

## Efek Infeksi Virus SARS-CoV-2 Pada Organ

Rani Himayani<sup>1</sup>, Helmi Ismunandar<sup>2</sup>

Aulia Khairunnisa<sup>3</sup>, Gayatri Humaera<sup>3</sup>, Meilisa Hidayah Putri<sup>3</sup>, Novi Jayanti<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>Bagian Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Bedah Orthopaedi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Pada Desember 2019, wabah virus pneumonia yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 ditemukan di Wuhan, China. Dalam beberapa bulan, penyakit yang dikenal dengan Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) menyebar dan memicu keadaan darurat kesehatan global. Ancaman virus ini menjadi semakin nyata ketika diketahui penularan dapat melalui manusia ke manusia lainnya. Dokter dan staf medis menerima resiko tertinggi terhadap paparan penyakit ini. Rute transmisi klasik SARS-CoV-2 adalah droplet yang menyebar di udara dan permukaan benda sekitar. Mekanisme transmisi ini membuat peningkatan kasus sangat signifikan hingga menjadi pandemi dunia. Manifestasi klinis COVID-19 berkisar dari infeksi tanpa gejala hingga gagal pernapasan parah, dengan demam, kelelahan, dan batuk dalam banyak kasus. Patofisiologi infeksi SARS-CoV-2 cukup kompleks. Endotoksin dan tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) memicu produksi interleukin (IL) -6 dan IL-8, diikuti oleh badai sitokin. Selain itu, SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), yang didistribusikan secara luas tidak hanya di sel epitel alveolar paru dan mukosa nasofaring dan mulut tetapi juga di endotelium dan sel otot polos pembuluh darah, di otak, di usus, dan di organ perifer seperti hati dan ginjal. Hal ini menunjukkan bahwa spektrum klinis COVID-19 tidak terbatas pada pneumonia lokal, melainkan merupakan penyakit multisistem dengan keterlibatan berbagai organ dan potensi komplikasi sistemik.

Kata kunci: Angiotensin-converting enzyme, covid-19, organ

## Effects of SARS-CoV-2 Virus on The Organs

### Abstract

In December 2019, an outbreak of viral pneumonia caused by a novel coronavirus (since named SARS-CoV-2) was identified in Wuhan, China. Within few months, this disease known as coronavirus disease 2019 (COVID-19) spread worldwide, causing a global health emergency. The threat of this virus becomes even more real when various situations show that person-to-person transmission, including doctors and medical staff of patients with no travel history. This direct human-to-human transmission has led to an increase in the number of abnormal cases. The classic routes for transmission of SARS-CoV-2 are airborne droplets and surface contamination. The clinical presentation of COVID-19 ranges from asymptomatic infection to severe respiratory failure, with fever, fatigue, and cough occurring in most cases. The pathophysiology of SARS-CoV-2 infection is complex, endotoxin and tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) trigger the production of interleukin (IL)-6 and IL-8, which is followed by a cytokine storm. Moreover, SARS-CoV-2 binds to angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) receptors, which are widely distributed not only in the lung alveolar epithelial cells and nasopharyngeal and oral mucosa but also in the endothelium and vascular smooth muscle cells, in the brain, in the gut, and in peripheral organs such as the liver and kidneys. This suggests that the clinical spectrum of COVID-19 is not limited to local pneumonia, but rather represents a multisystem illness with involvement of different organs and potential for systemic complications.

**Keywords:** Angiotensin-converting enzyme, covid-19, multiple organs

### Latar Belakang

Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mendapat laporan bahwa 44 kasus pneumonia berat terjadi di wilayah tertentu Wuhan, China pada Desember 2019. Dalam waktu kurang dari sebulan (tepatnya 10 Januari 2020), materi genetik virus, MN908947.3, ditemukan. Virus tersebut mirip dengan virus penyebab *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) yang pernah merebak di Hongkong. Pada tahun 2003, WHO menamai virus SARS-CoV-2 virus,

atau yang lebih dikenal sebagai virus korona baru (nCoV-19).<sup>1</sup>

Tidak lama kemudian, terdapat laporan kasus dari orang yang memiliki riwayat perjalanan ke Wuhan seperti dari Korea Selatan, Jepang, Thailand, Amerika Serikat, Makau, Hong Kong, Singapura, dan Singapura dan total 25 negara / kawasan lain.<sup>2</sup> Ancaman virus ini menjadi semakin nyata ketika berbagai situasi menunjukkan bahwa penularan dari orang ke orang, termasuk dokter dan staf medis pasien yang tidak memiliki riwayat

perjalanan. Penularan langsung dari manusia ke manusia ini telah menyebabkan peningkatan jumlah kasus yang sangat tinggi. Hingga akhir Januari 2020, jumlah kasus yang dikonfirmasi meningkat 2.000 dalam waktu 24 jam sehingga WHO menyatakan kasus virus corona ini sebagai darurat global. Pada 11 Maret 2020, WHO menyatakan kasus ini sebagai wabah.

