

MANIFESTASI EKSTRA PARU CORONAVIRUS DISEASE 2019**Telly Kamelia**

Division of Respiriology and Critical Care Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Dr. Cipto Mangunkusumo National General Hospital - Faculty of Medicine University of Indonesia

ABSTRACT

Nowadays, pandemic of COVID-19 impacts worldwide. Coronavirus Disease 2019 affect respiratory system dominantly. However, this virus can also affect other organ systems besides lungs, such as skin, eyes, and heart. This review article was aimed to describe the manifestation of Coronavirus Disease in another organ besides lungs.

Key words: manifestation, extra pulmonary, Coronavirus Disease 2019

ABSTRAK

Saat ini, dunia sedang terdampak pandemi Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Coronavirus Disease mayoritas mengenai paru. Namun, virus ini juga dapat menimbulkan manifestasi di berbagai organ tubuh lainnya, seperti kulit, mata, dan jantung. Review article ini bertujuan untuk memaparkan berbagai manifestasi Coronavirus Disease di berbagai organ tubuh selain paru.

Kata kunci: manifestasi, ekstra paru, Coronavirus Disease 2019

Address for corespondance :**Telly Kamelia**

Division of Respiriology and Critical Care Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Dr. Cipto Mangunkusumo National General Hospital - Faculty of Medicine University of Indonesia
Email : tellykamelia99@gmail.com

How to cite this article :

**MANIFESTASI EKSTRA PARU
CORONAVIRUS DISEASE 2019**

LATAR BELAKANG

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) telah ditetapkan sebagai pandemi oleh WHO. Seiring berjalannya waktu, jumlah kasus terus bertambah. Saat ini menurut laporan WHO pada tanggal 21 Juli 2020, jumlah kasus COVID-19 sebesar 14.562.550 kasus, dengan jumlah kematian global sebanyak 607.781 kematian.¹ Jumlah kasus di Asia Tenggara sebanyak 1.478.141 kasus dengan jumlah meninggal sebanyak 35.121 kasus.¹ Di Indonesia sendiri menurut data Kemenkes jumlah kasus pada tanggal 21 Juli 2020 sebanyak 89.869 kasus dengan jumlah kasus meninggal sebanyak 4.320 kasus.² Sedangkan jumlah kasus di Jakarta pada tanggal 21 Juli sebanyak 17.153 kasus dengan jumlah kasus meninggal sebanyak 758 kasus.² Sebagian besar infeksi COVID-19 terjadi pada orang dewasa. Namun, laporan terbaru menunjukkan terjadi peningkatan kasus infeksi pada anak-anak.

PATOGENESIS

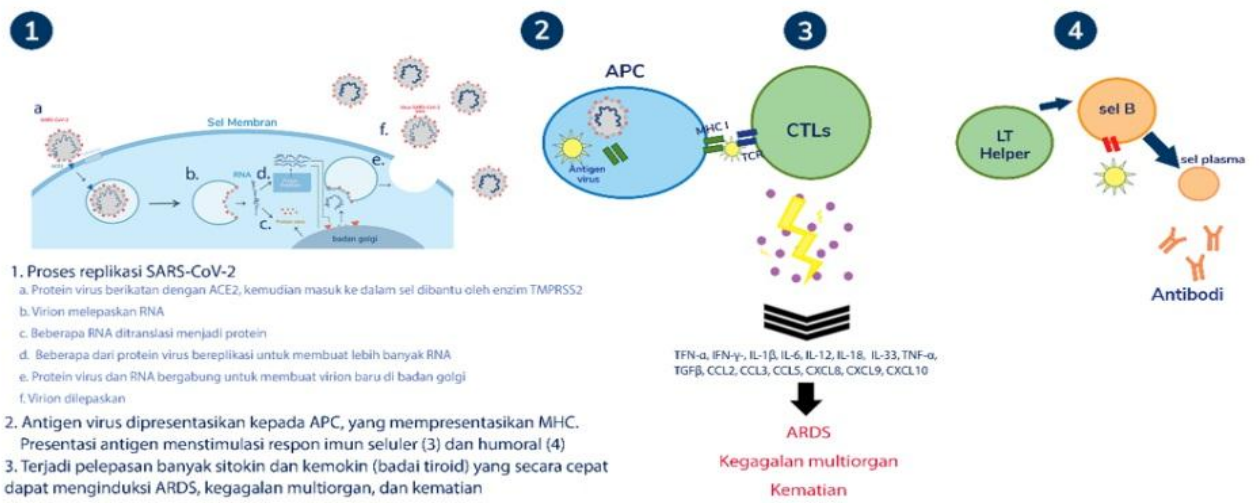
Coronavirus dapat menginfeksi manusia melalui penempelan struktur proteinnya dan kemudian melakukan replikasi. Pada studi yang dilakukan, protein S pada SARS-CoV dapat menempel pada reseptor di sel host yaitu enzim ACE-2 (angiotensin-converting enzyme 2). ACE-2 dapat ditemukan pada mukosa oral, nasal, nasofaring, paru, lambung, usus besar, otak, hati, limpa, dan sel epitel alveolar paru. Virus kemudian melakukan translasi, replikasi dan akhirnya rilis. Setelah terjadi transmisi, virus masuk ke saluran napas atas kemudian bereplikasi di sel epitel saluran napas atas. Selanjutnya virus menyebar ke saluran napas bawah. Infeksi virus ini diikuti respon imun bawaan dan spesifik dari manusia seperti terjadinya

