

Artikel Review

The Pathogenesis Characteristics and Symptom of Covid-19 in the Context of Establishing a Nursing Diagnosis

Mayusef Sukmana¹ Falasifah Ani Yuniarti²

ABSTRAK

Covid-19 merupakan penyakit yang menyebabkan darurat kesehatan global, diakibatkan oleh SAR-CoV2 dan ditularkan melalui droplet. Virus melekat pada sel inang berikatan kuat dengan ACE2 menimbulkan reaksi inflamasi yang berlebihan (Cytokine Storm). Masa inkubasi 1-14 hari, menimbulkan tanda dan gejala respiratory syndrome, demam, leukopenia, trombositopenia dan pada kondisi berat multi organ failure yang berakhir kematian. Pada Mei 2020 mortality rate dunia 15,45% mengalami peningkatan yang sebelumnya bulan Maret 2020 sebesar 3,4%. Konsep karakteristik covid-19 diperlukan sebagai salah satu upaya memberikan pemahaman dalam penanganan Covid-19 sehingga mortality dapat dikendalikan. Penelusuran dan pemahaman karakteristik Covid-19 yang menimbulkan berbagai respon patologis tubuh menjadi kajian analisis yang menarik untuk menegakan diagnosis yang tepat, termasuk diagnosis keperawatan dalam rangka menyusun rencana keperawatan yang komprehensif. Penelitian ini bertujuan melakukan review patogenesis; tanda gejala covid-19 dalam konteks penegakan diagnosis keperawatan sesuai Standar Diagnosis Keperawatan Indonesia. Studi literatur dilakukan dengan menganalisis karakteristik patogenesis; tanda dan gejala Covid-19 dan membandingkan pengelompokan data mayor dan minor yang ada pada Standar Diagnosis Keperawatan Indonesia. Hasil menunjukkan gejala ringan, sedang sampai dengan berat dengan pengelompokan diagnosis keperawatan meliputi bersihan jalan napas efektif, gangguan penyapihan ventilator, gangguan pertukaran gas, pola napas tidak efektif, risiko gangguan sirkulasi spontan, hipertermia dan anxietas

Kata kunci : Diagnosis keperawatan Covid-19, tanda dan gejala Covid-19, patogenesis Covid-19, SAR-CoV2

ABSTRACT

Covid-19 is a disease that causes a global health emergency, caused by SAR-CoV2 and transmitted through droplets. Viruses attached to host cells are strongly bound to ACE2 causing excessive inflammatory reactions (Cytokine Storm). The incubation period 1-14 days, causing signs and symptoms of the respiratory syndrome, fever, leukopenia, thrombocytopenia, and in severe conditions multi-organ failure that ends in death. In May 2020 the world mortality rate increased by 15.45%, which previously was March 2020 at 3.4%. The concept of pathogenesis is needed as an effort to provide understanding in handling Covid-19 so that mortality can be controlled. Tracing and understanding the characteristics of Covid-19 pathogenesis that gives rise to various pathological responses of the body becomes an interesting analytical study to establish an appropriate diagnosis, including nursing diagnoses in order to develop a comprehensive nursing plan. This study aims to review the characteristics of covid-19 pathogenesis in the context of establishing a nursing diagnosis according to the Indonesian Nursing Diagnosis Standards. A literature study is done by analyzing the characteristics of COVID-19 signs and symptoms and comparing the major and minor data groupings that exist in the Indonesian Nursing Diagnosis Standard. Characteristic pathogenesis results from mild, moderate and severe symptoms. Grouping results refer to nursing diagnoses including ineffective airway clearance, ventilator weaning disorders, gas exchange disorders, ineffective breathing patterns, the risk of spontaneous circulatory disorders, hyperthermia and anxiety.

Keywords: Nursing diagnosis Covid-19, signs and symptoms covid-19, pathogenesis Covid-19, SAR-CoV2

Affiliasi penulis : 1 Prodi Keperawatan, Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman, 2. Program Studi Magister Keperawatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta

Korespondensi: Mayusef Sukmana, e-mail : 200801sukmana@gmail.com
Telp: 081346301248

Pendahuluan

Covid-19 merupakan penyakit yang menyebabkan darurat kesehatan global. Pada 20 Mei 2020, kasus terkonfirmasi di dunia 4.9 juta lebih dengan kematian lebih dari 326 ribu (JHU, 2020) atau mortality rate 15,2%. Data

Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

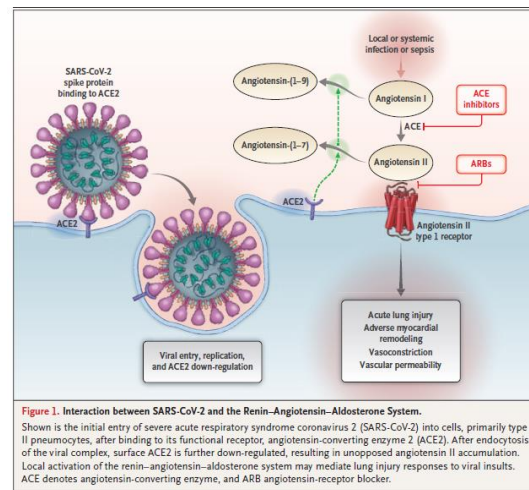
meningkat dari jumlah sebelumnya pada awal Maret 2020 hanya sebesar 3,4% (Sukmana, Aminuddin, & Nopriyanto, 2020). Kasus terkonfirmasi di Indonesia sebesar 19.189 dan meninggal 1.242 (BNPB, 2020) atau mortality rate 15,45%. Konsep patogenesis diperlukan sebagai salah satu upaya memberikan pemahaman dalam penanganan Covid-19 sehingga mortality dapat dikendalikan. Penelusuran dan pemahaman patogenesis,

terutama karakteristik Covid-19 yang menimbulkan berbagai respon patologis tubuh menjadi kajian analisis yang menarik untuk menegakan diagnosis yang tepat, termasuk diagnosis keperawatan dalam rangka menyusun rencana keperawatan yang komprehensif. Diagnosis keperawatan yang tepat diharapkan memberikan arah yang jelas dalam penyusunan rencana keperawatan sehingga pelayanan keperawatan dapat diberikan secara optimal. Penelitian ini bertujuan melakukan review karakteristik patogenesis covid-19 dalam konteks penegakan diagnosis keperawatan sesuai Standar Diagnosis Keperawatan Indonesia.

Patogenesis

Covid-19 disebabkan oleh SARS-CoV2 atau 2019-nCoV, merupakan genus β corona virus(Liu et al., 2020)(Gandhi, Lynch, & del Rio, 2020). Virus ini ditularkan penderita melalui droplet atau partikel aerosol yang masuk ke saluran napas melalui aktivitas batuk, menyanyi(Wei et al., 2020), prosedur nebulizer atau intubasi(Patients, Taylor, Lindsay, & Halcox, 2020). Ventilasi yang buruk mempercepat penularannya. Virus mampu bertahan pada stainless steel 5,6 jam dan plastik 6,8 jam(Patients et al., 2020). Virus yang melekat pada sel inang secara refleks mengikat reseptor seluler ACE2 (angiotensin-converting enzym 2)(Mcmurray, Pfeffer, Ph, & Solomon, 2020) (Sahin, 2020) Ikatan yang terbentuk sepuluh kali lebih kuat dibandingkan SARS-CoV(Sun, Lu, Xu, Sun, & Pan, 2020), kemudian masuk ke sitoplasma, setelah terjadi pengkodean, poliprotein dipecah oleh protease dan chymotrypsin diaktifkan. Kompleks yang dihasilkan mendorong produksi RNA melalui replikasi dan transkripsi, ditumbuhkan ke lumen retikulum endoplasma. Virion kemudian dilepaskan dari sel yang terinfeksi melalui eksositosis. Virus yang dilepaskan dapat menginfeksi sel-sel ginjal, sel-sel hati, jantung, intestin, dan limfosit T, serta saluran respirasi terbawah. Menimbulkan gejala dan tanda utama Covid-19(Sahin, 2020). Masa inkubasi 1-14 hari, umumnya terjadi 3-7 hari(Guan et al., 2020)(Tim Kerja Kementerian Dalam Negeri, 2020).

Biomarker darah menunjukkan limfopenia (respon pertahanan host dari invasi virus), leukositosis (infeksi bakteri), neutropilia (infeksi bakteri dan badai sitokin), trombositopenia (peningkatan penggunaan trombosit) (Frater, Zini, D'Onofrio, & Rogers, 2020)(Yang et al., 2020)(Go et al., 2020). Biomarker infeksi ditandai terjadinya peningkatan CRP, procalsitonin, aminotransperases, LDH, creatinin, troponin jantung, D-Dimer atau Fibrin Degradation Product. Penurunan albumin, waktu protrombin memanjang, APTT (activated Partial Thromboplastin) memanjang (Frater et al., 2020)(Yang et al., 2020)(Bowles et al., 2020).