Patofisiologi infeksi SARS-CoV-2 cukup kompleks, melibatkan endotoksin dan *tumor necrosis factor* (TNF- $\alpha$ ). Keduanya memicu produksi dan badai sitokin, yang diinduksi oleh interleukin (IL) -6 dan IL-8. SARS-CoV-2 juga berikatan dengan reseptor angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) yang didistribusikan secara luas tidak hanya di sel epitel alveolar paru dan mukosa nasofaring dan mulut tetapi juga di endotelium dan sel otot polos pembuluh darah, di otak, di usus, dan di organ perifer seperti hati dan ginjal. Hal ini menunjukkan bahwa spektrum klinis COVID-19 tidak terbatas pada pneumonia lokal, melainkan merupakan penyakit multisistem dengan keterlibatan berbagai organ dan potensi komplikasi sistemik.<sup>4</sup>

### Patogenesis

COVID-19 disebabkan oleh infeksi virus SARS-CoV2. Virus adalah strain tunggal dan virus RNA yang beramplop. Virus tersusun dari empat komponen protein yaitu spike (S), membran (M), envelope (E) dan nucleocapsid (N).<sup>5</sup> Siklus hidup virus dalam sel inang meliputi lima tahapan, yaitu perlekatan, penetrasi, biosintesis, pematangan dan pelepasan. *Attachment* atau perlekatan adalah masa ketika virus berikatan dengan reseptor di sel inang. Selanjutnya adalah penetrasi virus untuk masuk ke dalam sel inang melalui proses endositosis atau fusi membran. Proses biosintesis meliputi proses replikasi RNA. Ketika virus masuk ke sel inang dan melakukan replikasi akan terbentuk mRNA yang akan memproduksi protein virus yang baru. Setelah terbentuk protein virus yang baru akan ada proses maturasi atau pematangan sebelum akhirnya virus tersebut akan dilepas keluar sel yang selanjutnya akan menginfeksi sel-sel lain di dalam tubuh sel inang tersebut.<sup>6</sup>

Pada infeksi COVID-19, virus masuk ke dalam tubuh sel inang melalui mekanisme ikatan antara komponen *spike* dari virus dan reseptor seluler ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) pada sel inang. Ikatan yang terbentuk sepuluh kali lebih kuat dibandingkan virus SARS-CoV.<sup>5</sup> Virus lalu melebur ke dalam sitoplasma sel sehingga proses biosintesis terjadi. Proses biosintesis, yaitu proses pengkodean, dimana protease dan kimotripsin teraktivasi memecah poliprotein. Kompleks yang dihasilkan mendorong produksi RNA melalui replikasi dan transkripsi. Proses ini membentuk protein virus baru yang akan dilepaskan setelah matang. Partikel virus kemudian dilepaskan dari sel yang terinfeksi melalui eksositosis. Virus yang dilepaskan tidak hanya dapat menginfeksi saluran pernafasan melalui reseptor sel ACE2 (Angiotensin Converting Enzyme 2), tetapi juga dapat menginfeksi organ lain, seperti otak, saluran cerna, jantung dan pembuluh darah, hati dan ginjal. Ini menyebabkan gejala dan tanda utama COVID-19, yang tidak terbatas pada infeksi saluran pernapasan, tetapi juga termasuk penyakit multi-sistem.<sup>7</sup>

### Efek pada Paru

Sebagian besar kasus dengan infeksi SARS-CoV-2 mengalami gagal napas berat sehingga membutuhkan bantuan ventilator. Hal ini dikarenakan, pada jaringan paru normal dijumpai hampir 83% sel yang mengekspresikan reseptor ACE2 adalah sel epitel alveolus tipe II (*alveolar epithelial type II*) yang membuat sel-sel ini menjadi seperti reservoir dari virus.<sup>8</sup> Infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan kerusakan sel alveolar yang luas dan dapat juga disertai dengan fibrosis. Ini terjadi karena eksudasi cairan dan pembentukan film transparan. Infeksi ini juga menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler, yang menyebabkan edema alveolar dan interstisial.