peningkatan sitokin proinflamasi di serum seperti IL6, IL 12, IP10, MCP1, dan IFN gamma.³

Sama seperti virus SARS-CoV, virus SARS-CoV-2 menggunakan ACE-2 sebagai reseptor. Selain itu pada salah satu penelitian di Wuhan untuk COVID-19, ditemukan peningkatan nilai IL1 β , IFN γ , IP10, dan MCP1. Pada studi lain yang dilakukan pada pasien COVID-19 yang memerlukan perawatan ICU ditemukan konsentrasi lebih tinggi dari GCSF, IP10, MCP1, MIP1A, dan TNF alfa dibandingkan pada pasien yang tidak memerlukan perawatan ICU. Hal-hal tersebut di atas mendasari kemungkinan terjadinya cytokine storm yang berkaitan dengan tingkat keparahan penyakit.³

Virus SARS-CoV-2 diketahui dapat menular dari manusia ke manusia melalui droplet, dan kontak erat. Virus yang keluar bersama droplet dapat menempel di permukaan benda dan dapat menularkan kepada orang lain apabila orang tersebut menyentuh permukaan benda yang telah terkontaminasi virus tersebut. Virus juga dapat menular melalui karier asimtomatis. Selain itu, virus juga dapat menginfeksi saluran cerna dan dapat terdeteksi pada feses.^{4,5}

SARS-Cov-2 lebih stabil pada plastik dan baja dibandingkan pada tembaga dan cardboard. Virus masih terdeteksi samapai 72 jam setelah pajanan. Pada benda tembaga, virus sudah tidak terdeteksi setelah 4 jam pajanan. Sedangkan pada cardboard virus sudah tidak terdeteksi setelah 24 jam pajanan. Pada lingkungan aerosol, virus dapat bertahan selama 3 jam.⁶



Gambar 1. Skema Patogenesis Virus SARS-Cov-2⁵

Manifestasi di Kulit

Recalcanti melaporkan adanya manifestasi COVID-19 di kulit. Delapan puluh delapan pasien terinfeksi COVID-19, 18 pasien (20,4%) mengalami manifestasi kulit. Delapan pasien mengalami gejala manifestasi di kulit dari awal onset gejala, sedangkan 10 pasien mengalami gejala setelah menjalani perawatan di rumah sakit. Manifestasi kulit COVID-19 yang terjadi antara lain ruam erimatoso (14 pasien), urtikaria yang luas (3 pasien), vesikel *chickenpox-like* (1 pasien). Sebagian besar tampak di daerah punggung, perut, dan dada. Sebagian kecil pasien mengeluhkan gatal, sebagian besar tidak mengeluhkan gejala tersebut. Kelainan kulit ini akan menghilang dalam beberapa hari.⁷