Gambar 1. Interaksi SARS-CoV2 dengan RAA pada permukaan reseptor ACE2(Mcmurray et al., 2020)

Pemeriksaan toraks didapatkan bilateral pneumonia 75%, unilateral pneumonia 25%, ground glass opac 14%(Wu et al., 2020). Lymphadenopathy mediastinal, infiltrat paru bilateral, effusi pleura bilateral ditemukan pada CT pertama, tiga hari kemudian, enam hari kemudian(Albarelllo et al., 2020).

Tanda-tanda dan gejala khas yang paling umum meliputi: demam (87,9%), batuk kering (67,7%), kelelahan (38,1%). Gejala lain ringan-sedang berupa produksi dahak (33,4%), sesak napas (18,6%), sakit tenggorokan (13,9%), sakit kepala (13,6%), mialgia atau arthralgia (14,8%), menggigil (11,4%), mual atau muntah (5,0%), hidung tersumbat (4,8%), diare (3,7%), diare (3,7%), dan hemoptisis (0,9%)), dan kongesti konjungtiva (0,8%).(World Health Organization (WHO)-China Joint Mission on

Coronavirus Disease 2019, 2020), anosmia, rash skin pada jari dan kaki (WHO, 2020). Gejala berat sesak napas (18,6%) frekuensi napas lebih dari 30 x/menit, hipoxemia, PaO₂/FiO₂ ratio <300, paru infiltrate >50% dalam 24-48 jam (Gandhi et al., 2020)

Pada pemeriksaan histologi post mortem terjadi perubahan paru-paru, hati, dan jantung. Alveolar bilateral difus dengan eksudat fibromyxoid seluler. Paru-paru menunjukkan deskuamasi yang jelas dari pneumosit dan pembentukan membran hialin, menunjukkan sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS). Jaringan paru-paru juga menunjukkan eksudasi seluler dan fibromyxoid, deskuamasi pneumosit dan edema paru. Infiltrat inflamasi mononuklear interstitial, didominasi oleh limfosit, terlihat di kedua paru-paru. Sel-sel syncytial berinti banyak dengan pneumosit yang diperbesar atipikal ditandai dengan nukleus besar, sitoplasma granular amfofilik, dan nukleolus yang menonjol diidentifikasi dalam ruang intra-alveolar, menunjukkan perubahan seperti sitopatik virus (World Health Organization (WHO)-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019, 2020). Pembuluh darah paru mengalami endothelialitis trombotik dan microangiopathy (Ackermann et al., 2020)

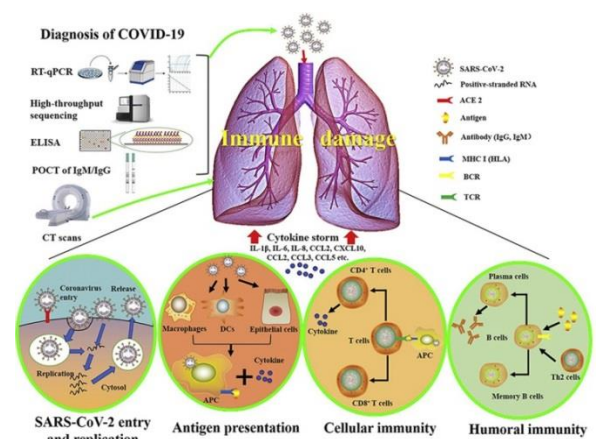
Pasien terinfeksi menunjukkan peningkatan leukosit, pernafasan yang abnormal, suara kedua paru kasar, batuk berdahak, dan demam. Pada Covid-19 berat mengalami komplikasi edema pulmonal, emboli pulmonal, cardiac aritmia, liver injury, injury ginjal, coagulopathy, rhabdomyolysis, demam tinggi, trombositopenia, dan shock (Mehta et al., 2020)(Li, Geng, Peng, Meng, & Lu, 2020).

Pembahasan

Respon gejala klinis yang terjadi pada Covid-19 dikelompokkan berdasarkan data mayor dan minor menurut Standar Diagnosis Keperawatan Indonesia adalah sebagai berikut :

1. Bersihan jalan napas tidak efektif D.0001
Merupakan ketidakmampuan membersihkan sekret atau obstruksi jalan napas untuk mempertahankan jalan napas tetap paten ditandai dengan batuk tidak efektif atau mampu batuk, sputum berlebih/obstruksi