Gambaran klinis umum yang menunjukkan penyakit paru-paru termasuk sesak napas, peningkatan laju pernapasan, dan penurunan saturasi oksigen.<sup>8</sup> Hasil CT scan pasien COVID-19 berbeda-beda. Secara umum dapat dibagi menjadi 3 gambar, yaitu gambar *ground glass opacities* multi-ground dan focal

ground, gambar hipoperfusi atau mirip ARDS, dan gambar atelektasis tidak homogen.<sup>9</sup>

Ada beberapa perawatan yang tersedia untuk mengobati penyakit pernapasan ini. Oksigen aliran tinggi diberikan melalui nasal kanul untuk ventilasi non-invasif. Selain itu, posisi prone dikatakan dapat meningkatkan oksigenasi.<sup>10</sup>

#### Efek Pada Jantung dan Pembuluh Darah

Beberapa pengamat telah memperhatikan dan diambil kesimpulan bahwa bukti-bukti menunjukkan insiden terjadinya gangguan jantung pada pasien terinfeksi COVID-19 terus meningkat. Pasien-pasien dengan usia tua, memiliki banyak penyakit komorbid seperti hipertensi, hasil pemeriksaan laboratorium didapatkan jumlah leukosit yang tinggi, peningkatan CRP, prokalsitonin dan kreatinin memiliki risiko keterlibatan jantung yang lebih tinggi.<sup>11</sup>

Pada infeksi COVID-19 ini, komplikasi jantung dapat terjadi mendahului atau dapat terjadi tanpa adanya gangguan di paru dan gangguan di organ lainnya. Cedera jantung iskemik dapat terjadi pada pasien dengan penyakit jantung koroner atau pasien tanpa riwayat penyakit jantung koroner. Penyebab dari komplikasi jantung pada pasien-pasien dengan infeksi COVID-19 adalah gangguan pembuluh darah dimana dapat menyebabkan terbentuknya plak dan thrombosis. Selain itu dapat pula diakibatkan karena adanya emboli yang mengakibatkan kurang memadai suplai oksigen ke miokardium. Untuk sindrom koroner akut akibat pecahnya plak, antiplatelet dan terapi antikoagulasi mungkin bermanfaat. Terapi fibrinolitik dan intervensi koroner perkutan dapat dipertimbangkan.<sup>12</sup>

Selain itu, invasi miosit oleh virus diamati pada beberapa pasien. Peradangan sistemik sebagai respon dari badai sitokin dapat mengakibatkan miokarditis tanpa infiltrasi langsung dari virus. Hal ini lebih lanjut dapat mengakibatkan gagal jantung dan aritmia.<sup>13</sup> Virus SARS-CoV-2 juga menginfeksi sel endotel pembuluh darah di berbagai organ. Proses peradangan di endotel mengakibatkan vasokonstriksi, hiperkoagulabilitas dan edema yang selanjutnya dapat mengakibatkan hipoperfusi dan iskemi dari berbagai organ.<sup>10</sup>

#### Efek Pada Ginjal

Reseptor ACE2 terdapat juga di ginjal memungkinkan virus SARS-CoV-2 untuk berikatan dengan reseptor ACE-2 di ginjal. Virus ini sering ditemukan di sel-sel glomerulus, epitel tubular dan di podosit ginjal.<sup>14</sup> *Acute Kidney Injury* (AKI) sering terjadi sekunder sebagai akibat dari kelainan sistemik termasuk diantaranya diabetes, hipertensi, dan gangguan koagulasi. Pada infeksi COVID-19, badai sitokin dapat menyebabkan hipoperfusi drastis yang selanjutnya dapat berkembang menjadi AKI.<sup>14</sup>

Berbagai terapi yang menjadi pilihan diantaranya *renal replacement therapy* dan hemodialisis. Namun karena beberapa hal mengakibatkan proses mendapatkan hal tersebut menjadi sulit sehingga dilakukan dialysis peritoneal sebagai alternatif.<sup>14</sup>