Studi yang dilakukan Galvan Casas et al di Spanyol melaporkan sebanyak 375 kasus erupsi kulit terbaru tanpa diagnosis yang jelas pada pasien COVID-19 terkonfirmasi.⁸ Kelainan kulit pada pasien COVID-19 terdiri dari :

1. Pseudo-chillblain
Lesi kulit yang terjadi pada 19% kasus, terdiri dari eritema-edema di daerah akral disertai dengan vesikel atau pustul. Pseudo-chillblain sering ditemukan pada pasien dewasa muda. Lesi timbul selama rerata 12,7 hari dan dapat menyebabkan nyeri (32%) atau gatal (30%). Adanya pseudo-chillblain berkaitan dengan
2. Erupsi vesikuler

dengan tingkat keparahan lesi paru yang tidak begitu berat.⁸



Gambar 1. Lesi Pseudo-chillblain⁸



Gambar 2. Lesi Pseudo-chillblain⁸

Prevalensi erupsi vesikuler terjadi pada 9% kasus, timbul dalam rerata 10,4 hari. Erupsi vesikuler tampak di area badan dan dapat dapat pula muncul di area lengan. Lesi terdiri dari vesikel monomorfik dan 68% pasien mengeluh gatal.⁸



Gambar 3. Lesi Vesikel Monomorfik⁸

3. Urtikaria
Sembilan belas persen kasus covid-19 di kulit berupa urtikaria. Lesi terdistribusi di area badan dan tangan, sebagian besar gatal (92%), dan timbul dengan rerata 6,8 hari. Lesi berhubungan dengan tingkat keparahan yang lebih berat (tingkat mortalitas 2% kasus).⁴



Gambar 4. Lesi Urtikaria⁸

4. Livedo atau Necrosis
Lesi ini terjadi pada 6% kasus. Lesi pada pasien menunjukkan derajat yang berbeda-beda. Lesi livedoid/necrotic biasanya timbul pada pasien lanjut usia dengan tingkat keparahan penyakit yang lebih berat.⁸



Gambar 5. Lesi Livedoid⁸

5. Makulopapuler yang lain
Prevalensi kelainan kulit makulopapuler yang lain terjadi pada sebanyak 47%, durasi rerata 8,6 hari serta gatal (57%). Lesi terdistribusi perifolikuler. Sebagian dapat berupa lesi yang mirip dengan pitiriasis rosea, purpura, eritema elevatum diutinum atau eritema multiforme. Lesi ini berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit yang sedang.⁸



