Chaerun Nisa

NIM : 30101800133

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul:

**“KORELASI ANTARA PENYAKIT JANTUNG DENGAN KEJADIAN  
COVID-19**

**Studi Observasional pada Pasien Rawat Inap di Ruang Isolasi RS Islam  
Sultan Agung Semarang”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Semarang, 22 Oktober 2021



**Nurifani Chaerun Nisa**

## PRAKATA

Assalamualaikum wr.wb

Alhamdulillahirabbil'alamin, puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala berkah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan judul **“KORELASI ANTARA PENYAKIT JANTUNG DENGAN KEJADIAN COVID-19 (Studi Observasional pada Pasien Rawat Inap di Ruang Isolasi RS Islam Sultan Agung Semarang)”**. Karya tulis ilmiah ini merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan, sehingga selama menyelesaikan karya tulis ilmiah ini, penulis mendapat bantuan, bimbingan, dorongan, dan petunjuk dari beberapa pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam pemberian izin data.
2. dr. Masfiah M.Si. Med.SpMK, dan dr. Nika Bellarinasari, Sp.M., M.Sc., selaku dosen pembimbing I dan II yang telah meluangkan waktu, tenaga, pikiran, ilmu, serta kesabarannya dalam memberikan bimbingan, nasihat, dan saran sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.
3. dr. Rahayu Sp.MK.,M.Biomed, dan dr. Meidona Nurul Milla MCE, selaku dosen penguji I dan II yang telah memberikan masukan, ilmu, arahan, dan saran

serta kesabarannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini hingga akhir.

4. Kepala Bagian Rekam Medik Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dan seluruh staf serta jajarannya yang telah membantu penelitian dari awal sampai selesai.
5. Keluarga saya, Bapak Nuril Anwar, Mama Titin Sumarni, Mas Na, Mas Yus, dan Obi serta seluruh keluarga besar yang telah memberikan doa, dukungan, fasilitas, dan motivasi selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
6. Kelompok skripsi Dalif Wahyu M, Nisa Puspita H, dan Alinda Ardelia serta penolong saya tante apt. Setyowati Triastuti Utami, S.Farm., M.Sc., Ph.D yang telah membantu selama proses penelitian dan penyusunan karya tulis ilmiah ini.
7. Sahabat saya “Black Diamond” (Indri, Ajeng, Inul, Lala dan Nisul) dan keluarga besar AVENZOAR 2018 yang telah menemani dan saling menyemangati selama masa perkuliahan.
8. Sahabat semasa sekolah saya “5 Sekawan” (Dhea, Datul, Utie, Ita), “Njengss” (Intan, Mbadin, Fanny, Issa, Debra), “Tahu Bulat” (Wicak, Datul, Hamed, Ita, Widaad, Dau), “GO Squad” (Nenung, Kartika, Ica), dan semua anak Sensasi A1 yang telah menemani dan selalu memberi dukungan.
9. Sahabat dan saudara tersayang Ma’rifatul Auliya dan Rihadatul Aisyil M. yang telah memberikan semangat dan doa dalam penulisan skripsi ini.
10. Seluruh asisten Laboratorium Mikrobiologi, khususnya “Swirling Squad 2018” Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
11. Seluruh pihak yang telah ikut membantu menyelesaikan skripsi ini.

Kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan untuk menyempurnakan karya tulis ilmiah ini. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan para pembaca pada umumnya dan khususnya mahasiswa kedokteran.

Wassalamualaikum wr.wb.

Semarang, 22 Oktober 2021  
Penulis



**Nurifani Chaerun Nisa**



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN .....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR SINGKATAN .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
INTISARI.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus .....	4
1.4. Manfaat Penelitian .....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis .....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. COVID-19.....	6
2.1.1. Definisi dan Virologi .....	6
2.1.2. Transmisi .....	8
2.1.3. Patogenesis dan Patofisiologi .....	10
2.1.4. Manifestasi Klinis .....	13
2.1.5. Faktor Risiko dan Komorbid .....	15
2.1.6. Penegakan Diagnosis .....	17
2.2. Penyakit Jantung .....	18



2.2.1.	Definisi .....	18
2.2.2.	Etiologi .....	19
2.2.3.	Patogenesis dan Patofisiologi .....	20
2.2.3.1.	Penyakit Jantung Koroner .....	20
2.2.3.2.	Gagal Jantung .....	21
2.2.4.	Pengobatan .....	23
2.3.	Hubungan COVID-19 dengan Penyakit Jantung .....	23
2.4.	Kerangka Teori .....	25
2.5.	Kerangka Konsep .....	26
2.6.	Hipotesis .....	26
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>		<b>28</b>
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian .....	28
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional .....	28
3.2.1.	Variabel .....	28
3.2.1.1.	Variabel Bebas .....	28
3.2.1.2.	Variabel Tergantung .....	28
3.2.2.	Definisi Operasional .....	28
3.2.2.1.	Kejadian COVID-19 .....	28
3.2.2.2.	Penyakit Jantung .....	28
3.3.	Populasi dan Sampel .....	29
3.3.1.	Populasi Target .....	29
3.3.2.	Populasi Terjangkau .....	29
3.3.3.	Sampel Penelitian .....	29
3.3.4.	Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	29
3.3.4.1.	Kriteria Inklusi .....	29
3.3.4.2.	Kriteria Eklusi .....	30
3.3.4.3.	Besar Sampel .....	30
3.3.5.	Aturan Pengambilan Sampel .....	31
3.4.	Instrumen Penelitian .....	31
3.5.	Cara Penelitian .....	31
3.6.	Tempat dan Waktu Penelitian .....	32
3.6.1.	Tempat Penelitian .....	32
3.6.2.	Waktu Penelitian .....	32
3.7.	Analisis Hasil .....	32
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....</b>		<b>33</b>



4.1.	Hasil Penelitian .....	33
4.1.1.	Karakteristik Subjek Penelitian .....	33
4.1.2.	Korelasi Antara Penyakit Jantung dengan Kejadian COVID-19 35	
4.2.	Pembahasan.....	36
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		45
5.1.	Kesimpulan .....	45
5.2.	Saran.....	45
LAMPIRAN.....		54



## DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: Angiotensin Converting Enzyme 2
ACEi	: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
AP	: Anteriorposterior
APD	: Alat Pelindung Diri
ARB	: Angiotensin II Type-I Receptor Blockers
ARDS	: Acute Respiratory Distress Syndrome
ASI	: Air Susu Ibu
AT	: Angiotensin
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
CKMB	: Creatinkinase Isoenzyme
COVID-19	: Coronavirus Disease 2019
DPJP	: Dokter Penanggung Jawab Pelayanan
EKG	: Elektrokardiografi
HDL	: High Density Lipoprotein
LDL	: Low Density Lipoprotein
M	: Glikoprotein Membrane
N	: Protein Nukleokapsid
NHLBI	: National Heart, Lung, And Blood Institute
NO	: Nitric Oxide
OTG	: Orang Tanpa Gejala
PA	: Posteroanterior
PDP	: Pasien Dalam Pengawasan
PHEIC	: Public Health Emergency of International Concern
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PPOK	: Penyakit Paru Obstruktif Kronik
RAAS	: Renin-Angiotensin-Aldosterone System
RE	: Reticulum Endoplasma
RT-PCR	: Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction

ssRNA : single-stranded RNA  
S : Spike Protein  
SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronaviruse-2  
TG : Triglycerid  
TMPRSS2 : Transmembrane Protease, Serine 2



## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2. 1</b> Struktur Coronavirus .....	7
<b>Gambar 2. 2</b> Ikatan SARS-CoV 2 dengan ACE.....	25
<b>Gambar 2. 3</b> Kerangka Teori .....	26
<b>Gambar 2. 4</b> Kerangka Konsep .....	26



## DAFTAR TABEL

<b>Tabel 3. 1</b> Rentang Nilai r .....	32
<b>Tabel 4.1.1</b> Karakteristik Subjek Penelitian .....	33
<b>Tabel 4.1.2</b> Korelasi Antara Penyakit Jantung dengan Kejadian COVID-19 .....	35



## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Lampiran 1</b> Hasil Analisis Deskriptif Data Pasien COVID-19.....	54
<b>Lampiran 2</b> Hasil Analisis Penyakit Jantung dengan Kejadian COVID-19 .....	67
<b>Lampiran 3</b> Ethical Clearance .....	68
<b>Lampiran 4</b> Surat Izin Penelitian.....	69
<b>Lampiran 5</b> Surat Keterangan Selesai Penelitian .....	70
<b>Lampiran 6</b> Surat Undangan Ujian Hasil .....	71





## INTISARI

*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronaviruse-2 (SARS-CoV-2)* merupakan virus penyebab penyakit COVID-19, dimana pasien COVID-19 bisa disertai dengan penyakit penyerta, salah satunya penyakit jantung. Pasien penyakit jantung diduga akan lebih mudah untuk terkena COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ada korelasi antara Penyakit Jantung dengan Kejadian COVID-19 di RS Islam Sultan Agung Semarang.

Penelitian observasional dengan rancangan cross sectional ini menggunakan subjek berupa data Rekam Medis pasien rawat inap COVID-19. Subjek penelitian terdiri atas kelompok pasien dengan RT-PCR positif dan RT-PCR negatif yang memiliki gambaran radiologi kardiomegali atau menderita penyakit jantung. Jumlah sampel yang diteliti yaitu sebanyak 103 pasien. Peneliti melakukan penelitian di rekam medis RS Islam Sultan Agung Semarang dari Juni 2021 sampai dengan Juli 2021.

Hasil penelitian ini didapatkan bahwa angka kejadian Penyakit jantung pada pasien dengan COVID-19 di RS Islam Sultan Agung Semarang adalah sebesar 58,0%. Hasil uji analisis dengan metode koefisien kontingensi menunjukkan nilai  $p$  sebesar  $p = 0,84$  ( $p > 0,05$ ).

Kesimpulan penelitian secara statistik menunjukkan tidak terdapat korelasi antara penyakit jantung dengan kejadian COVID-19 di RS Islam Sultan Agung Semarang.

**Kata Kunci:** Kejadian COVID-19, Penyakit Jantung, RSI Sultan Agung Semarang

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar Belakang**

“*Severe Acute Respiratory Syndrome Corona-virus-2*” (*SARS-CoV-2*) adalah virus corona terbaru dari keluarga coronaviridae dengan jenis rantai tunggal atau single-stranded RNA (ssRNA) (H.J. and R., 2013). Virus ini dapat memasuki tubuh melalui udara, droplet, maupun transmisi fomite kemudian masuk saluran pernafasan (respiratorik), maka dari itu untuk sasaran primernya adalah sistem pernafasan, namun sistem kardiovaskuler juga dapat berperan (Liu et al., 2020). Sistem kardiovaskuler di dalamnya terdapat RAAS (Renin Angiotensin Aldosteron System). RAAS adalah sebuah sistem dalam tubuh yang terdiri atas renin, angiotensinogen, angiotensin II, reseptor angiotensin II (ATI1 dan ATI2), dan angiotensin-converting enzyme (ACE). ACE adalah enzim yang berkerja pada proses vasokonstriksi dan peningkatan tekanan darah, fungsinya untuk mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II, terdapat homolog baru ACE, yakni ACE2. Homolog baru ini berfungsi sebagai vasodilator dengan cara menurunkan kadar angiotensin II dengan mengubah menjadi angiotensin (1-7) yang berperan dalam vasokonstriksi pembuluh darah (Chen and Hao, 2020). ACE2 selain memiliki peranan dalam sistem kardiovaskuler, enzim ini juga berperan sebagai reseptor corona virus yang kemudian mengikat protein spike pada permukaan virusnya, sehingga dapat memasuki sel dalam tubuh. Reseptor ACE2 ini salahsatunya terdapat di jantung, selain itu juga berperan

penting dalam mendeteksi kerusakan jaringan pada beberapa penyakit jantung seperti penyakit jantung koroner (PJK) dan gagal jantung (Alemzadeh-Ansari, 2020).