#### Efek Pada Gastrointestinal

Gejala gangguan gastrointestinal seperti kehilangan nafsu makan, mual, muntah, diare, nyeri dan sakit perut. Gejala ini dapat terjadi sebelum atau bersamaan dengan gejala lain seperti demam, mialgia, dan batuk.<sup>15</sup> Saluran pencernaan, terutama saluran pencernaan bagian bawah, juga merupakan salah satu organ yang memiliki banyak reseptor ACE-2, sehingga pasien yang terinfeksi COVID-19 seringkali mengalami gejala gastrointestinal tersebut. Selain di saluran pencernaan bagian bawah, juga ditemukan fragmen virus di sel-sel lambung dan duodenum. Beberapa sampel feses dari pasien mengandung virus infeksius lengkap, atau hanya RNA atau fragmen virus. Pasien dengan virus di feses mengalami perbaikan gejala lebih lama.

#### Efek Pada Liver

SARS-CoV-2 juga menyebabkan kerusakan liver, yang dimanifestasikan oleh peningkatan kadar serum alanin aminotransferase dan aspartat aminotransferase. Pada beberapa pasien dengan infeksi COVID-19, bilirubin serum dan  $\gamma$ -glutamyltransferase juga mengalami sedikit peningkatan. Dalam kebanyakan kasus, kerusakan liver bersifat sementara dan ringan. Namun, dilaporkan bahwa pasien dengan penyakit parah mengalami disfungsi liver yang parah.<sup>16</sup>

Kerusakan hati akibat infeksi COVID-19 mungkin juga terkait dengan penggunaan narkoba. Lopinavir, oseltamivir, ribavirin, rendesivir, chloroquine atau hydroxychloroquine yang telah atau sedang diuji sebagai terapi potensial untuk infeksi SARS-CoV-2 telah diuji, semuanya di metabolisme di hati.

Sebuah laporan kasus pasien COVID-19 dengan cedera hati menggambarkan steatosis mikrovesikuler sedang dan aktivitas lobular dan portal ringan pada spesimen biopsi hati.<sup>16</sup>

Tidak jelas apakah cedera hati terkait SARS-CoV-2 yang diamati disebabkan oleh cedera virus langsung atau jika terkait dengan obat-obatan hepatotoksik, perubahan inflamasi sistemik yang terjadi bersamaan, sepsis, hipoksia yang diinduksi oleh sindrom gangguan pernapasan atau kegagalan multi organ.<sup>16</sup>

#### Efek pada Sistem Saraf

Kemungkinan keterlibatan sistem saraf pusat dan perifer setelah infeksi SARS-CoV-2 salah satunya dapat dilihat dari gambaran klinis pasien. Banyak pasien yang terinfeksi melaporkan hilangnya indra penciuman atau rasa, menunjukkan bahwa virus mungkin menyebar dari epitel olfaktorius ke otak. Banyak manifestasi neurologis telah dijelaskan baru-baru ini, mulai dari tanda dan gejala nonspesifik seperti sakit kepala hingga kejang epilepsi dan sindrom Guillain-Barré.<sup>17</sup>

Reseptor ACE2 hadir di korteks serebral dan batang otak. Beberapa pasien dilaporkan mengalami meningitis dan ensefalitis yang mengindikasikan invasi virus ke sistem saraf pusat (SSP). Badai sitokin dapat menyebabkan radang otak dan edema. Beberapa pasien yang mengalami badai sitokin mengalami gejala seperti kejang.<sup>17</sup>

Stroke karena penyumbatan pada arteri serebral terjadi bahkan pada pasien muda tanpa riwayat sebelumnya. Hal ini diakibatkan karena hiperkoagulabilitas dan cedera endotel. Selain itu, beberapa pasien juga dilaporkan mengalami perdarahan intraserebral.<sup>17</sup>

#### Efek pada Mata

Reseptor ACE2 dan protease TMPRSS2 yang diperlukan untuk infeksi oleh SARS-CoV-2 ditemukan di sel permukaan mata di kornea, di

dalam kelopak mata dan di bagian putih mata. Sekitar sepertiga dari pasien rawat inap mengalami kelainan mata termasuk konjungtivitis. Konjungtivitis lebih sering terjadi pada pasien yang sakit. Keterlibatan mata mungkin terjadi lebih awal. Sel permukaan okuler adalah pintu masuk dan reservoir virus. Virus menular dapat bertahan di mata hingga tiga minggu.<sup>18</sup>