Gambar 6. Lesi Makulopapular⁸

Manifestasi di Mata

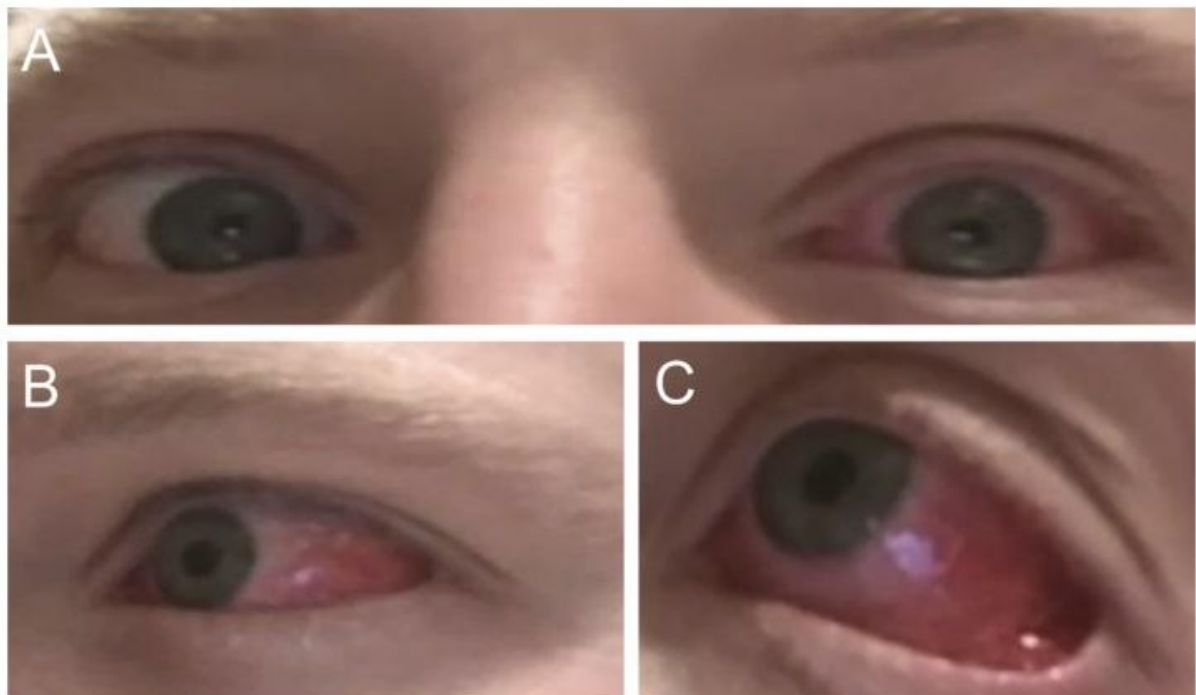
Ping Wu et al meneliti manifestasi klinis pada mata yang konsisten dengan konjungtivitis, termasuk kemosis, epifora, konjungtiva hiperemis, dan meningkatnya sekret pada 12 pasien covid-19. Tidak ada pasien covid-19 yang mengeluh pandangan buram. Pasien dengan gejala okular memiliki gambaran sel darah putih, neutrofil, procalcitonin, CRP, dan LDH yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan pasien tanpa manifestasi okular. Deteksi PCR covid-19 dari spesimen konjungtiva rendah.⁹

Daruich et al melaporkan satu kasus manifestasi okular pada covid-19 di Argentina. Pasien laki-laki usia 27 tahun mengeluhkan sensasi benda asing dan mata merah pada mata kiri. Pemeriksaan fisis menunjukkan edema

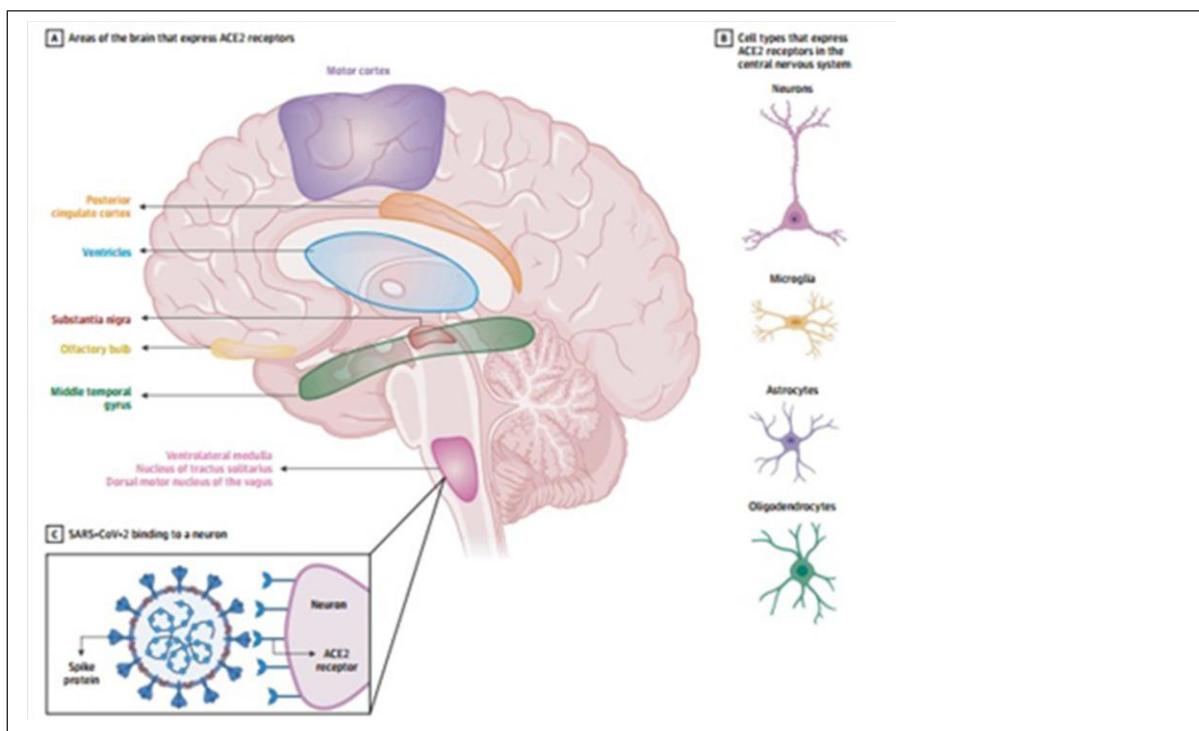
kelopak mata dan konjungtiva hiperemis. Tidak ada keluhan epifora maupun pandangan buram. Tiga jam setelah pemeriksaan terdapat keluhan sakit kepala dan demam 39°C. Dua belas jam setelah pemeriksaan awal keluhan batuk dan sesak muncul.¹⁰