World Health Organization (WHO) menetapkan nama penyakit yang diakibatkan oleh virus corona ini yaitu Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). Data WHO menyatakan dari 104 juta pasien yang terinfeksi COVID-19, angka kematiannya mencapai lebih dari 2 juta kasus. Kasus di Indonesia sendiri, dimana lebih dari 1 juta pasien terdiagnosis COVID-19, sebanyak 15,3% merupakan kasus aktif, 81,8% pasien sembuh dan 2,7% meninggal, serta terdapat 6,5% pasien suspek COVID-19. Di Indonesia untuk tiga kota dengan kasus COVID-19 terbanyak yakni DKI Jakarta dengan 280.261 kasus, Jawa Barat 157.611, dan Jawa Tengah 129.228 kasus (Kementerian Kesehatan Indonesia, 2020). Infeksi Covid-19 juga bisa disertai dengan penyakit yang lain, misalkan masalah penyakit jantung, paru-paru dan lain-lain. Studi yang dilakukan di China dari 44.672 pasien positif COVID-19, didapatkan 12,8% mempunyai riwayat hipertensi dan 4,2% penyakit kardiovaskuler. Kemudian studi yang dilakukan di Kota Wuhan, juga melaporkan bahwa 46,4% orang terinfeksi virus corona memiliki 1 atau lebih penyakit penyerta yang lain, di antaranya 31,2% hipertensi, 14,5% memiliki penyakit kardiovaskuler, 10,1% memiliki diabetes dan 7,2% memiliki riwayat keganasan, (Wang et al., 2020). Sedangkan di Indonesia sampai 5 Februari 2021 tercatat pasien terkonfirmasi positif 50,7% memiliki hipertensi, 35% diabetes, 17,7% penyakit kardiovaskuler, 9,7% hamil dan

6,5% penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), (Kementerian Kesehatan Indonesia, 2020).

Ada sebuah penelitian yang dilakukan, menyatakan bahwa infeksi COVID-19 dapat merusak peran ACE2 pada RAAS, sehingga menghambat pembentukan angiotensin (1-7), akibatnya akan terjadi penumpukan angiotensin II dan menyebabkan terjadinya vasokonstriksi atau penyempitan pada pembuluh darah, (Gurwitz, 2020). Hal inilah yang menjadi alasan seseorang dengan penyakit penyerta seperti penyakit jantung akan semakin mudah terinfeksi COVID-19 dan memiliki gejala lebih berat. Konsumsi obat ACE inhibitor (ACEi) dan angiotensin receptor blocker (ARB) untuk pengobatan penyakit jantung juga dapat menyebabkan penderita lebih mudah terkena COVID -19. Penelitian yang dilakukan pada mencit dengan pemberian ACEi dan ARB terbukti menyebabkan ekspresi mRNA untuk ACE2 di berbagai organ seperti jantung akan meningkat. Penelitian lain yang dilakukan pada manusia sehat yang diobati dengan ACEi dan kontrol, tingkat ekspresi ACE2 terbukti lebih tinggi pada kelompok yang diberi obat dengan ACEi dibandingkan kelompok kontrol atau tidak terobati (Sommerstein et al., 2020). Hal ini disebabkan karena meningkatnya ekspresi ACE2 akibat konsumsi obat tersebut. Peningkatan ekspresi enzim inilah yang menyebabkan virus corona akan lebih mudah menginfeksi tubuh karena dapat dengan mudah berikatan dengan sel target akibat meningkatnya jumlah reseptor dalam tubuh. Peningkatan jumlah reseptor ini diakibatkan karena seseorang itu menderita PJK atau pun sedang melakukan pengobatan dengan

obat golongan ACEi dan ARB, sehingga penderita PJK dan yang sedang mengonsumsi obat tersebut akan lebih mudah terinfeksi virus corona.

Berdasarkan hal di atas penulis tertarik melakukan penelitian mengenai korelasi antara penyakit jantung dengan kejadian COVID-19 pada pasien rawat inap di ruang isolasi RS Islam Sultan Agung Semarang. Penulis mengambil tempat di RS Sultan Agung Semarang karena Rumah Sakit tersebut merupakan rujukan bagi perawatan pasien COVID-19.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah terdapat korelasi antara penyakit jantung dengan kejadian COVID-19 pada pasien rawat inap di ruang isolasi RS Islam Sultan Agung Semarang?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui apakah terdapat korelasi antara penyakit jantung dengan kejadian COVID-19 pada pasien rawat inap di ruang isolasi RS Islam Sultan Agung Semarang?

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

Untuk mengetahui angka penyakit jantung dengan kejadian COVID-19

## **1.4. Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Sebagai sumber informasi dan bahan pengembangan penelitian mengenai korelasi antara penyakit jantung dengan kejadian COVID-19 bagi peneliti selanjutnya.

#### **1.4.2. Manfaat Praktis**

Penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan bagi masyarakat.





## **BAB II**

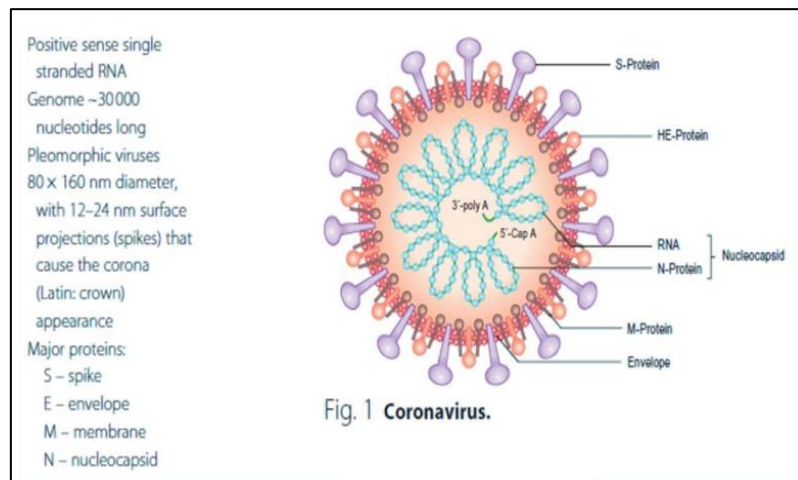
### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. COVID-19**

##### **2.1.1. Definisi dan Virologi**

COVID-19 merupakan penyakit yang diakibatkan karena terinfeksi oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronaviruse-2* (*SARS-CoV-2*) (Kemenkes RI, 2020a). Penyakit ini ditemukan pertama kali di Wuhan, China akhir tahun 2019. Virus penyebab penyakit ini memiliki daya penularan lebih tinggi daripada virus lain dalam golongan keluarganya. Coronavirus merupakan golongan virus ordo Nidoviridales, family Coronaviridae. Family ini memiliki dua sub keluarga berbeda, hal ini dibedakan berdasarkan serotipe dan karakteristik genomnya (CDC Weekly, 2020). Ada empat genus dalam family ini yakni alphacoronavirus, betacoronavirus, deltacoronavirus dan gamacoronavirus (Huang et al., 2020).

Virus corona ini memiliki sifat tak bersegmen dengan genom RNA untai tunggal, strain positif (27-32 kb), berbentuk linier dan berselubung. Selubungnya memiliki duri dengan bentuk menyerupai gada atau kelopak bunga, tersebar dan menonjol sepanjang 20 nm pada permukaan luarnya. Karena duri tadi, ketika dilihat dengan mikroskop virus ini akan tampak seperti mahkota atau corona matahari. Virion dari coronavirus sendiri mengandung sferis dengan diameter 120-160 nm dan bernukleokapsid heliks.



Gambar 2. 1 Struktur Coronavirus (Korsman, et al., 2012)

Virus ini juga mengandung berbagai protein yang terdiri dari protein struktural meliputi protein nukleokapsid (N) terfosforilasi 50-60 kDa, glikoprotein membrane (M) 20-35 kDa merupakan protein matriks yang berada dalam sebulung lipid dan berhubungan dengan nukleokapsid, serta ada glikoprotein duri (S) 180-220 kDa yang berbentuk kelopak bunga dan membentuk peplomer. Untuk jenis coronavirus pada manusia (OC43) mengandung glikoprotein ketiga (HE) 65 kDa yang dapat mengakibatkan aglutinasi sel darah merah dan asetilesterase. Urutan pengkodean gen pada protein virus ini sendiri yakni Pol-S-M-N.

Coronavirus bereplikasi dibagian sitoplasma sel yang terinfeksi melalui penonjolan pada retikulum endoplasma (RE) dan badan golgi yang kemudian partikelnya akan mengalami pematangan (maturasi) (Carroll and Hobden, 2016). Virus ini tidak tahan suhu tinggi dan dapat menjadi tidak aktif dengan menggunakan larutan disinfektan

berbahan klorin, pelarut lemak suhu sekitar 56°C selama setengah jam, alcohol, eter, detergen non-ionik, formalin, asam perioksiasetat, kloroform dan oxidizing agent. Sedangkan klorheksidin tidak dapat digunakan karena tidak memiliki kemampuan menginaktifkan virus ini (Wang, et al., 2020).

### **2.1.2. Transmisi**

Menurut studi transmisi *SARS-CoV-2*, cara transmisi virus ini kemungkinan dengan cara transmisi kontak, droplet (percikan), udara (airborne), fomit, melalui darah, dari ibu ke janin atau bayi, dan binatang ke manusia. Namun untuk transmisi yang paling sering terjadi melalui transmisi kontak dan droplet (percikan) .

Awal mulanya Coronavirus menginfeksi hewan kemudian nanti akan bersirkulasi dan dapat menyebabkan berbagai penyakit pada hewan tersebut. Kelelawar, tikus bambu, musang dan unta adalah contoh hewan yang diketahui berperan sebagai host atau penjamu untuk coronavirus. Seperti kasus infeksi pernafasan yakni kejadian Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) dan Middle East Respiratory Syndrome (MERS), coronavirus pada kelelawar juga merupakan sumber utamanya ((PDP), 2020). Begitupun dengan *SARS-CoV-2* pada penyakit COVID-19, diduga berasal dari kelelawar kemudian berpindah ke hospes perantara dan kemudian menginfeksi sampai ke manusia. Seperti yang dilaporkan di China, ada 41 orang yang terinfeksi dengan 7 orang kasus berat dan 1 kasus kematian.

Kebanyakan mengatakan hal ini ada kaitannya dengan pasar makanan laut yang menjual hewan buruan yang baru disembelih, salah satu contohnya nya kelelawar (Zhang, et al., 2020).

Saat ini, penyebaran dari manusia ke manusia menjadi sumber utama terjadinya infeksi *SARS-CoV-2*, hal ini membuat sifat transmisinya menjadi semakin agresif. Transmisi virus ini yang berasal dari pasien bergejala dapat terjadi melalui droplet (bersin atau batuk) maupun aerosol (dihasilkan dari nebulizer setidaknya 3 jam) (Han and Yang, 2020). Selain pasien bergejala, pasien tanpa gejala (asintomatis) pun dapat menularkan kepada orang lain (Han and Yang, 2020).