jalan napas, wheezing, ronkhi kering dan disertai kemungkinan adanya data minor sulit bicara, ortopnea, gelisah, bunyi napas menurun, frekuensi napas berubah, pola napas berubah(PPNI, 2016), suara napas krepitasi(Bastola et al., 2020). Pada klien Covid-19 ditemukan sputum berlebihan 33,4% pada covid ringan dan 37,8% pada covid berat. Batuk 67,8% menempati urutan kedua setelah demam(Guan et al., 2020). Virus menyebar dan menyerang melalui mukosa pernapasan, memicu serangkaian respons imun dan menginduksi sitokin (IL1B, IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, FGF dasar, GCSF, GMCSF, IFN-γ, IP10, MCP1, MIP1A, MIP1B, PDGF, TNFα), menyebabkan perubahan komponen imun seperti leukosit darah tepi dan limfosit.(Song et al., 2020)(Go et al., 2020). Biomarker paling berpotensi menyebabkan inflamasi dan kerusakan pada paru adalah IL-6(Ulhaq ZS; GV, 2020). Pada kasus pertama Covid-19 di Wuhan ditemukan hidung tersumbat/nasal kongestif(Kim et al., 2020). Infeksi 2019-nCoV memiliki tanda dan gejala saluran pernapasan atas yang menonjol (rhinorhea, bersin, atau sakit tenggorokan), menunjukkan bahwa sel terletak di jalan napas bawah(Go et al., 2020).

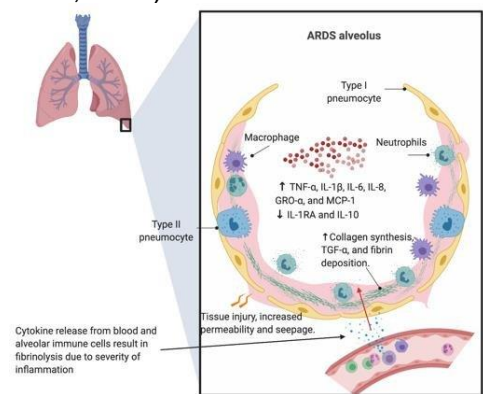


Gambar 2. Badai sitokin (Li et al., 2020)

2. Gangguan penyapihan ventilator D.0002
Merupakan ketidakmampuan beradaptasi dengan pengurangan bantuan ventilator mekanik yang dapat menghambat dan memperlama proses penyapihan ditandai dengan data mayor frekuensi napas meningkat, penggunaan otot bantu napas, gasping, upaya bantuan napas dan batuan ventilator tidak sinkron, napas dangkal, agitasi dan nilai gas darah arteri abnormal.

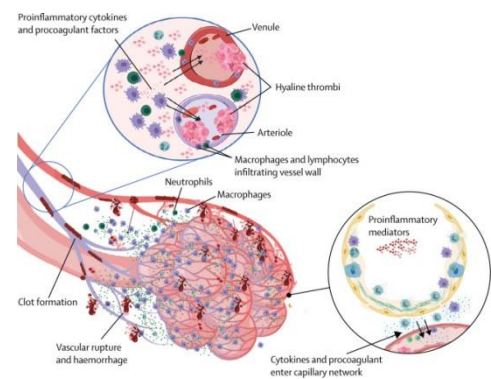
Kasus terpasang invasif mekanikal ventilator di kota Washington pada Februari 2020 sebanyak 75%(18 kasus) dari total 24 kasus. Didapatkan sekresi purulen sedang dan tebal sebesar 14 kasus melalui pengamatan selama 7 hari pertama sejak terpasang ventiator. Lama penyapihan pada hari ke-10, terdapat 11 kasus yang diekstubasi(Bhatraju et al., 2020). Tiga jam setelah intubasi menunjukkan perubahan mediator inflamasi sitokin, trakea eritema, edema dan ulcer(Puyo & Dahms, 2012). Terjadi peningkatan hipersekresi sekitar endotrakeal tube. Kerusakan neuromuskuler pada otot pernafasan memperlama masa penyapihan(Helms et al., 2020)(Puyo & Dahms, 2012).

- 3. Gangguan pertukaran gas D.0003 Merupakan kelebihan atau kekurangan oksigen dan atau eleminasi karbondioksida pada membran alveolus-kapiler, ditandai dengan dispnea, PCO2 meningkat/menurun, PO2 menurun, takikardia, pH arteri meningkat/menurun, bunyi napas tambahan atau adanya data minor pusing, penglihatan kabur, sianosis, diaforesis, gelisah, napas cuping hidung, pola napas abnormal, warna kulit pucat atau kebiruan dan kesadaran menurun(PPNI, 2016). Kondisi ini disebabkan ketidakseimbangan ventilasi perfusi dan perubahan membran alveoli(PPNI, 2016). Pasien Covid-19 dapat menjadi kritis setelah satu minggu sejak mulai timbulnya gejala(Martinez, 2020). Badai sitokin terjadi pada Covid-19 berat, perubahan jaringan paru ditemukan infiltrat paru bilateral, edema pulmonal, dan hipoksemia(Martinez, 2020). Penurunan saturasi oksigen mencapai 87% diakibatkan oleh kerusakan difusi alveolar (Diffuse Alveolar Damage) yang berakhir dengan ARDS (Sise, Baggett, Shepard, Stevens, & Rhee, 2020)(Fu, Cheng, & Wu, 2020)(Geng et al., 2020).