Manifestasi Neurologis

Manifestasi neurologis pada pasien covid-19 di Wuhan dilaporkan oleh Mao et al terdiri dari gangguan di sistem saraf pusat (24,8%), gangguan di sistem saraf perifer (8,9%), dan gangguan pada otot-otot skeletal (10,7%), timbul pada onset awal infeksi covid-19. Studi dilakukan secara retrospektif dengan 214 pasien pada 3 rumah sakit. Rerata usia subjek 52 tahun, dengan 78 (36,4%) memiliki manifestasi neurologis. Keluhan yang terjadi yaitu pusing,



Gambar 7. Manifestasi Okular Covid-19. (A) Edema Kelopak Mata Kiri. (B) Konjungtiva Temporal Hiperemis. (C) Konjungtiva Infero-bulbar hiperemis.¹⁰



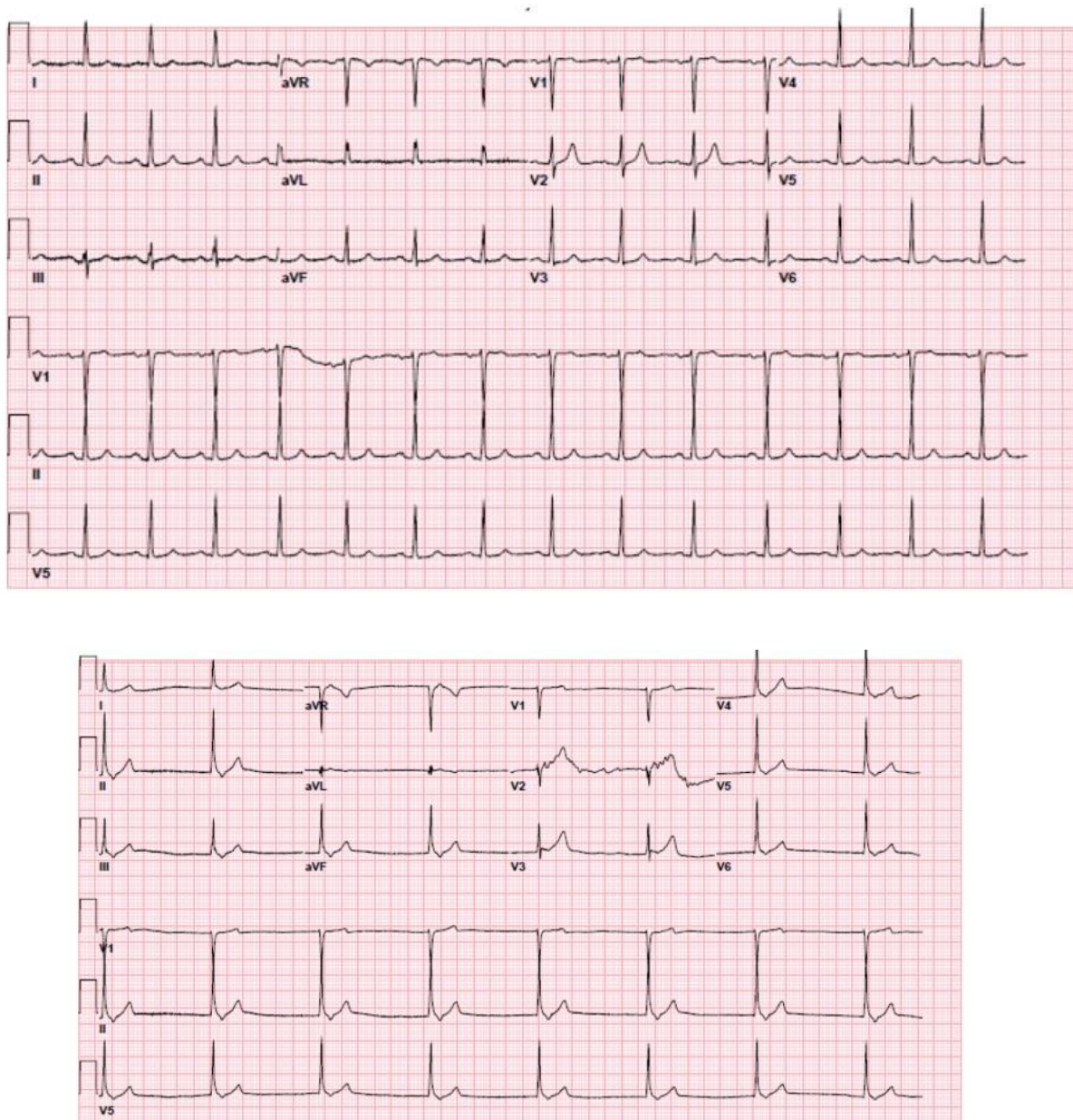
Gambar 8. Ekspresi ACE di otak¹²

sakit kepala, kejang, gangguan pengecapan, dan gangguan penciuman. Keluhan ini lebih tampak pada covid-19 derajat berat dibandingkan dengan pasien derajat ringan sedang (40[45,5%] vs 38 (30,2%), $p = 0,002$). Keluhan neurologis dapat timbul tanpa keluhan respiratori.¹¹ Virus SARS-Cov-2 dapat masuk ke dalam sistem saraf melalui beberapa rute, yaitu melalui transfer transsinaptik, melalui nervus olfaktorius, endotelial vaskuler, dan migrasi leukosit melewati *blood-brain barrier*.¹²

Manifestasi Jantung