Terdapat juga penularan pada bayi baru lahir (neonatus) yang sudah dilaporkan oleh beberapa peneliti. Namun, untuk mekanisme transmisinya bagaimana belum terlalu diketahui dengan jelas. Hal ini karena transmisi dari ibu mengandung ke janinnya atau bayi belum terbukti, namun apabila dapat terjadi transmisi tersebut, berdasarkan studi kemungkinan transmisinya cenderung rendah (Han and Yang, 2020) (Chen et al., 2020). Hal ini dibuktikan dari pemeriksaan penunjang virologi dengan mengambil sampel cairan amnion, darah tali pusat maupun air susu ibu (ASI) yang terinfeksi pun hasilnya negatif (Chen et al., 2020).

Untuk kemampuan hidup virus corona ini sendiri tidak terlalu berbeda dengan coronavirus lainnya. Studi yang dilakukan Van

Doremalen, dkk membuktikan bahwa virus tersebut lebih tahan lama pada bahan plastik dan stainless steel (selama hingga lebih dari 3 hari) dibandingkan dengan tembaga (hanya 4 jam) dan kardus (1 hari). Penelitian lain yang dilaksanakan di Singapura menunjukkan bahwa terjadi pencemaran lingkungan pada toilet dan kamar rawat pasien COVID-19.

### **2.1.3. Patogenesis dan Patofisiologi**

Patogenesis *SARS-CoV 2* belum diketahui pasti, namun diduga hampir sama dengan *SARS-CoV* lain. Virus tidak mampu hidup tanpa adanya sel host. Begitupun coronavirus hanya mampu bereplikasi atau memperbanyak diri dengan diperantarai sel host-nya. Virus ini masuk dalam tubuh dan utamanya akan menyerang bagian alveolus paru-paru. Virus ini masuk kemudian menginvasi sel host-nya yakni sel pneumosit tipe 2 yang terdapat pada alveolus. Sel ini merupakan sel penghasil surfaktan yang berfungsi untuk menurunkan tegangan permukaan dari alveolus itu sendiri. Dengan bantuan Protein S spike yang terdapat pada permukaannya, virus ini masuk ke dalam sel host-nya. Berdasarkan studi, protein S spike tersebut akan berikatan dengan reseptor spesifik pada sel hostnya yakni enzim ACE-2. Enzim ini banyak terdapat pada mukosa mulut serta hidung, nasofaring, jantung, sel epitel paru, lambung, usus halus dan besar, hati, paru, limpa, kulit, sumsum tulang, ginjal, bahkan otak (Wang, et al., 2020).

Setelah terjadi ikatan antara protein s spike dan ACE2, maka



virus akan masuk kedalam sel hostnya dengan bantuan protease yang terdapat pada permukaan sel host yakni TMPRSS2 (Willim, et al., 2020). Setelah itu virus akan melepaskan asam nukleatnya yakni + ssRNA menuju sitoplasma sel host, yang kemudian mengakibatkan pada ribosom sel host terjadi proses translasi, dimana RNA (mRNA) virus akan dirubah menjadi molekul protein spesifik (poli protein). Poli protein ini kemudian akan dirubah menjadi struktur-struktur pembentuk virus dengan bantuan enzim protease. Disamping hal itu, ssRNA + virus juga akan dirubah menjadi RNA yang lain atau digandakan menjadi lebih banyak oleh bantuan enzim RNA dependen RNA polimerase. Tahap akhirnya di badan golgi akan terjadi penggabungan antara RNA virus yang baru dengan struktur-struktur pembentuk virus. Kemudian terjadi proses perakitan sehingga terbentuk partikel virus yang baru. Partikel virus baru ini kemudian akan dikeluarkan dari sel host secara eksositosis (Fehr and Perlman, 2015).

Rangkaian proses tersebut dapat merusak sel pneumosit atau sel hostnya. Sel pneumosit yang rusak akan mengeluarkan sitokin pro inflamasi spesifik yang kemudian membuat makrofag mengeluarkan mediator inflamasi, seperti IL-1, IL-6 dan TNF  $\alpha$ . Lepasnya mediator-mediator ini dapat menyebabkan dua hal. Pertama mediator ini akan menuju ke pembuluh darah dan meningkatkan tekanan permeabilitas vaskuler karena terjadi vasokonstriksi pada sel-sel endotelnya,



sehingga mengakibatkan cairan dan plasma akan bergerak menuju ke ruangan intersisial. Ruangan ini berada diantara pembuluh darah dan alveolus. Apabila cairan berada pada ruangan intersisial maka lama kelamaan cairan dapat menekan alveolus dan masuk kedalamnya menyebabkan alveolar edem. Hal ini berbahaya karena alveolus menghasilkan surfaktan untuk menurunkan tegangan permukaan, apabila terjadi alveolar edem maka konsentrasi surfaktan akan menurun akibatnya tegangan permukaan akan meningkat. Meningkatnya tegangan permukaan akan menyebabkan alveolus kolaps dan dapat mengakibatkan pertukaran gas dalam tubuh terganggu. Apabila oksigen sulit masuk, maka dapat menyebabkan kondisi dimana tubuh kekurangan oksigen (hipoksemia) yang ditandai dengan rendahnya tekanan oksigen ( $pO_2$ ) dalam darah. Rendahnya  $pO_2$  akan menstimulasi kemoreseptor yang kemudian membuat system saraf simpatis terstimulasi sehingga membuat detak jantung meningkat (takikardi). Disamping itu karena terjadi gangguan pertukaran gas, maka tubuh akan merespon dengan meningkatkan laju pernapasan. Hal ini apabila tidak segera ditangani dapat menyebabkan respiratory distress sindrom (RDS) (Lingeswaran et al., 2020).

Hal kedua akibat lepasnya mediator inflamasi yakni mediator-mediator ini akan membawa neutrofil yang berfungsi untuk menghancurkan virus dengan cara melepaskan reactive oxygen specific (ROS) dan protease yang disisi lain dapat merusak sel penumosit tipe

I dan II (Lingeswaran et al., 2020). Karena tingginya konsentrasi IL-1 dan IL-6 membuat keduanya dapat bergerak melalui pembuluh darah menuju ke sistem saraf pusat. Di dalam SSP kedua mediator ini membuat hipotalamus mengeluarkan prostaglandin spesifik seperti PGE2 dan meningkatkan temperatur tubuh sehingga timbul demam (Walter et al., 2016). Selain itu prostaglandin juga dapat menyebabkan refleks batuk dan saluran nafas menyempit (bronkokontriksi). Menyempitnya saluran nafas akan membuat tekanan karbondioksida meningkat dan menimbulkan terjadinya hiperkapnia (Dhand and Li, 2020). Infeksi yang awal mulanya pada paru-paru lama kelamaan akan menjadi semakin berat dan dapat menyebar melalui pembuluh darah sehingga menyebabkan infeksi sistemik.

#### **2.1.4. Manifestasi Klinis**

Virus *SARS-CoV 2* yang awal mulanya di saluran pernafasan atas, kemudian bereplikasi pada sel epitel dan melanjutkan siklus hidupnya, setelah itu turun dan menyebar di saluran pernafasan bagian bawah. Pada infeksi akut virus akan meluruh dari saluran pernafasan atas dan kemudian saat terjadi penyembuhan akan meluruh pada sel saluran pencernaan. Masa inkubasi virus ini sekitar 3 hari hingga 1 minggu sampai munculnya gejala penyakit ((PDP), 2020).

Untuk manifestasi klinis pasien positif terinfeksi COVID-19 sangat beragam, mulai tidak bergejala (asimtomatik), gejala ringan, sedang hingga berat. Sekitar 80% mengalami kasus ringan atau

sedang, 13,8% kasus berat dan belum ada proporsi pasti bagi pasien asimtomatik (World Health Organization and Mission China Joint, 2020). Gejala ringan yaitu pasien yang mengalami infeksi akut saluran pernafasan atas tidak disertai masalah lain, namun dapat diikuti dengan gejala seperti demam, lelah, batuk (disertai atau tanpa dahak). Selain itu bisa disertai sesak yang memberat, anoreksia, nyeri otot, lelah, nyeri tenggorokan, nyeri kepala, gejala pada sistem pencernaan seperti diare atau muntah dan gejala pernafasan lainnya (Huang et al., 2020) (Chen et al., 2020).

Mayoritas orang yang terinfeksi virus corona ini memiliki gejala utama yakni demam, batuk, bersin dan sulit bernapas (Rothan and Byrareddy, 2020). Berdasarkan data dari 55 ribu kasus, gejala yang umum ditemukan adalah demam, batuk kering dan fatigue. Gejala lain yang dapat menyertai adalah batuk berdahak, sakit tenggorokan, sesak napas, nyeri kepala, nyeri otot, menggigil, muntah, hidung tersumbat, batuk darah, diare dan sakit perut, serta gangguan pada mata (World Health Organization and Mission China Joint, 2020). Lebih dari 40% demam pada orang yang terinfeksi COVID-19 memiliki suhu 38,1-39°C, sedangkan 34% memiliki suhu melebihi 39°C (Huang et al., 2020).

Gejala yang berat pada penderita akan mengalami perburukan dengan cepat, seperti acute respiratory distress syndrome (ARDS), syok septik, asidosis metabolik, perdarahan atau bahkan bisa

mengalami kelainan sistem koagulasi dalam beberapa hari, namun banyak juga didapatkan dengan prognosis yang baik, dan hanya beberapa yang mengalami prognosis buruk, kritis bahkan hingga meninggal.

#### **2.1.5. Faktor Risiko dan Komorbid**

Faktor Risiko terjadinya COVID-19 sangat beragam, ada peranan dari segi usia, dimana menurut studi yang dilakukan para lansia (> 60 tahun) akan cenderung lebih mudah terinfeksi COVID-19 karena terjadi proses degenerasi dan penurunan imun tubuh. Jenis kelamin laki-laki dan pola hidup tidak sehat seperti merokok merupakan faktor resiko terkenanya COVID-19. Distribusi pada laki-laki lebih tinggi karena biasanya perokok lebih tinggi pada laki-laki. Pada perokok, penderita penyakit jantung dan diabetes melitus (DM) diduga ada hubungan dengan peningkatan ekspresi dari reseptor ACE2 (Fang, et al., 2020).

Terdapat sebuah dugaan dari Diaz JH bahwa pengguna obat-obatan golongan penghambat ACE (ACE-i) atau ARB memiliki resiko terinfeksi COVID-19 lebih parah (James H Diaz M D MPH&TM, 2020). Berdasarkan pada hal tersebut, European Society of Cardiology (ESC) menyampaikan bahwa belum didapatkan bukti pasti yang menjelaskan manfaat dan kekurangan dari obat-obatan tadi, sehingga ESC tetap menganjurkan penggunaan obat tersebut bagi yang menggunakannya (de Simone, 2020).

Pasien kanker juga lebih rentan terinfeksi, hal ini dikaitkan dengan kondisi imun menurun, sitokin yang berlebih, supresi induksi agen proinflamasi, dan pematangan sel dendritik yang terganggu (Xia et al., 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Guan, dkk melaporkan bahwa dari 261 orang yang positif COVID-19 dengan penyakit penyerta, 10 diantaranya menderita kanker dan 23 orang memiliki penyakit hati seperti hepatitis B (Guan et al., 2020).

Penderita HIV dengan infeksi saluran pernafasan akut juga memiliki tingkat kematian lebih tinggi dibandingkan dengan pasien non HIV. Namun sampai kini masih belum ada penelitian yang mengkaji hubungan infeksi COVID-19 dengan HIV, hipersensitivitas maupun penyakit autoimun lainnya (Soriano and Barreiro, 2020). Studi yang meneliti kemungkinan terinfeksi COVID-19 pada pasien dengan riwayat penyakit pada saluran nafas misalnya asma juga masih belum ada. Namun, berdasarkan meta-analisis yang sudah dikerjakan oleh Yang, dkk menegaskan bahwa pasien dengan riwayat penyakit pada saluran pernafasannya akan mempunyai gejala yang lebih berat apabila terinfeksi COVID-19 (Yang et al., 2020).