Gambar 3. Peran sitokin dalam inflamasi berat alveolus berakhir ARDS(McGonagle, Sharif, O'Regan, & Bridgewood, 2020)

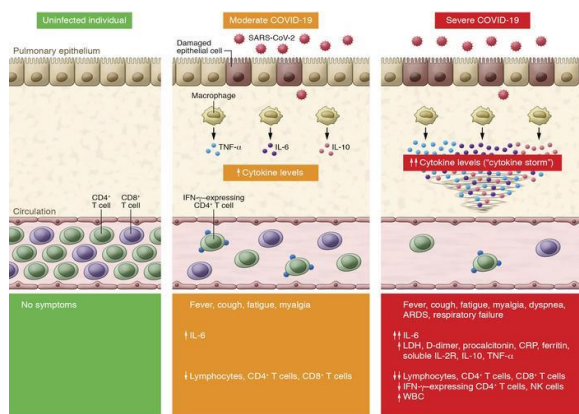
- 4. Pola nafas tidak efektif D.0005 Merupakan keadaan inspirasi dan atau ekspirasi yang tidak memberikan ventilasi adekuat, dibuktikan dengan data mayor penggunaan otot bantu pernafasan, fase ekspirasi memanjang, pola napas abnormal dan kemungkinan data minor ortopnea, pernapasan cuping hidung, ventilasi semenit menurun, kapasitas vital menurun, tekanan ekspirasi/inspirasi menurun, ekskursi dada berubah(PPNI, 2016). Dipsnea ditemukan pada 40% pada Covid-19 (Martinez, 2020). Pola napas berubah akibat kerusakan otot napas, nyeri dada(Cuong et al., 2020)(Sun et al., 2020)
- 5. Risiko gangguan sirkulasi spontan D.0010(Karisma, 2020) Merupakan kondisi berisiko mengalami ketidakmampuan untuk mempertahankan sirkulasi yang adekuat untuk menunjang kehidupan. Faktor risiko kekurangan volume cairan, hipoksia, trombosis jantung, trombosis paru. Kondisi klinis terkait perdarahan.(PPNI, 2016). Perdarahan pada paru disebabkan kerusakan epitel kapiler paru, ruptur vaskular, tromboemboli dan perdarahan paru(McGonagle, O'Donnell, Sharif, Emery, & Bridgewood, 2020).



Gambar 4. Peran sitokin terhadap kerusakan vaskuler dan perdarahan pada paru(McGonagle, O'Donnell, et al., 2020).

Respon inflamasi pada Covid-19 menyebabkan perubahan penanda terjadinya infeksi, D-dimer lebih besar dari 1 µg / mL telah diidentifikasi dengan jelas sebagai faktor risiko untuk hasil yang buruk pada infeksi SARS-CoV-2(Tang, Li, Wang, & Sun, 2020)

Pasien dengan infeksi virus dapat berkembang gejala ringan sedang dan berat. Gejala berat terjadi ketika disfungsi organ yang diawali dampak hebat badai sitokin dan sepsis. Sepsis adalah salah satu penyebab paling umum dari DIC; perkembangan hasil DIC ketika monosit dan sel-sel endotel diaktifkan ke titik sitokin melepaskan cedera menyusul, dengan ekspresi faktor jaringan dan sekresi faktor von Willebrand. Sirkulasi trombin bebas, tidak terkontrol oleh antikoagulan natrium, dapat mengaktifkan trombosit dan merangsang fibrinolisis(Fourrier, 2003) Pada tahap akhir Covid-19, kadar penanda terkait fibrin (D-dimer dan FDP) secara moderat atau nyata meningkat pada semua kematian, yang menunjukkan peningkatan mendapatkan aktivasi koagulasi yang umum dan kondisi hiperfibrinolisis sekunder(Tang et al., 2020)



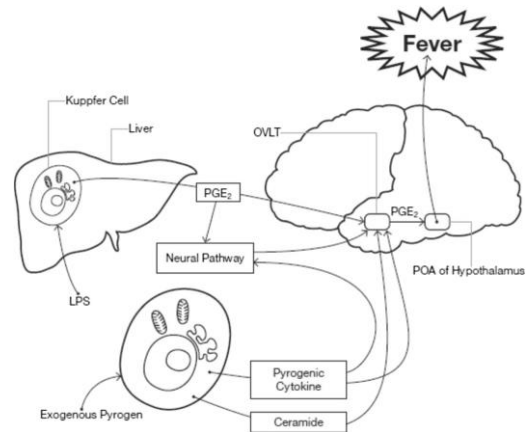
Gambar 6. Peran sitokin pada tingkatan Covid-19(Pedersen, 2020)

6. Hipertermia D.0130

Merupakan kondisi suhu tubuh meningkat diatas rentang normal tubuh ditandai dengan suhu tubuh diatas nilai normal disertai kemungkinan adanya tanda minor kulit merah, kejang, takhikardi, takipnea dan kulit terasa panas(PPNI, 2016).