Prabhu et al melaporkan satu kasus bradikardia, gagal ginjal, blok atrioventrikuler, syok, dan hiperkalemia (*BRASH syndrome*) sebagai

manifestasi dari covid-19. Keadaan klinis pasien saat awal pemeriksaan: hipotensi (80/45 mmHg), bradikarida (33 bpm), dan sinkop. Hubungan antara infeksi covid-19 dengan BRASH syndrome belum jelas. Hipotesis yang dijelaskan oleh Prabhu et al adalah kerusakan ginjal pada pasien covid-19 yang selanjutnya akan menyebabkan hiperkalemia. Hiperkalemia disertai dengan medikasi AV node bloker menyebabkan hipoperfusi dan makin memburuknya kerusakan ginjal. BRASH syndrome juga dapat dipicu oleh keadaan sepsis, hipovolemia, fase titrasi obat-obatan AV blok, dan berbagai disngusi akut renal lainnya.¹³



Gambar 10. EKG Pengulangan¹³

Manifestasi Ginjal

Penelitian Hong et al pada 168 pasien covid-19, satu pasien covid-19 menderita *acute kidney injury (AKI)*. Dari 103 subjek didapatkan 17 kasus proteinuria dan 18 kasus hematuria, yang sering tampak pada pasien berat dan kritis.¹⁴

Guan et al meneliti 1099 pasien covid-19, didapatkan 6 pasien (0,5%) menderita AKI.¹⁵

Penelitian oleh Wang et al melaporkan studi pada 116 pasien terkonfirmasi covid-19, 12 pasien tanpa CKD mengalami kenaikan nilai BUN. Delapan pasien menunjukkan +1 albuminuria pada pemeriksaan urin rutin.