Komorbid COVID-19 dengan angka kematian tertinggi yakni 10,9% pada pasien penyakit jantung, 7,3% diabetes, 6,3% PPOK, 6% hipertensi, sedangkan pasien COVID-19 tanpa komorbid angka kematiannya sekitar 0,9%. Faktor usia juga mempengaruhi, dimana angka kematian pada pasien COVID-19 dengan usia 50-59 tahun



berkisar 1,3%, 3,6% usia 60-69 tahun, 8% usia 70-79 tahun, dan 14,8% usia lebih dari 80 tahun (CDC Weekly, 2020).

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) menetapkan faktor resiko lain seperti kontak erat atau tinggal satu rumah dengan penderita positif COVID-19 dan berpergian ke daerah yang terjangkit. Apabila berada dalam satu lingkungan namun menjaga jarak (radius 2 meter) maka diartikan sebagai resiko rendah. Populasi dengan resiko tinggi tertular virus *SARS-CoV 2* adalah tenaga medis. Data di Italia menjelaskan bahwa 9% dari penderita positifnya adalah tenaga medis, selain itu dilaporkan di China mengatakan lebih dari 3.300 tenaga medis terinfeksi virus ini dan 0,6% diantaranya berakhir mengalami kematian (International Council of Nurses, 2020) (Wang, et al., 2020).

#### **2.1.6. Penegakan Diagnosis**

Acuan diagnosis COVID-19 di Indonesia sendiri mengikuti keputusan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yang diacu sesuai ketentuan WHO (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Menurut WHO standar pemeriksaan untuk menegakan diagnosis COVID-19 adalah pemeriksaan molekuler. Semua pasien terinfeksi COVID-19 dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan tersebut. Metode yang dipakai adalah dengan mendeteksi DNA/RNA virus atau deteksi molekuler/NAAT (Nucleic Acid Amplification Test) seperti pemeriksaan RT-PCR (Kemenkes RI, 2020a).



Dari pemeriksaan diagnosis akan didapatkan beberapa kasus. Kasus probable diartikan sebagai pasien dalam pengawasan (PDP) yang diperiksa namun hasilnya inkonklusif atau seseorang dengan hasil konfirmasi positif family coronavirus. Kasus terkonfirmasi apabila hasil laboratorium menunjukkan positif COVID-19, dengan gejala apapun. Djumpai juga istilah orang tanpa gejala (OTG), yakni orang tanpa gejala namun mempunyai risiko untuk menularkan kepada orang lain. Kelompok ini sebelumnya bisa tertular atau pernah mengalami kontak erat dengan pasien positif COVID-19 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Kontak erat adalah individu yang berhubungan langsung secara fisik tanpa alat pelindung diri (APD), berada dalam satu kawasan (rumah, perkantoran, kelas atau ruangan lainnya), atau berkomunikasi secara dekat dengan PDP (kontak erat risiko rendah), pasien probable atau pasien terkonfirmasi (kontak erat risiko tinggi) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020) (World Health Organization, 2020). Kontak yang dimaksud adalah 2 hari sebelum munculnya gejala sampai 14 hari sesudah gejala.

## **2.2. Penyakit Jantung**

### **2.2.1. Definisi**

Penyakit Jantung atau yang disebut juga penyakit kardiovaskuler adalah kumpulan penyakit yang diakibatkan karena gangguan fungsional, anatomis maupun hemodinamika jantung dan

sistem pembuluh darah. Menurut American Heart Association (2017) kondisi yang mempengaruhi otot jantung, katup jantung maupun ritme jantung juga termasuk ke dalam bentuk penyakit jantung. Berdasarkan ketetapan WHO (2016), Penyakit jantung sendiri meliputi beberapa penyakit, yaitu : PJK, Gagal Jantung, Penyakit Serebrovaskuler, Penyakit Arteri Perifer, Penyakit Jantung Rematik, dan Penyakit Jantung Bawaan.

PJK adalah penyakit dengan berkurangnya pasokan darah ke otot jantung (miokardium) akibat terjadi penyumbatan dan penyempitan pada arteri koroner karena penumpukan plak (Black & Hawks, 2014). Penyakit jantung koroner merupakan salah satu penyakit jantung yang paling sering terjadi di Indonesia maupun dunia (NHLBI, 2015).

Gagal Jantung merupakan penyakit yang terjadi akibat kegagalan jantung dalam memompa dan mengalirkan darah ke tubuh pada tekanan yang tepat karena terjadi kelemahan otot jantung, namun pada gagal jantung untuk darah balik vena biasanya masih dalam kondisi normal (Panggabean, 2009).

### **2.2.2. Etiologi**

Menurut AHA (2014) penyakit jantung dapat disebabkan karena beberapa hal, yakni :

- Usia
- Jenis kelamin

- Ras atau etnis
- Riwayat keluarga atau keturunan
- Penyakit yang diderita seperti : hipertensi, DM dan dislipidemia
- Pola makan tidak sehat, obesitas dan kurang aktifitas fisik
- Merokok dan atau konsumsi alkohol

### **2.2.3. Patogenesis dan Patofisiologi**

Jantung seperti sebuah kantong kerucut (kebulat-bulatan) yang terpotong pada bagian atasnya. Terletak dalam rongga dada tengah sebelah kiri.

#### **2.2.3.1. Penyakit Jantung Koroner**

Terdapat beberapa teori pathogenesis dan patofisiologi penyakit jantung koroner :

##### **1. Aterosklerosis**

Aterosklerosis merupakan penyebab utama terjadinya PJK. Menurut studi, lemak pada aterosklerosis biasanya berada di daerah tunika intima arteri. Fibroblast pada area tersebut akan memproduksi kolagen dan sel otot polos yang kemudian meningkatkan jumlah masa sel dan membentuk lesi kompleks yang dinamakan plak. Plak ini kemudian akan mempersempit lumen pembuluh darah sehingga mengganggu aliran darah (Muttaqin, 2014). Plak juga dapat pecah atau ruptur sehingga menyebabkan terbentuknya gumpalan

darah, dimana gumpalan ini dapat menutup sebagian atau seluruh aliran darah (NHLBI, 2015).

## 2. Angina Pectoris

Apabila kebutuhan oksigen pada miokardium tidak tercukupi karena adanya sumbatan plak pada pembuluh darah, maka sel-sel pada miokardium akan menjadi kekurangan oksigen (iskemik). Jika sel sudah iskemik maka metabolisme akan berlangsung secara anaerob dengan hasil akhirnya berupa asam laktat. Senyawa tersebut dapat merangsang ujung saraf otot hingga timbul rasa nyeri. Gejala yang dirasakan bisa seperti ditekan atau diremas atau rasa panas (Setiati, et al., 2014).

## 3. Infark Miokardium

Terjadinya infark miokardium diakibatkan karena arteri koroner tertutup sempurna hingga mengganggu aliran darah ke miokardium. Akibatnya jaringan miokardium akan kekurangan oksigen (iskemia) dan kemudian mengalami kematian (infark) (Setiati, et al., 2014).

### 2.2.3.2. Gagal Jantung

Pada penyakit gagal jantung terdapat masalah pada jantung, otot dan fungsi ginjal, stimulasi system saraf

simpatis serta perubahan neurohormonal. Pada kelainan sistolik terjadi disfungsi pada ventrikel kiri sehingga membuat cardiac output menurun. Hal tersebut mengakibatkan teraktivasi sistem neurohormonal yakni RAAS, kadar vasopresin dan natriuretic peptide. RAAS yang teraktivasi mengakibatkan terjadi peningkatan renin, angiotensin II dan aldosteron. Angiotensin II juga memiliki peranan dalam disfungsi endotel pada gagal jantung.

Aktivasi saraf simpatis berfungsi untuk menjaga cardiac output agar meningkatkan denyut jantung, kontraksi jantung dan vasokonstriksi perifer. Apabila hal tersebut berlangsung terus menerus dapat menyebabkan fungsi jantung terganggu, dimana akan terjadi apoptosis miosit, pembesaran dan kematian jaringan pada otot jantung secara menyeluruh.

Pada kelainan diastolik terjadi akibat disfungsi miokardium, dimana terjadi gangguan relaksasi yang menyebabkan dinding ventrikel kaku dan menurunnya pengisian pada ventrikel kiri. Penyebab terseringnya adalah karena PJK. Menurut studi, sekitar 30-40% pasien gagal jantung ditemukan gangguan sistolik dan diastolic walaupun keduanya juga dapat terpisah (Panggabean, 2009).

#### **2.2.4. Pengobatan**

Obat yang sering digunakan untuk penyakit jantung ada berbagai macam, antara lain (kurniadi, 2013) :

1) ACE Inhibitor (ACEi)

Berfungsi membuat tekanan darah turun dan menurunkan risiko terjadinya pembengkakan jantung pada PJK dan menurunkan beban kerja jantung pada penderita gagal jantung.

2) Angiotensin II Receptor Blocker (ARBs)

Berfungsi untuk membuat tekanan darah turun dengan cara menghambat efek angiotensin.

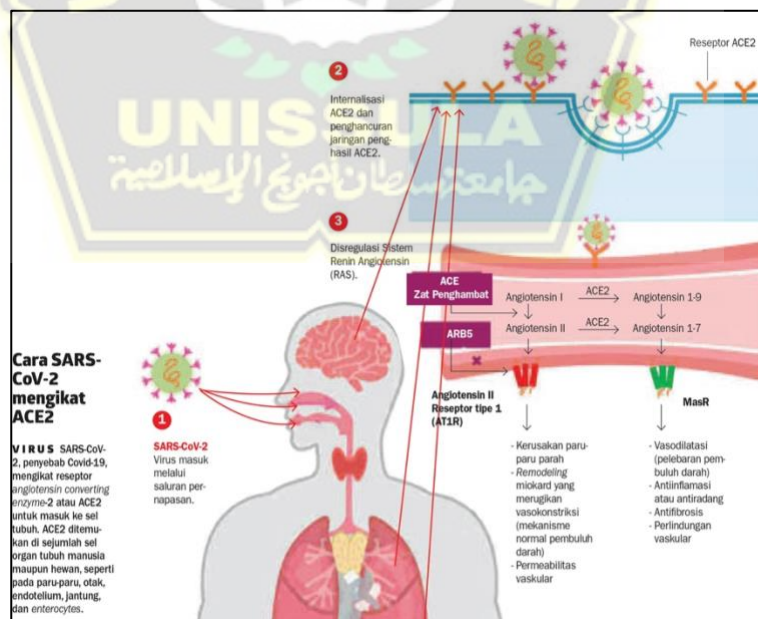
#### **2.3. Hubungan COVID-19 dengan Penyakit Jantung**

Walaupun target utama SARS-CoV-2 adalah pada saluran pernapasan, namun sistem jantung juga dapat terlibat dalam hal ini. Studi di China melaporkan dari 44.672 pasien positif COVID 19, 12,8% mempunyai riwayat hipertensi dan 4,2% penyakit kardiovaskuler. Di Indonesia sendiri hingga November 2020 tercatat pasien terkonfirmasi positif 50% memiliki penyakit penyerta hipertensi, 35,5% diabetes, 18,5% penyakit kardiovaskuler, dan 9% penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), (Kementerian Kesehatan Indonesia, 2020).