Demam merupakan gejala paling dominan. Demam saat pasien masuk terjadi pada 43,8% kasus, klien yang datang ke rumah sakit sebagian tanpa disertai demam, kemudian selama di rumah sakit meningkat 88,7% (Guan et al., 2020). Peningkatan aktivitas sitokin mengeluarkan TNFα, IFN-γ, IL 1, IL4, IL6 pada kadar yang tepat mengaktifkan imunitas seluler dan imunitas nonspesifik(Wahyuniati & Maulana, 2015).

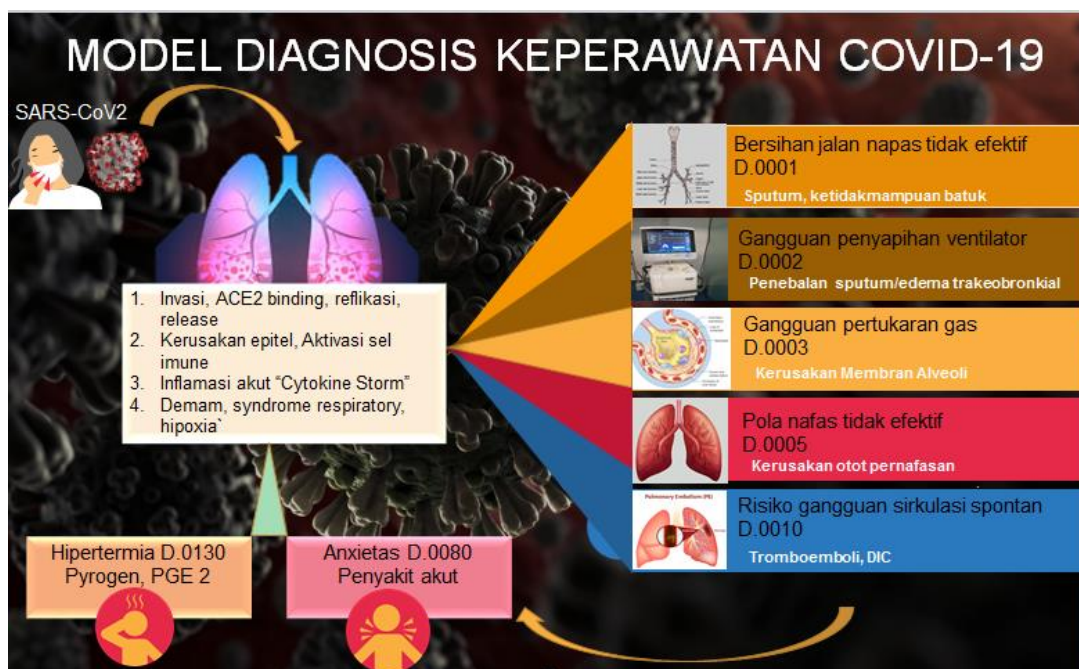
Pada Covid-19 mengalami peningkatan sehingga memicu *vasculorum of the lamina terminalis* (OVL) di hipotalamus meningkatkan sintesis prostaglandin (PGE₂) sehingga suhu tubuh meningkat(Walter, Hanna-Jumma, Carraretto, & Forni, 2016).



Gambar 5. Mekanisme demam(Walter et al., 2016)

7. Ansietas D.0080(Karisma, 2020)

Kondisi emosi dan pengalaman subjektifitas individu terhadap objek yang tidak jelas dan spesifik akibat antisipasi bahaya yang memungkinkan individu melakukan tindakan untuk menghadapi ancaman ditandai dengan data mayor merasa bingung, merasa khawatir akibat kondisi yang dihadapi, sulit konsentrasi, tampak gelisah, tegang dan sulit tidur disertai kemungkinan data minor frekuensi napas dan nadi meningkat, muka pucat, palpitasi, merasa tak berdaya. Kondisi klinis yang terkait seperti penyakit kronis progresif, akut, hospitalisasi, kondisi prognosis belum jelas. Respon umum terdampak Covid-19 adalah ketakutan akan mati, diasingkan, kehilangan mata pencarian, terpisah, bosan, kesepian, tidak berdaya(MHPSS Reference Group, 2020). Covid-19 meningkatkan kecemasan karena proses penyakit akut, karantina, depresi, sindrom pasca trauma(Fardin, 2020)(Brooks et al., 2020).