Seratus enam belas pasien tidak ada yang memenuhi kriteria AKI dan *acute on chronic kidney disease*.¹⁶

Ekstremitas

Penelitian oleh Landa et al melaporkan 6 kasus lesi multiple kuli di telapak, tumit, dan jari kaki. Tidak ada yang mengeluhkan gejala respiratori. Pasien perempuan 15 tahun dengan lesi di jari dan tumit kaki, 3 minggu setelah mengunjungi ayahnya yang positif covid-19. Pasien mengeluhkan hidung tersumbat dan diare 1 minggu sebelum lesi muncul. Pasien ketiga

perempuan 23 tahun dengan lesi di jari kaki disertai gatal. Pasien mengatakan terdapat riwayat demam dan sakit kepala 3 minggu sebelum lesi muncul. Pasien kelima, laki-laki 91 tahun dengan lesi kutan di jari kaki. Pasien terkonfirmasi positif covid-19.¹⁷

Hepar

Penelitian Fan et al melaporkan kasus gangguan fungsi hati pada 148 pasien covid-19. 55 (37,2%) pasien mengalami gangguan fungsi hati, peningkatan serum ALT (n=27; 41-115 U/L), AST (n=32; 37-107 U/L), gamma glutamyltransferase (n=26; 48-159 U/L), dan bilirubin total (n=9; 21-46,6 umol/L). Empat puluh lima pasien dengan baseline fungsi hati normal menunjukkan gangguan fungsi hati pada rerata hari ke 7 masuk rumah sakit. Delapan belas pasien dari 45 pasien tersebut menunjukkan peningkatan enzim bilirubin pada rerata hari ke 5 perawatan di rumah sakit, 27 pasien mengalami peningkatan enzim hati pada rerata hari ke 10 perawatan.¹⁸

Gastrointestinal

Penelitian Zhang et al pada 504 pasien di Wuhan, 164 (32,5%) pasien menunjukkan gejala gastrointestinal: 93 (56,7%) pasien dengan gejala nafsu makan turun, 62 (37,8%) pasien dengan gejala diare, 27 (16,5%) mual, 17 (10,4%) dengan nyeri perut, dan 13 (7,9%) dengan gejala muntah. Patofisiologi SARS-Cov-2 menyebabkan gejala gastrointestinal belum jelas. Hipotesis yang ada terdapatnya enzim ACE2 sebagai reseptor SARS-Cov-2. ACE2 banyak terekspresi di epitel esofagus, usus halus, dan kolon.¹⁹

Metabolik Endokrin

Pal et al melaporkan manifestasi covid-19 pada metabolik endokrin. Ekspresi reseptor ACE2 di pankreas lebih tinggi daripada di paru-paru.

Pembuluh darah

Emboli paru, trombosis

Traktus Urogenital

Gagliardi et al melaporkan kasus orkiepididimitis pada pasien laki-laki 14 tahun. Pasien datang dengan keluhan nyeri dan bengkak pada testis kanan disertai demam

tinggi. Pasien didiagnosis orkiepididimitis. Swab nasofaring juga dilakukan pada pasien dan hasilnya positif. Pasien dirawat selama 8 hari dan selama perawatan, pasien tidak mengalami gejala respirasi.²⁰

Temuan kasus ini didasari pada teori reseptor ACE-2 utamanya terekspresi di gastrointestinal, ginjal, kandung kemih, dan testis (utamanya di duktus seminiferus dan sel Leydig). Yang menguatkan hipotesis dimana virus ini langsung berikatan dengan reseptor ACE-2 ini dan menyebabkan kerusakan pada ginjal dan jaringan testis. Ekspresi reseptor yang tinggi pada jaringan testis ini memiliki hubungan dengan lebih lamanya bersihan virus pada laki-laki jika dibandingkan pada perempuan.²¹⁻²³