#### Efek pada Kulit

Manifestasi kulit COVID-19 mirip dengan infeksi virus lain dan penyakit kulit inflamasi kronis lainnya seperti jerawat, eksim, psoriasis, dan rosacea. Masalah vaskular yang berhubungan dengan manifestasi kulit dapat dimediasi oleh neurogenik, mikrotrombosis, atau kompleks imun.<sup>19</sup>

Pasien dengan manifestasi kulit terutama mengalami ruam eritema makula. Beberapa menderita urtikaria atau gatal yang tersebar luas. Beberapa juga memiliki vesikula berisi cairan seperti cacar air. Keluhan kulit juga bisa berupa ruam seperti campak. Area yang paling sering terkena adalah area leher dan dada. Penderita sering mengeluh ringan atau bahkan tidak ada rasa gatal. Beberapa pasien mengalami erupsi kulit saat mereka mengalami gejala, sementara yang lain mengalaminya setelah dirawat di rumah sakit. Lesi biasanya sembuh dalam beberapa hari. Manifestasi kulit tidak ada hubungannya dengan tingkat keparahan COVID-19.<sup>19</sup>

#### Efek pada Psikologis

Infeksi COVID-19 ini menjadikan pasien harus terisolasi. Hal ini mengakibatkan meningkatnya masalah “kematian karena keputusan” dengan penyalahgunaan zat atau bunuh diri.<sup>20</sup> Saat keluar dari ICU, sepertiga dari pasien mengalami sindroma diseksekutif yang terdiri dari kurangnya perhatian, disorientasi, atau gerakan yang tidak terorganisir dengan baik dalam menanggapi perintah. Beberapa pasien yang sembuh dari COVID-19 mengalami masalah gangguan psikologis termasuk kecemasan, depresi, dan gangguan stres pasca trauma (PTSD). Efek jangka panjang bisa termasuk perkembangan penyakit Alzheimer atau Parkinson.<sup>20</sup>

## Simpulan

Virus SARS-CoV-2 mengikat reseptor ACE2 yang ada di seluruh tubuh dan bisa berdampak buruk mempengaruhi hampir setiap sistem tubuh. Ini dapat menyebabkan badai sitokin yang dapat berujung pada kematian.

## Daftar Pustaka

1. Ceraolo C, Giorgi FM. Genomic Variance of The 2019-nCoV Coronavirus. *J med virol* 2020.
2. Zhou P, Yang X, Wang X, et al. a Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin. *Nature*; 2020: 270-273.
3. World Health Organization. Novel Coronavirus (Covid-19) Situation Report. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-report/2021>
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic Characterisation And Epidemiology of 2019 Novel Coronavirus: Implications for Virus Origin and Receptor Binding. *Lancet*; 2020: 565-74.
5. Gao K, Wang R. Machine Intellegence Design of 2019-nCoV Drugs. *bioRxiv*. available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101./2020.01.30.927889v1.full.pdf+html>,
6. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2020. Available from: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov>
7. Patel B, Kress J, Hall J: Alternatives to invasive ventilation in the COVID-19 pandemic . *JAMA*. 2020.
8. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al.: Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet*; 2020: 8:420-422.
9. Copin M, Parmentier E, Duburcq T: Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med*. 2020.
10. Hariri L, Hardin C: Covid-19, angiogenesis, and ARDS endotypes. *N Engl J Med*; 2020: 383:182-183.
11. Ackermann M, Verleden S, Kuehnel M, et al.: Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020: 383:120-128.
12. Marini J, Gattinoni L: Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*. 2020.
13. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon S, et al.: Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol*. 2020.
14. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, et al.: Management of patients on dialysis and with kidney transplantation during the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in Brescia, Italy. *Kidney Int Rep*; 2020: 5:580-585.
15. Han C, Duan C, Zhang S, et al.: Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020: 115:916-923.
16. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al.: Renin-angiotensin-aldosterone system. Inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020: 382:1653-1659.
17. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, et al.: Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA*. 2020: 323:2089-2090.
18. Wu P, Duan F, Luo C, et al.: Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020: 575-578.
19. Recalcati S: Cutaneous manifestations in COVID- 19: a first perspective . *J Eur Acad Dermatol*. 2020.
20. Pfefferbaum B, North C: Mental health and the Covid-19 pandemic . *N Engl J Med*. 2020.