Gambar 7. Model Diagnosis keperawatan Covid-19 oleh Sukmana & Yuniarti

Kesimpulan

Covid-19 memiliki karakteristik patogenesis tanda dan gejala dari yang ringan, sedang sampai dengan berat. Data dikelompokkan sebagai data mayor dan minor sesuai Standar Diagnosis Keperawatan Indonesia. Hasil pengelompokan memperlihatkan sedikitnya terdapat diagnosis keperawatan sebagai berikut:

1. Bersihan jalan napas tidak efektif
2. Gangguan penyapihan ventilator
3. Gangguan pertukaran gas
4. Pola nafas tidak efektif
5. Risiko gangguan sirkulasi spontan
6. Hipertermia
7. Ansietas

Pada *clinical practice*, diagnosis keperawatan disesuaikan kembali dengan respon tanda dan gejala yang muncul pada kasus.

Daftar Pustaka

(JHU), J. H. U. (2020). *Center for Systems Science and Engineering (CSSE)*.

Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., ... Jonigk, D. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 1–9.

Albarello, F., Pianura, E., Di Stefano, F., Cristofaro, M., Petrone, A., Marchioni, L., ...

Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman

Ippolito, G. (2020). 2019-novel Coronavirus severe adult respiratory distress syndrome in two cases in Italy: An uncommon radiological presentation. *International Journal of Infectious Diseases*, 93(PG -), 192–197.

Bastola, A., Sah, R., Rodriguez-Morales, A. J., Lal, B. K., Jha, R., Ojha, H. C., ... Pandey, B. D. (2020). The first 2019 novel coronavirus case in Nepal. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(3), 279–280.

Bhatraju, P. K., Ghassemieh, B. J., Nichols, M., Kim, R., Jerome, K. R., Nalla, A. K., ... Mikacenic, C. (2020). Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *New England Journal of Medicine*, 2012–2022.

BNPB. (2020). *Data sebaran covid-19 di Indonesia*. Retrieved from www.covid19.go.id/

Bowles, L., Platton, S., Yartey, N., Dave, M., Lee, K., Hart, D. P., ... MacCallum, P. (2020). Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 1–2.

Brooks, S. K., Webster, R. K., Smith, L. E., Woodland, L., Wessely, S., Greenberg, N., & Rubin, G. J. (2020). The psychological impact of quarantine and how to reduce it:

- rapid review of the evidence. *The Lancet*, 395(10227), 912–920.
- Cuong, L. Van, Thi, H., Giang, N., Linh, L. K., Shah, J., Sy, L. Van, ... Huy, N. T. (2020). Correspondence The first Vietnamese case of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, 3099(20), 19–20.
- Fardin, M. A. (2020). COVID-19 and Anxiety: A Review of Psychological Impacts of Infectious Disease Outbreaks. *Archives of Clinical Infectious Diseases*, 15(COVID-19), 11–13.
- Fourrier, F. (2003). Disseminated intravascular coagulation. *Sang Thrombose Vaisseaux*, 15(6), 333–339.
- Frater, J. L., Zini, G., D'Onofrio, G., & Rogers, H. J. (2020). COVID-19 and the clinical hematology laboratory. *International Journal of Laboratory Hematology*, (2), 0–3.
- Fu, Y., Cheng, Y., & Wu, Y. (2020). Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virologica Sinica*, 12250.
- Gandhi, R. T., Lynch, J. B., & del Rio, C. (2020). Mild or Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 1–9.
- Geng, Y.-J., Wei, Z.-Y., Qian, H.-Y., Huang, J., Lodato, R., & Castriotta, R. J. (2020). Pathophysiological Characteristics and Therapeutic Approaches for Pulmonary Injury and Cardiovascular Complications of Coronavirus Disease 2019. *Cardiovascular Pathology*, 47, 107228.
- Go, Y. Y., Kim, Y., Cheon, S., Nam, S., Ku, B., Kim, M., & Cho, H. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(January), 497–506.
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., ... Zhu, S. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 1–13.
- Helms, J., Kremer, S., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Kummerlen, C., ... Meziani, F. (2020). Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *New England Journal of Medicine*, 1–2.
- Karisma, A. (2020). *Anestesi Pada Pasien Hipertensi*.
- Kim, J. Y., Choe, P. G., Oh, Y., Oh, K. J., Kim, J., Park, S. J., ... Oh, M. D. (2020). The first case of 2019 novel coronavirus pneumonia imported into Korea from Wuhan, China: Implication for infection prevention and control measures. *Journal of Korean Medical Science*, 35(5), 1–4.
- Li, X., Geng, M., Peng, Y., Meng, L., & Lu, S. (2020). Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 10(2), 102–108.
- Liu, J., Zheng, X., Tong, Q., Li, W., Wang, B., Sutter, K., ... Yang, D. (2020). Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*, (February), 1–4.
- Martinez, F. J. (2020). Severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 1–10.
- McGonagle, D., O'Donnell, J., Sharif, K., Emery, P., & Bridgewood, C. (2020). Immune Mechanisms of Pulmonary Intravascular Coagulopathy (PIC) in COVID-19 Pneumonia. *The Lancet Rheumatology*, 2019(20), 1–9.
- McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A., & Bridgewood, C. (2020). The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity Reviews*, (March), 102537.
- Mcmurray, J. J. V., Pfeffer, M. A., Ph, D., & Solomon, S. D. (2020). *Special Report Renin – Angiotensin – Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19*. 1653–1659.
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 395(10229), 1033–1034.
- MHPSS Reference Group. (2020). Catatan Tentang Aspek Kesehatan Jiwa dan Psikososial Wabah Covid-19 Versi 1.0. IASC, pp. 1–20.