Pasien yang memiliki penyakit penyerta jantung seperti PJK dan gagal jantung akan lebih berisiko untuk mengalami gejala yang berat. Peranan penting dalam keterkaitan antara COVID-19 dengan penyakit jantung terletak pada ACE2. Pada sistem kardiovaskuler, enzim ini berfungsi untuk membuat



pembuluh darah vasokonstriksi yang kemudian dapat meningkatkan tekanan darah. Namun disamping itu, ACE2 juga berperan dalam COVID19, enzim ini menjadi reseptor bagi virus corona dan dapat mengikat protein spike. SARS-CoV-2 memasuki tubuh melalui reseptor ACE2, yang salah satunya terdapat pada jantung (Clerkin et al., 2020). Seseorang yang menderita penyakit jantung akan cenderung lebih mudah terkena COVID-19 karena pada penderita jantung ekspresi ACE2 akan cenderung meningkat (Chen and Hao, 2020). Disamping itu, konsumsi obat ACE inhibitor (ACEi) dan ARB untuk pengobatan penyakit jantung juga dapat menyebabkan penderita lebih mudah terkena COVID-19. Hal ini disebabkan karena meningkatnya ekspresi ACE2 akibat konsumsi obat tersebut. Peningkatan ekspresi enzim inilah yang menyebabkan virus corona akan lebih mudah menginfeksi tubuh karena dapat dengan mudah berikatan dengan sel target akibat meningkatnya jumlah reseptor dalam tubuh.

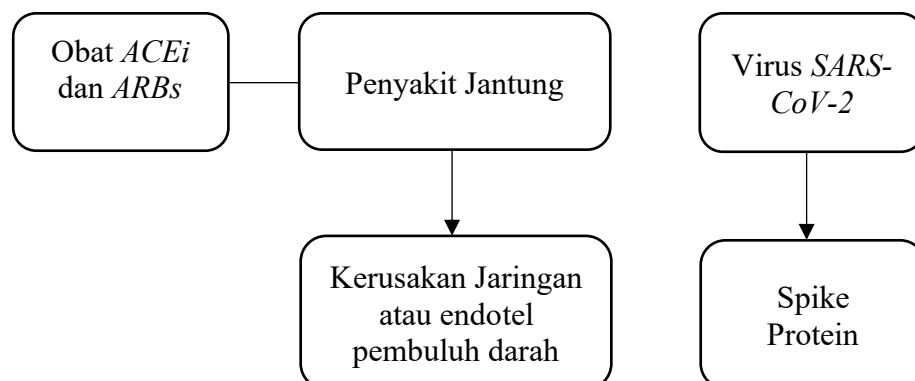


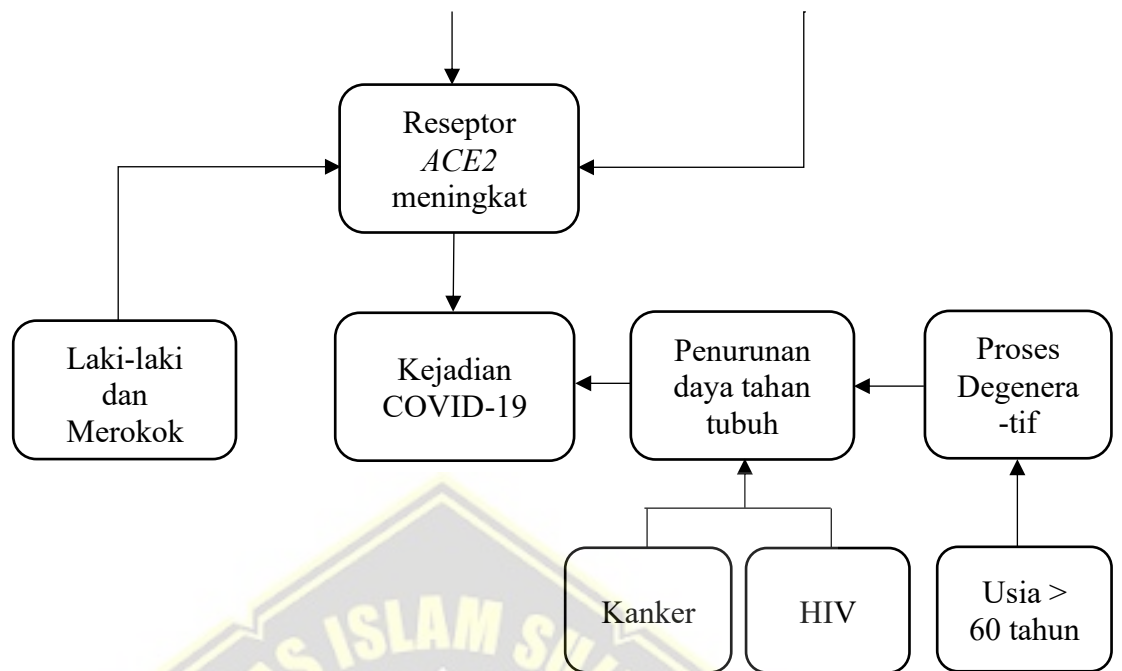
Gambar 2. 1 Ikatan SARS-CoV 2 dengan ACE 2 (Vaduganathan & , 2020)

Infeksi SARS-CoV terjadi setelah virus masuk kemudian protein spike berikatan dengan reseptor dalam sel host yakni ACE2. Ikatan ini akan mengakibatkan terjadinya down regulation dari aktivitas ACE2, sehingga nanti efek enzim tersebut dalam menjaga tubuh menjadi hilang. Semakin virus menginfeksi dan bereplikasi membuat ekspresi dari ACE2 akan semakin menurun. Akibat down regulation dari aktivitas ACE2 akan menimbulkan infiltrasi neutrofil akibat respon endotoksin dan menyebabkan terjadinya akumulasi angiotensin II serta akan meningkatkan aktivasi Sistem Renin Angiotensi (SRA). Hal ini dapat menyebabkan terbentuknya jejas pada paru dan otot jantung (miokardium) (McMurray et al., 2020).

COVID-19 juga dapat mengakibatkan komplikasi jantung baru. Dimana risiko komplikasi akan meningkat pada usia tua atau seseorang yang memang sudah memiliki penyakit jantung sebelumnya. Komplikasi baru yang dapat terjadi ialah jejas miokardium, miokarditis, infark miokard akut (IMA), gagal jantung akut, tromboemboli dan aritmia (Matsushita et al., 2020).

#### 2.4. Kerangka Teori





**Gambar 2. 3 Kerangka Teori**

## 2.5. Kerangka Konsep



**Gambar 2. 4 Kerangka Konsep**

## 2.6. Hipotesis

Terdapat korelasi antara penyakit jantung dengan kejadian COVID-19



## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian**

Jenis penelitian yang digunakan yaitu observasional dengan menggunakan rancangan penelitian cross sectional.

#### **3.2. Variabel dan Definisi Operasional**

##### **3.2.1. Variabel**

###### **3.2.1.1. Variabel Bebas**

Penyakit Jantung

###### **3.2.1.2. Variabel Tergantung**

Kejadian COVID-19

##### **3.2.2. Definisi Operasional**

###### **3.2.2.1. Kejadian COVID-19**

Pasien yang dirawat di ruang isolasi COVID-19, baik dengan hasil pemeriksaan RT-PCR positif maupun negatif.

Skala : Nominal

###### **3.2.2.2. Penyakit Jantung**

Pasien yang terdapat gambaran kardiomegali pada pemeriksaan radiologi atau terdiagnosis penyakit jantung oleh Dokter Penanggung Jawab Pelayanan (DPJP) di dalam data rekam medis.

Skala : Nominal

### **3.3. Populasi dan Sampel**

#### **3.3.1. Populasi Target**

Populasi target adalah pasien rawat inap di ruang isolasi COVID-19 dan disertai foto Radiologi Thorax AP/PA terdapat gambaran bronkopneumonia di RS Islam Sultan Agung Semarang.

#### **3.3.2. Populasi Terjangkau**

Populasi terjangkau adalah pasien rawat inap di ruang isolasi COVID-19 dan disertai foto Radiologi Thorax AP/PA terdapat gambaran bronkopneumonia di RS Islam Sultan Agung Semarang dari Maret 2020 sampai Maret 2021.

#### **3.3.3. Sampel Penelitian**

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien rawat inap di ruang isolasi COVID-19 dan disertai foto Radiologi Thorax AP/PA terdapat gambaran bronkopneumonia di RS Islam Sultan Agung Semarang dari Maret 2020 sampai Maret 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

#### **3.3.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

##### **3.3.4.1. Kriteria Inklusi**

- 1) Pasien COVID-19 gejala moderate sampai kritis, dengan kriteria gejala sebagai berikut (Kementerian Kesehatan Indonesia, 2020) :
  - Gejala Umum : demam, rasa lelah, dan batuk kering
  - Gejala Sedang : disertai radang paru-paru ringan tanpa bantuan oksigen



- Gejala Berat : radang paru-paru berat, demam atau dalam pengawasan infeksi, ditambah satu dari : laju pernapasan > 30 x/menit, gangguan pernafasan berat, atau saturasi oksigen darah (SpO2) <93% atau rasio PaO2/FiO2 < 300.
- Gejala Kritis : ARDS, sepsis dan syok septik dan/atau gagal organ termasuk gagal jantung

#### 3.3.4.2. Kriteria Eklusi

- Data Rekam Medis tidak lengkap
- Menderita penyakit selain penyakit jantung seperti : Kanker, HIV

#### 3.3.4.3. Besar Sampel

$$n = \frac{Z\alpha^2 PQ}{d^2}$$

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,5 \times 0,5}{0,1^2}$$

$$n = \frac{3,84 \times 0,25}{0,01}$$

$$n = 96$$

Keterangan :

n = Jumlah subjek yang diperlukan

P = proporsi penyakit atau keadaan yang dicari

Q = 1- P, yaitu proporsi untuk terjadinya suatu kejadian

Z $\alpha$  = Deviat baku dari alpha (1,960) dengan  $\alpha = 0,05$

$\alpha$  = tingkat kemaknaan

d = tingkat ketepatan absolut yang dikehendaki

Dengan demikian dibutuhkan minimal 96 pasien baik dengan RT-PCR positif maupun negative yang menderita penyakit jantung maupun non penyakit jantung.

### **3.3.5. Aturan Pengambilan Sampel**

Teknik pengambilan sampel yang digunakan ialah Teknik Total Sampling. Sampel dalam metode ini menggunakan kriteria yang sudah ditentukan oleh peneliti, yakni kriteria inklusi dan eksklusi.

### **3.4. Instrumen Penelitian**

Instrumen penelitian yang dibuat oleh peneliti yaitu menentukan penyakit jantung berpengaruh dengan kejadian COVID-19 dengan menggunakan data rekam medis pasien.

### **3.5. Cara Penelitian**

Penelitian ini dilakukan melalui beberapa langkah, yaitu:

#### **1. Persiapan Penelitian**

Persiapan dimulai dengan pengajuan judul penelitian, kemudian penyusunan proposal penelitian sampai dengan seminar proposal penelitian.

#### **2. Pelaksanaan Penelitian**

Sebelum pelaksanaan dilakukan, terlebih dahulu mengurus surat izin penelitian di RS Islam Sultan Agung Semarang.

#### **3. Pengambilan Data**

Mengambil sampel dari data rekam medis pasien COVID-19 yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eklusi di RS Islam Sultan Agung Semarang.