Selain itu, pasien covid-19 tanpa gejala klinis pada testis telah ditemukan berasosiasi dengan berkurangnya rasio hormo testosteron-luteinizing yang mengindikasikan kemungkinan kerusakan fungsi gonadala subklinis.²⁴

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 183 [Internet]. WHO; 2020 [updated 2020 July 22; cited 2020 July 22]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/wha-70-and-phe/20200721-covid-19-sitrep-183.pdf?sfvrsn=b3869b3_2
2. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pemantauan Kasus Covid-19 Indonesia [Internet]. Jakarta: Kemenkes RI; 2020 [updated 2020 July 21; cited 2020 July 22]. Available from: <http://pusatkrisis.kemkes.go.id/covid-19-id/>
3. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Pneumonia Covid-19: Diagnosis & Penatalaksanaan Di Indonesia. 1st ed. Jakarta; 2020. 4-10p
4. Isbaniah F, Saputro DD, Sitompul PA, Manalu R, etyaway V, Kandun IN, et al. Pedoman pencegahan dan pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19). Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2020.

5. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan, et al. Coronavirus disease 2019: Review of current literatures. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2020;7(1):45–67.
6. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris D, Holbrook M, Gamble A, Williamson B et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(16):1564-1567.
7. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID- 19: a first perspective. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020;34(5).
8. Casas G, Hernández C, Jiménez R, Nieto F, Villa Lario R, Fernández N et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID- 19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *British Journal of Dermatology*. 2020;.
9. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmology*. 2020;138(5):575.
10. Daruich A, Martin D, Bremond-Gignac D. Ocular manifestation as first sign of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interest of telemedicine during the pandemic context. *Journal Français d'Ophthalmologie*. 2020;43(5):389-391.
11. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020;77(6):683.
12. Zubair A, McAlpine L, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla D, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019. *JAMA Neurology*. 2020;.
13. Prabhu V, Hsu E, Lestin S, Soltanianzadeh Y, Hadi S. Bradycardia, Renal Failure, Atrioventricular Nodal Blockade, Shock, and Hyperkalemia (BRASH) Syndrome as a Presentation of Coronavirus Disease 2019. *Cureus*. 2020;.
14. Hong D, Long L, Wang A, Lei Y, Tang Y, Zhao J et al. Kidney manifestations of mild, moderate and severe coronavirus disease 2019: a retrospective cohort study. *Clinical Kidney Journal*. 2020;13(3):340-346.
15. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al.: Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China . *N Engl J Med*. 2020, [Epub ahead of print]:10.1056/nejmoa2002032
16. Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Li Y et al. Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. *American Journal of Nephrology*. 2020;51(5):343-348.
17. Landa N, Mendieta- Eckert M, Fonda-Pascual P, Aguirre T. Chilblain- like lesions on feet and hands during the COVID- 19 Pandemic. *International Journal of Dermatology*. 2020;59(6):739-743.
18. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(7):1561-1566.
19. Zhang H, Liao Y, Gong J, Liu J, Xia X, Zhang H. Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) patients with gastrointestinal symptoms: A report of 164 cases. *Digestive and Liver Disease*. 2020;.
20. Gagliardi L, Bertacca C, Centenari C, Merusi I, Parolo E, Ragazzo V et al. Orchiepididymitis in a Boy With COVID-19. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2020;39(8):e200-e202.
21. Chen Y, Guo Y, Pan Y, et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;525:135–140.
22. Fan C, Li K, Ding Y, et al. ACE2 expression in kidney and testis may

- cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. *medRxiv preprint*.
23. Shastri A, Wheat J, Agrawal S, et al. Delayed clearance of SARS-CoV2 in male compared to female patients: high ACE2 expression in testes suggests possible existence of gender-specific viral reservoirs. *medRxiv preprint*.
24. Ma L, Xie W, Li D, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: a single center based study. *medRxiv preprint*.