- Patients, L., Taylor, D., Lindsay, A. C., & Halcox, J. P. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England Journal of Medicine*, 0–3.
- Pedersen, S. F. & Y. C. H. (2020). CoV-2: a storm is raging. *Journal Clinical Investigation*, 2202–2203.
- PPNI. (2016). *Standar Diagnosis Keperawatan Indonesia, Definisi dan Indikator Diagnostik, Edisi 1 Cetakan III(revisi)*. Jakarta: DPP PPNI.
- Puyo, C. A., & Dahms, T. E. (2012). Innate immunity mediating inflammation secondary to endotracheal intubation. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 138(9), 854–858.
- Sahin, A. R. (2020). 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Review of the Current Literature. *Eurasian Journal of Medical Investigation*, 4(1), 1–7.
- Sise, M. E., Baggett, M. V, Shepard, J.-A. O., Stevens, J. S., & Rhee, E. P. (2020). Case 17-2020: A 68-Year-Old Man with Covid-19 and Acute Kidney Injury. *The New England Journal of Medicine*, 1–10.
- Song, F., Shi, N., Shan, F., Zhang, Z., Shen, J., Lu, H., ... Shi, Y. (2020). Emerging 2019 novel coronavirus (2019-NCoV) pneumonia. *Radiology*, 295(1), 210–217.
- Sukmana, M., Aminuddin, M., & Nopriyanto, D. (2020). Indonesian Government Response In COVID-19 Disaster Prevention. *East African Scholars Journal of Medical Sciences*, 3(3), 81–86.
- Sun, P., Lu, X., Xu, C., Sun, W., & Pan, B. (2020). Understanding of COVID-19 based on current evidence. *Journal of Medical Virology*, (February), 10–13.
- Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4), 844–847.
- Tim Kerja Kementerian Dalam Negeri. (2020). *Pedoman Umum Menghadapi Pandemi Covid-19 Bagi Pemerintah Daerah*: Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman
- Pencegahan, Pengendalian, Diagnosis dan Manajemen. *Journal of Chemical Information and Modeling*.
- Ulhaq ZS; GV, S. (2020). Interleukin-6 as a potential biomarker of Covi-19 progression. *Med Mal Infect*, (January), 19–20.
- Wahyuniati, N., & Maulana, R. (2015). Peran Interleukin-10 Pada Infeksi Malaria. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 15(2), 96–103.
- Walter, E. J., Hanna-Jumma, S., Carraretto, M., & Forni, L. (2016). The pathophysiological basis and consequences of fever. *Critical Care*, 20(1), 1–10.
- Wei, W. E., Li, Z., Chiew, C. J., Yong, S. E., Toh, M. P., & Lee, V. J. (2020). Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2-Singapore. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(14), 411–415.
- WHO. (2020). *Q&A on coronaviruses (COVID-19)*.
- World Health Organization (WHO)-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019. (2020). *Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*.
- Wu, J., Liu, J., Zhao, X., Liu, C., Wang, W., Wang, D., ... Li, L. (2020). Clinical Characteristics of Imported Cases of COVID-19 in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*.
- Yang, W., Cao, Q., Qin, L., Wang, X., Cheng, Z., Pan, A., ... Yan, F. (2020). Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *Journal of Infection*, 80(4), 388–393.