4. Pengolahan Data

Penyusunan laporan hasil penelitian

5. Analisis Data

Menganalisis data yang diperoleh

**3.6. Tempat dan Waktu Penelitian**

3.6.1. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.6.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dimulai pada bulan Maret 2021 sampai dengan Agustus 2021.

**3.7. Analisis Hasil**

Data akan dianalisis dengan analisis deskriptif terlebih dahulu untuk mencari distribusi frekuensi, karena data berupa data nominal maka data kemudian diuji korelasi dengan menggunakan korelasi kontingensi. Kekuatan hubungan dapat dilihat pada tabel nilai r (rho) (Dahlan, 2013).

Interval Koefisien	Tingkat Hubungan
0,000 – <0,2	Sangat lemah
0,20 – <0,4	Lemah
0,40 – <0,6	Cukup
0,60 – <0,8	Kuat
0,80 – 1,00	Sangat kuat

Tabel 3. 1 Rentang Nilai r

## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

#### 4.1. Hasil Penelitian

##### 4.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada bulan Juni-Juli 2021. Data penelitian ini didapatkan dari pencatatan langsung data rekam medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Penelitian ini pada awalnya melibatkan 179 pasien sebagai populasi penelitian, dimana ada 12 pasien yang tidak memenuhi kriteria inklusi dan ada 64 pasien yang memenuhi kriteria eksklusi, sehingga didapatkan hasil akhir sebanyak 103 pasien yang digunakan sebagai subjek penelitian untuk diteliti. Hasil penelitian ini, yakni yang berupa karakteristik subjek penelitian ditampilkan pada tabel 4.1.

Tabel 4.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	RT-PCR COVID-19		Nilai <i>p</i>
	Positif n = 69 (%)	Negatif n = 34 (%)	
Usia (tahun)	44,01 ± 13,71	43,45 ± 19,43	0,845 <sup>t</sup>
Jenis Kelamin			0,838 <sup>c</sup>
Laki-laki	38 (55,1)	18 (52,9)	
Perempuan	31 (44,9)	16 (47,1)	
Lama Perawatan (hari)	11,36 ± 4,32	4,06 ± 1,78	< 0,001 <sup>m</sup>
Gejala			
Demam	58 (84,1)	15 (44,1)	< 0,001 <sup>c</sup>
Batuk	62 (89,9)	15 (44,1)	< 0,001 <sup>c</sup>
Sesak Napas	46 (66,7)	19 (55,9)	0,286 <sup>c</sup>
Pilek	15 (21,7)	2 (5,9)	0,041 <sup>c</sup>

Variabel	RT-PCR COVID-19		Nilai <i>p</i>
	Positif n = 69 (%)	Negatif n = 34 (%)	
Diare	3 (4,3)	3 (8,8)	0,394 <sup>f</sup>
Pusing	6 (8,7)	6 (17,6)	0,204 <sup>f</sup>
Mual	11 (15,9)	4 (11,8)	0,404 <sup>f</sup>
Muntah	5 (7,2)	4 (11,8)	0,337 <sup>f</sup>
Lemas	15 (21,7)	10 (29,4)	0,393 <sup>c</sup>
Anosmia	1 (1,4)	0 (0,0)	1,000 <sup>f</sup>
Nyeri Ulu Hati	7 (10,1)	4 (11,8)	1,000 <sup>f</sup>
Nyeri Telan	8 (11,6)	0 (0,0)	0,05 <sup>f</sup>
Bingung	1 (1,4)	0 (0,0)	1,000 <sup>f</sup>
Onset Gejala (hari)	4,36 ± 4,48	1,9 ± 3,22	0,004 <sup>m</sup>
Hasil Laboratoris			
Hemoglobin (gr/dL)	13,9 ± 1,55	13,25 ± 1,92	0,048 <sup>t</sup>
Leukosit (sel)	8,26 ± 5,83	12,26 ± 7,16	< 0,001 <sup>m</sup>
Trombosit (x 10 <sup>3</sup> sel)	249,7 ± 111,7	269,8 ± 128,8	0,132 <sup>m</sup>
Limfosit (%)	22,26 ± 10,79	17,17 ± 12,64	0,007 <sup>m</sup>
Penyakit Jantung	40 (58,0)	19 (55,9)	0,084 <sup>k</sup>

Keterangan: <sup>m</sup> = Mann Whitney; <sup>c</sup> = Chi square; <sup>f</sup> = Fisher; <sup>t</sup> = independent T-test; <sup>k</sup> = koefisien kontingensi

Tabel 4.1 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan rerata usia antara pasien positif dan negatif COVID-19. Proporsi jenis kelamin juga tidak menunjukkan adanya perbedaan antara dua kelompok tersebut. Pada pasien yang positif COVID-19, didapatkan rerata durasi rawat inap yang secara signifikan lebih lama dari pada pasien yang negatif COVID-19 ( $p < 0,001$ ). Berdasarkan gejala, didapatkan gejala demam, batuk, pilek, dan nyeri telan yang secara signifikan lebih banyak ditemukan pada pasien yang positif COVID-19 dibandingkan pasien yang negatif COVID-19 ( $p < 0,05$ ). Proporsi pasien dengan gejala sesak napas, diare, pusing, mual, muntah, lemas, anosmia, nyeri ulu hati, dan bingung tidak berbeda antara pasien yang positif COVID-19 dan negatif

COVID-19. Pasien positif COVID-19 mempunyai onset gejala yang secara signifikan lebih lama daripada pasien negatif COVID-19 ( $p = 0,004$ ). Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan bahwa pasien positif COVID-19 memiliki kadar hemoglobin yang secara signifikan lebih tinggi ( $p = 0,048$ ), memiliki angka leukosit yang secara signifikan lebih rendah ( $p < 0,001$ ), dan memiliki proporsi limfosit yang secara signifikan lebih tinggi ( $p = 0,007$ ) dibandingkan pasien negatif COVID-19. Jumlah trombosit antara dua kelompok tersebut tidak berbeda secara statistik. Tidak terdapat perbedaan jumlah proporsi komorbid penyakit jantung antara kelompok pasien positif COVID-19 dan negatif COVID-19 ( $p = 0,084$ ).

#### 4.1.2. Korelasi Antara Penyakit Jantung dengan Kejadian COVID-19

Korelasi antara penyakit jantung dengan Kejadian COVID-19 dianalisis menggunakan metode koefisien kontingensi. Metode ini dipilih karena kedua variabel tersebut memiliki skala kategorik. Uji hipotesis ini dilakukan di aplikasi SPSS versi 22.

*Tabel 4.2 Korelasi Antara Penyakit Jantung dengan Kejadian COVID-19*

		COVID-19		Total	Nilai $p$
		Ya	Tidak		
Penyakit Jantung	Ya	N	40	19	59
		%	58,0%	55,9%	57,3%
	Tidak	N	29	15	44
		%	42,0%	44,1%	42,7%
Total	N	69	34	103	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	0,84



Tabel 4.2 menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi antara penyakit jantung dengan Kejadian COVID-19 ( $p = 0,84$ ;  $p > 0,05$ ). Data yang dilaporkan menunjukkan bahwa angka kejadian penyakit jantung pada pasien dengan COVID-19 di RS Islam Sultan Agung Semarang adalah sebesar 58,0%.

#### 4.2. Pembahasan

Hasil penelitian ini membuktikan bahwa tidak terdapat perbedaan rerata usia maupun jenis kelamin antara pasien yang positif COVID-19 dan negatif COVID-19. Pada pasien yang positif COVID-19, didapatkan rerata durasi rawat inap yang secara signifikan lebih lama dari pada pasien yang negatif COVID-19 ( $p < 0,001$ ). Berdasarkan gejala, didapatkan gejala demam, batuk, pilek dan nyeri telan yang secara signifikan lebih banyak ditemukan pada pasien yang positif COVID-19 dibandingkan pasien yang negatif COVID-19 ( $p < 0,05$ ). Proporsi pasien dengan gejala sesak napas, diare, pusing, mual, muntah, lemas, anosmia, nyeri ulu hati, dan bingung tidak berbeda antara pasien yang positif COVID-19 dan negatif COVID-19. Pasien positif COVID-19 memiliki onset gejala yang secara signifikan lebih lama daripada pasien negatif COVID-19 ( $p = 0,004$ ).

Penelitian yang sudah banyak dilakukan diberbagai negara menunjukkan hasil yang bervariasi. Ada penelitian yang menunjukkan hasil yang hampir sama dengan penelitian ini, namun ada beberapa juga menunjukkan hasil yang berbeda. Salah satu hasil penelitian yang sama adalah penelitian yang dilakukan oleh Wu (2020) di China. Hasil penelitian yang melibatkan 199 pasien tersebut melaporkan bahwa mayoritas (98%) pasien

COVID-19 dalam studi mereka mengalami demam dan (73%) mengalami batuk, kemudian disusul dengan gejala lain seperti kelelahan, nyeri otot, dan dyspnea (Wu P, et al., 2020). Penelitian lain yang dilakukan Huang (2020) di China didapatkan bahwa dari 41 pasien 98% mengalami demam, 76% pasien batuk, dan 44% mialgia (Huang et al., 2020). Penelitian lain di Perancis oleh Zayet pada tahun 2020 pun menunjukkan hal yang serupa. Penelitian dengan desain cross sectional yang bertujuan untuk membandingkan gejala antara pasien COVID-19 dengan pasien influenza yang melibatkan 124 pasien tersebut menunjukkan bahwa demam secara signifikan lebih sering terjadi pada pasien COVID-19 daripada pasien influenza, serta pasien COVID-19 juga memiliki onset demam yang secara signifikan cenderung lebih lama (Zayet et al., 2020).

Hasil penelitian yang sedikit berbeda terjadi pada penelitian yang dilakukan oleh Shen (2020) di China. Penelitian dengan desain cross sectional yang bertujuan untuk membandingkan gambaran klinis antara pasien COVID-19 dengan pasien influenza tersebut didapatkan hasil bahwa tidak ada satu pun gambaran klinis yang secara signifikan lebih banyak terjadi pada pasien COVID-19 dibandingkan dengan pasien influenza (Shen et al., 2020). Sebuah penelitian lain di China yang dilakukan oleh Zhao (2020) juga menunjukkan hasil yang berbeda dengan penelitian ini. Penelitian yang bertujuan untuk membandingkan gambaran klinis pasien COVID-19 dan pasien non COVID-19 menggunakan desain cross sectional tersebut

melaporkan bahwa tidak ditemukan perbedaan gejala maupun onset gejala yang signifikan antara dua kelompok pasien (Zhao et al., 2020).

Hasil penelitian ini dan beberapa penelitian lain yang sudah dilakukan membuktikan bahwa pasien COVID-19 memiliki gambaran klinis dan onset gejala yang berbeda-beda, hal ini memberikan petunjuk bagi para klinisi bahwa sebaiknya tidak hanya melihat seseorang terkena COVID-19 berdasarkan pada gejala dan onset gejala saja, paling tidak sampai adanya penelitian yang membahas masalah ini dengan systematic review maupun meta-analysis yang mendalam.

Hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan bahwa pasien positif COVID-19 memiliki kadar hemoglobin yang secara signifikan lebih tinggi ( $p = 0,048$ ), memiliki angka leukosit yang secara signifikan lebih rendah ( $p < 0,001$ ), dan memiliki proporsi limfosit yang secara signifikan lebih tinggi ( $p = 0,007$ ) dibandingkan pasien negatif COVID-19. Jumlah trombosit antara dua kelompok tersebut tidak berbeda secara statistik. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Usul (2020) di Turki. Penelitian dengan desain cross sectional yang melibatkan 282 pasien tersebut melaporkan bahwa pasien positif COVID-19 mempunyai kadar leukosit yang secara signifikan lebih rendah daripada pasien negatif ( $p < 0,05$ ). Kadar limfosit juga ditemukan lebih tinggi pada pasien COVID-19. Kadar hemoglobin dilaporkan bahwa secara signifikan cenderung lebih tinggi ( $p < 0,05$ ), sedangkan kadar trombosit didapati cenderung lebih rendah (Usul et al., 2020). Pasien COVID-19 dengan trombosit yang relatif rendah dan

leukosit yang rendah juga tercatat dalam penelitian yang dilakukan oleh Guan di China (Guan et al., 2020). Penelitian yang dilakukan Xu di China juga mendapatkan bahwa pasien COVID-19 cenderung memiliki jumlah leukosit yang rendah (Xu XW, et al., 2020). Penelitian lain di Singapura justru mengemukakan sedikit berbeda, dimana pasien COVID-19 yang berada di ICU mempunyai tingkat limfosit yang jauh lebih rendah di awal masa penyakit (Fan BE, et al., 2020). Kadar limfosit rendah juga dilaporkan terjadi pada pasien COVID-19 yang kritis di Washington, Amerika Serikat dan di Wuhan, China dimana dari 52 pasien kritis, 85% pasien dilaporkan mengalami limfopenia (Yang X, et al., 2020).

Saat masa inkubasi yakni 1-14 hari serta masa permulaan penyakit, bila ada gejala tidak khas jumlah leukosit dan limfosit darah tepi normal atau cenderung menurun. Saat virus mulai bereplikasi dalam tubuh hal ini akan mempengaruhi jaringan yang mengekspresikan *ACE2* tinggi salah satunya jantung. Hari ke 7-14 sejak gejala awal timbul akan terjadi gejala klinis yang melonjak. Di fase ini sitokin dan mediator inflamasi meningkat dan dapat dicirikan sebagai badai sitokin. Meskipun masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai penyebab yang mendasari, namun beberapa faktor diduga berperan pada terjadinya limfopenia pada pasien COVID-19. Telah dikemukakan bahwa limfosit mengekspresikan reseptor *ACE2* sehingga membuat virus corona dapat menginfeksi sel-sel darah putih tersebut dan menyebabkan lisis. Badai sitokin yang terjadi dengan peningkatan kadar

interleukin, khususnya IL-6,IL-2,IL-7, faktor perangsang granulosit, INF-y protein serta TNF a dapat membuat limfosit apoptis (Terpos, et al., 2020).

Penyebab trombositopenia pada pasien COVID-19 diduga terjadi karena *SARS-CoV-2* yang dapat menginfeksi sel sumsum tulang sehingga menyebabkan hematopoiesis abnormal. Dugaan ini didasarkan bahwa *HCoV-229E* yang memiliki karakter antigen sama dengan *SARS-CoV-2*, dimana CD13 yang berperan sebagai reseptor untuk *HCoV-229E* masuk kedalam sel sumsum dan trombosit yang kemudian dapat menghambat pertumbuhan dan apoptosis pada sumsum tulang sehingga menyebabkan terjadinya kelainan pada hematopoiesis serta menyebabkan pembentukan trombosit dalam tubuh terhambat sehingga menjadi trombositopenia (Xu, Zhou and Xu, 2020).

Hasil tabulasi silang menunjukkan tidak adanya perbedaan jumlah proporsi komorbid penyakit jantung yang signifikan antara kelompok pasien positif COVID-19 dan negatif COVID-19 (58,0% vs 55,9%;  $p = 0,084$ ). Hasil analisis juga menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi antara penyakit jantung dengan Kejadian COVID-19 ( $p = 0,84$ ;  $p > 0,05$ ). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Steven di Medan (2020) yang melibatkan 41 pasien, dimana hasilnya tidak ditemukan adanya hubungan antara penyakit jantung dengan kejadian COVID-19 dibandingkan dengan pneumonia non COVID-19 pada pasien yang di diagnosis dengan RT-PCR (Steven, 2021).

Berdasarkan data penelitian dari 103 sampel yang digunakan, proporsi pasien COVID-19 yang menderita penyakit jantung dengan gejala COVID-



19 sedang ada sebanyak 90 dan yang menderita penyakit jantung dengan gejala COVID-19 berat sebanyak 13 pasien.

Penyakit kardiovaskular (cardiovascular disease – CVD) merupakan komorbiditas umum yang diamati pada pasien yang terinfeksi SARS atau MERS (dengan prevalensi masing-masing 10% dan 30%) (Madjid et al., 2020). Serangkaian laporan tentang karakteristik klinis pasien dengan COVID-19 juga menggambarkan temuan serupa (Clerkin et al., 2020). Pada laporan awal dari Wuhan yang melibatkan 41 pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19, prevalensi penyakit penyerta adalah 32% yang terdiri dari diabetes (20%), hipertensi (15%) dan penyakit kardiovaskular lainnya. (15%) (Huang et al., 2020).

Prevalensi yang tinggi dari komorbiditas ini lebih tinggi pada pasien yang mengalami COVID-19 berat (pasien yang memerlukan perawatan di ICU) dan pada pasien yang meninggal. Pada studi kohort terhadap 138 pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 di Wuhan, 31% pasien menderita hipertensi (58% pasien di ICU) dan 15% pasien memiliki CVD lain (25% pasien di ICU) (Wang, 2020). Demikian pula, dalam studi kohort multisenter yang melibatkan 191 pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 di Wuhan, 48% pasien memiliki penyakit penyerta (67% dari mereka yang meninggal), 30% pasien memiliki hipertensi (48% dari mereka yang meninggal), 19 % pasien menderita diabetes (31% dari mereka yang meninggal) dan 8% pasien menderita penyakit jantung koroner (24% dari mereka yang meninggal) (Zhou et al., 2020).



Hasil serupa juga didapatkan pada penelitian di negara-negara lain. Pada penelitian yang melibatkan 1.591 pasien dengan COVID-19 yang dirawat di ICU di Italia, 49% pasien memiliki hipertensi yang sudah ada sebelumnya, 21% memiliki CVD, dan 17% menderita diabetes (Grasselli et al., 2020). Pada penelitian lain di New York, Amerika Serikat, yang melibatkan 393 pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19, sebanyak 50% pasien menderita hipertensi (54% pasien dirawat di ICU), 25% dari pasien memiliki diabetes (28% pasien dirawat di ICU), dan 14% pasien memiliki penyakit jantung koroner (19% pasien dirawat di ICU) (Goyal et al., 2020).

Beberapa penelitian juga telah melaporkan efek COVID-19 terhadap sistem kardiovaskular, yaitu menyebabkan terjadinya kardiomiopati, gagal jantung, dan infark miokard akut. Patofisiologi mengenai kerusakan miokard yang disebabkan oleh infeksi COVID-19 masih belum sepenuhnya diketahui. Penelitian menyoroti bahwa patogenesis mungkin mencerminkan proses replikasi dan penyebaran virus di dalam kardiomyosit itu sendiri. Cytokine storm yang dipicu oleh *SARS-CoV-2* dengan konsekuensi inflamasi sistemik dapat menyebabkan kerusakan miokard. Kerusakan miokard yang tiba-tiba ini dapat menyebabkan penurunan kekuatan kontraktilitas jantung secara tiba-tiba, menghasilkan defisit inotropik, peningkatan tekanan pengisian, dan akhirnya terjadi gagal jantung akut (Ye et al., 2020).

Gagal jantung merupakan penyebab penting kematian pada pasien COVID-19 dan terjadi sebagai akibat dari mekanisme agresi miokard yang

berbeda seperti cedera miokard langsung oleh aksi virus, kerusakan inflamasi tidak langsung dan langsung, ketidakseimbangan pasokan-permintaan O<sub>2</sub>, dan peningkatan kejadian aterotrombotik karena destabilisasi inflamasi plak aterosklerosis yang mengakibatkan disfungsi miokard akut (Inciardi et al., 2020). Kerusakan miokard langsung terjadi sebagai akibat dari interaksi *SARS-CoV-2* dengan jaringan miokard. Hal ini dapat terjadi karena pericyte jantung mengekspresikan *ACE2*, sehingga *SARS-CoV-2* cenderung akan berikatan padanya (Guo et al., 2020). Tingkat bukti ilmiah tentang terjadinya infark miokard akut disebabkan COVID-19 masih rendah, terdapat banyak penelitian yang menghubungkan infark miokard akut dengan infeksi oleh *SARS-CoV-2*. Pada prinsipnya, cytokine storm disertai dengan hipoksemia dapat menyebabkan ketidakstabilan plak aterosklerotik yang menyebabkan trombosis koroner dan akhirnya infark (Thygesen & Alpert, 2018).

Mengingat bahwa *ACE2* adalah reseptor untuk *SARS-CoV-2*, kemungkinan risiko infeksi virus ini perlu dipertimbangkan karena *ACE inhibitor* (atau inhibitor sistem renin-angiotensin-aldosterone lainnya) merupakan salah satu obat yang umum digunakan oleh penderita penyakit jantung. Terkait masalah ini, beberapa asosiasi kardiologi dunia, yaitu American College of Cardiology, American Heart Association, Chinese Society of Cardiology, European Society of Cardiology, dan Heart Failure Society of America telah mengeluarkan pernyataan yang merekomendasikan untuk melanjutkan penggunaan obat *ACE inhibitor* bagi pasien yang saat ini menggunakan obat-obatan ini (Bozkurt et al., 2020). Rekomendasi ini

didukung oleh studi klinis dari Spanyol (n = 1,139) (de Abajo, 2020), Italia (n = 6,772) (Mancia et al., 2020), dan Amerika Serikat (n = 5,894 dan 1,735) (Mehta et al., 2020), (Reynolds et al., 2020).

Secara teori, *ACE* dan *ACE2* berbeda meskipun kesamaan struktural yang tinggi antara kedua enzim tersebut. Diketahui bahwa *ACE* mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II, sedangkan *ACE2* menurunkan angiotensin II menjadi angiotensin (Guyton & Hall, 2014). Obat golongan *ACE inhibitor* mencegah konversi dari angiotensin I menjadi angiotensin II, sedangkan *ARB* menghambat reseptor angiotensin II tipe 1, oleh karena itu, pada dasarnya tidak ada kelas obat yang mempengaruhi *ACE2* secara langsung. Tidak ada bukti langsung yang ditemukan untuk menunjukkan bahwa peningkatan regulasi *ACE2* mempengaruhi kerentanan terhadap infeksi *SARS-CoV-2* (Vaduganathan et al., 2020).

Hingga laporan penelitian ini dibuat, belum ada penelitian yang membuktikan korelasi antara penyakit jantung dengan Kejadian COVID-19. Tidak ada juga bukti yang membuktikan bahwa pemberian *ACEI* maupun *ARB* akan menyebabkan ekspresi *ACE2* terganggu sehingga meningkatkan resiko terinfeksi *SARS-CoV-2*. Hal tersebut masih berupa hipotesis yang membutuhkan penelitian mendalam lagi untuk dibuktikan.

Penelitian ini memiliki keterbatasan, yakni sampel penelitian yang berupa data rekam medis pasien COVID-19 tidak dikelompokkan berdasarkan derajat sedang maupun berat sehingga sampelnya menjadi tidak homogen.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Kesimpulan**

1. Angka kejadian penyakit jantung pada pasien dengan COVID-19 di RS Islam Sultan Agung Semarang adalah sebesar 58%.
2. Tidak terdapat korelasi antara penyakit jantung dengan kejadian COVID-19 di RS Islam Sultan Agung Semarang.

#### **5.2. Saran**

Bagi penelitian selanjutnya agar mempertimbangkan variabel yang tidak dapat dikendalikan pada penelitian ini, yakni sampel berupa data pasien COVID-19 yang tidak dikelompokkan berdasarkan derajat sedang atau berat sehingga sampel menjadi tidak homogen.

## DAFTAR PUSTAKA

- (PDP), P. D. P. I. (2020) PNEUMONIA COVID-19 DIAGNOSIS, Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Alemzadeh-Ansari, M. (2020) 'Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular events', *Research in Cardiovascular Medicine*, 9(1), p. 1. doi: 10.4103/rcm.rcm\_9\_20.
- Bozkurt, B., Kovacs, R., & Harrington, B. (2020). Joint HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. *Journal of Cardiac Failure*, 26(5), 370. <https://doi.org/10.1016/J.CARDFAIL.2020.04.013>
- Carroll, K. C. dan Hobden, J. A. (2016) Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology, Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology.
- CDC Weekly, C. (2020) 'The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020', *China CDC Weekly*, 2(8), pp. 113–122. doi: 10.46234/ccdcw2020.032.
- Chen, H., Guo, J., Wang, C., Luo, F., Yu, X., Zhang, W., Li, J., Zhao, D., Xu, D., Gong, Q., Liao, J., Yang, H., Hou, W., & Zhang, Y. (2020). 'Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records'. *The Lancet*, 395(10226), 809–815. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
- Chen, L. dan Hao, G. (2020) 'The role of angiotensin-converting enzyme 2 in coronaviruses/influenza viruses and cardiovascular disease', *Cardiovascular research*, 116(12), pp. 1932–1936. doi: 10.1093/cvr/cvaa093.
- Clerkin, K. J., Fried, J. A., Raikhelkar, J., Sayer, G., Griffin, J. M., Masoumi, A., Uriel, N. (2020). COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*, 141, 1648–1655. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
- de Abajo, F. (2020). Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet* (London, England), 395(10238), 1705–1714.



[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31030-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31030-8)

- de Simone, G. (2020) 'Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers', *European Society of Cardiology*.
- Dhand, R. dan Li, J. (2020) 'Coughs and Sneezes: Their Role in Transmission of Respiratory Viral Infections, including SARS-CoV-2', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. doi:10.1164/rccm.202004-1263PP.
- Fang, L., Karakiulakis, G. dan Roth, M. (2020) 'Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?', *The Lancet Respiratory Medicine*. Elsevier Ltd, 8(4), p. e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
- Fehr, A. R. dan Perlman, S. (2015) 'Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis', in *Coronaviruses: Methods and Protocols*. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7\_1.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, & Zhong NS; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Gurwitz, D. (2020) 'Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics', *Drug Development Research*. doi: 10.1002/ddr.21656.
- Goyal, P., Choi, J. J., Pinheiro, L. C., Schenck, E. J., Chen, R., Jabri, A., ... Safford, M. M. (2020). Clinical Characteristics of COVID-19 in New York City. *The New England Journal of Medicine*, 382(24), 2372–2374. <https://doi.org/10.1056/NEJMC2010419>
- Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., ... Pesenti, A. (2020). Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy.



JAMA, 323(16), 1574. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.5394>

Guo, Y. R., Cao, Q. D., Hong, Z. S., Tan, Y. Y., Chen, S. D., Jin, H. J., ... Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status. *Military Medical Research*. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>

Guyton, & Hall. (2014). *Guyton dan Hall Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. Elsevier, Singapore. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-5452-8.00020-2>

Han, Y. dan Yang, H. (2020) 'The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective', *Journal of Medical Virology*. doi: 10.1002/jmv.25749.

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, & Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

Huang, I., Lim, M. A., & Pranata, R. (2020). Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression: Diabetes and COVID-19. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(4), 395–403. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>

International Council of Nurses (2020) 'High proportion of healthcare workers with COVID-19 in Italy is a stark warning to the world: protecting nurses and their colleagues must be the number one priority', *International Council of Nurses*.

Inciardi, R. M., Lupi, L., Zaccone, G., Italia, L., Raffo, M., Tomasoni, D., ... Metra, M. (2020). Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, 5(7), 1. <https://doi.org/10.1001/JAMACARDIO.2020.1096>

James H Diaz M D MPH&TM, D. P. H. (2020) 'Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19 | *Journal of Travel Medicine | Oxford Academic*', *Journal of Travel Medicine*.

- Kemenkes RI (2020a) 'Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Corona Virus deases (Covid-19)', Kementerian Kesehatan, 5, p. 178. Available at: [https://covid19.go.id/storage/app/media/Protokol/REV-05\\_Pedoman\\_P2\\_COVID-19\\_13\\_Juli\\_2020.pdf](https://covid19.go.id/storage/app/media/Protokol/REV-05_Pedoman_P2_COVID-19_13_Juli_2020.pdf).
- Kemenkes RI (2020b) 'Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19)', Germas.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2020) 'Pedoman Kesiapsiagaan Menghadapi Coronavirus Disease (COVID-19)', Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit.
- Lingeswaran, M., Goyal, T., Ghosh, R., Suri, S., Mitra, P., Misra, S., & Sharma, P. (2020) 'Inflammation, Immunity and Immunogenetics in COVID-19: A Narrative Review', *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 35(3), pp. 260-273. doi: 10.1007/s12291-020-00897-3.
- Liu, J., Liao, X., Qian, S., Yuan, J., Wang, F., Liu, Y., Wang, Z., Wang, F. S., Liu, L., & Zhang, Z.. (2020) 'Community transmission of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020', *Emerging Infectious Diseases*. 26(6), pp. 1320-1323. doi: 10.3201/eid2606.200239.
- Madjid, M., Safavi-Naeini, P., Solomon, S. D., & Vardeny, O. (2020). Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiology*. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
- Mancia, G., Rea, F., Ludergnani, M., Apolone, G., & Corrao, G. (2020). Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of COVID-19. *The New England Journal of Medicine*, 382(25), 2431–2440. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2006923>
- Matsushita, K., Marchandot, B., Jesel, L., Ohlmann, P., & Morel, O. (2020) 'Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System: A Review', *Journal of Clinical Medicine*. 9(5), pp. 1407. doi: 10.3390/jcm9051407.
- Vaduganathan, M., Vardeny, O., Michel, T., McMurray, J., Pfeffer, M. A., & Solomon, S. D. (2020) 'Special Report Renin – Angiotensin – Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19', 382(17), pp. 1–7. doi:

10.1056/NEJMSr2005760

Mehta, N., Kalra, A., Nowacki, A. S., Anjewierden, S., Han, Z., Bhat, P., ... Chung, M. K. (2020). Association of Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, 5(9), 1020–1026. <https://doi.org/10.1001/JAMACARDIO.2020.1855>

Müller-Nordhorn, J. and Willich, S. N. (2016) 'Coronary Heart Disease', in *International Encyclopedia of Public Health*. doi: 10.1016/B978-0-12-803678-5.00090-4.

Muttaqin, A. (2014) *Asuhan Keperrawatan Klien dengan Gangguan Sistem Kardivaskular dan Hematologi*, Salemba Medika.

Panggabean, M., 2009. *Buku Ilmu Penyakit Dalam : Gagal Jantung*. Jakarta: s.n.

Reynolds, H. R., Adhikari, S., Pulgarin, C., Troxel, A. B., Iturrate, E., Johnson, S. B., Hochman, J. S. (2020). Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of COVID-19. *The New England Journal of Medicine*, 382(25), 2441–2448. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2008975>

Rothan, H. A. and Byrareddy, S. N. (2020) 'The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak', *Journal of Autoimmunity*. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.

Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Stiyohadi B, & Syam AF., 2014. *Buku ajar ilmu penyakit dalam jilid I*. Edisi keempat penyunt. s.l.: Ilmu Penyakit Dalam.

Sommerstein, R., Kochen, M. M., Messerli, F. H., & Gräni, C. (2020) 'Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect?', *Journal of the American Heart Association*. doi: 10.1161/JAHA.120.016509.

Soriano, V. dan Barreiro, P. (2020) 'Impact of new coronavirus epidemics on HIV-infected patients', *AIDS Reviews*. doi: 10.24875/aidsrev.m20000031.

Steven, 2021. *Hubungan Riwayat Penyakit Hipertensi, Jantung Dan Diabetes Dengan Kerentanan Menderita COVID-19 Pada Rumah Sakit Mitra Sejati*

Medan Periode Maret 2020-Oktober 2020, Medan: Universitas Sumatera Utara.

Thygesen, J., & Alpert, M. (2018). Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Global heart*, 13(4), 305–338. <https://doi.org/10.1016/J.GHEART.2018.08.004>

Usul, E., Şan, İ., Bekgöz, B., & Şahin, A. (2020) ‘Role of hematological parameters in COVID-19 patients in the emergency room’, *Biomarkers in Medicine*, 14(13). doi: 10.2217/bmm-2020-0317.

Vaduganathan, M., Vardeny, O., Michel, T., McMurray, J. J. V., Pfeffer, M. A., & Solomon, S. D. (2020). Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19. *The New England Journal of Medicine*, 382(17), 1653–1659. <https://doi.org/10.1056/NEJMSR2005760>

Walter, E.J., Hanna-Jumma, S., Carraretto, M., & Forni, L. (2016) ‘The pathophysiological basis and consequences of fever’, *Critical Care*. doi: 10.1186/s13054-016-1375-5.

Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020) ‘Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China’, *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(11), pp. 1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.

Wang, J., Zhou, M. dan Liu, F. (2020) ‘Reasons for healthcare workers becoming infected with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China’, *Journal of Hospital Infection*. doi: 10.1016/j.jhin.2020.03.002.

Wang, Z., Qiang, W. dan Ke, H. (2020) ‘A Handbook of 2019-nCoV Pneumonia Control and Prevention’, Hubei Science and technology press.

Willim, H. A., Ketaren, I. dan Supit, A. I. (2020) ‘Dampak Coronavirus Disease 2019 terhadap Sistem Kardiovaskular’, 8(28), pp. 237–245.

World Health Organization (2020) Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus, World Health Organization.

World Health Organization dan Mission China Joint (2020) ‘Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)’, The WHO-



China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019.

- 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
- Xia, Y., Jin, R., Zhao, J., Li, W., & Shen, H. (2020) 'Risk of COVID-19 for cancer patients.', *The Lancet. Oncology*, 21(4), e180. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30150-9.
- Xu XW, Wu XX, Jiang XG et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 368, m606 (2020).
- Xu, P., Zhou, Q. and Xu, J. (2020) 'Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients', *Annals of Hematology*. doi: 10.1007/s00277-020-04019-0.
- Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., & Zhou, Y. (2020) 'Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis', *International Journal of Infectious Diseases*, 94, pp. 91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
- Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *The Journal of Infection*, 80(6), 607. <https://doi.org/10.1016/J.JINF.2020.03.037>
- Zayet, S., Kadiane-Oussou, N. J., Lepiller, Q., Zahra, H., Royer, P. Y., Toko, L., Gendrin, V., & Klopfenstein, T. (2020) Clinical features of COVID-19 and influenza : A comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes and Infection*, 22(9), 481–488. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.016>
- Zhang, T., Wu, Q. dan Zhang, Z. (2020) 'Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak', *Current Biology*. doi: 10.1016/j.cub.2020.03.022.
- Zhao, D., Yao, F., Wang, L., Zheng, L., Gao, Y., Ye, J., Guo, F., Zhao, H., & Gao, R. (2020) 'A Comparative Study on the Clinical Features of Coronavirus 2019 (COVID-19) Pneumonia With Other Pneumonias', *Clinical infectious*

diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 71(15), 756–761. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa247>

Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

