



## Gejala Gastrointestinal Memengaruhi Prognosis pada Pasien Covid-19

Pandu Alif Athaya Fauzan, Eva Rianti Indrasari\*

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

### ARTICLE INFO

#### Article history :

Received : 5/4/2022  
Revised : 2/7/2022  
Published : 8/7/2022



Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.

Volume : 2  
No. : 1  
Halaman : 37 - 44  
Terbitan : Juli 2022

### ABSTRAK

*Corona Virus Disease-19* atau COVID-19 adalah penyakit dengan sejuta wajah. Gejala gastrointestinal (GI) pada COVID-19 meliputi diare, mual dan muntah, serta sakit perut. Prognosis COVID-19 ditentukan oleh beberapa faktor dengan faktor yang menonjol adalah usia di atas 70 tahun, penyakit penyerta antara lain penyakit kardiovaskular, penyakit paru obstruktif kronik, hipertensi, dll, limfopenia, dan peningkatan kadar laktat dehidrogenase. Metode penelitian yang digunakan adalah literature review atau studi pustaka, yang berisi teori-teori yang relevan dengan masalah penelitian yang telah dibuat. Pada bagian ini, penilaian terhadap konsep dan teori yang digunakan dilakukan berdasarkan literatur yang tersedia atau yang telah dikumpulkan, terutama dari artikel yang diterbitkan di berbagai jurnal ilmiah. Gejala GI dapat mempengaruhi prognosis melalui memburuknya keparahan penyakit, peningkatan insiden sindrom gangguan pernapasan akut (ARDS), dan cedera hati. Perburukan keparahan penyakit dan peningkatan insiden ARDS dapat dijelaskan dengan aksis usus-paru, di mana gangguan homeostasis mikrobiota usus dapat mempengaruhi sistem pernapasan melalui sistem kekebalan mukosa umum dan sebaliknya.

**Kata Kunci** : COVID-19, Gastrointestinal Symptoms, Prognosis

### ABSTRACT

Corona Virus Disease-19 or COVID-19 is a disease with a million faces. Gastrointestinal (GI) symptoms in COVID-19 includes diarrhea, nausea and vomiting, and abdominal pain. The prognosis of COVID-19 is determined by several factors with the prominent factors being aged older than 70 years, comorbidities including cardiovascular diseases, chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, etc., lymphopenia, and increased lactic dehydrogenase levels. The research method used is literature review or literature study, which contains theories that are relevant to the research problems that have been made. In this section, an assessment of the concepts and theories used is carried out based on the available literature or that has been collected, especially from articles published in various scientific journals. GI symptoms could influence prognosis through worsening the severity of the disease, increased incidence of acute respiratory distress syndrome (ARDS), and liver injury. The worsening severity of the disease and increased incidence of ARDS can be explained with the gut-lung axis, where the homeostasis disruption of microbiota of the gut can influence the respiratory system through common mucosal immune system and vice versa.

**Keywords** : COVID-19, Gastrointestinal Symptoms, Prognosis

@ 2022 Jurnal Riset Kedokteran Unisba Press. All rights reserved.

## A. Pendahuluan

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit sangat menular yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) dan dinyatakan menjadi suatu pandemi oleh World Health Organization (WHO) pada tanggal 11 Maret 2020. 1–3 COVID-19 memiliki gejala yang beragam dengan gejala klasik berupa demam, batuk kering, takipnea, anosmia dan ageusia, hingga gejala non-klasik berupa gejala gastrointestinal (diare, nyeri abdomen, mual dan muntah) [1]–[4].

COVID-19 disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2), yang memiliki manifestasi utama seperti demam, batuk kering, sakit tenggorokan, hidung tersumbat, kehilangan indra penciuman, sakit kepala, dan sesak napas. Di seluruh dunia, COVID-19 merupakan masalah serius, karena kasus COVID-19 yang parah dapat menyebabkan berbagai komplikasi pada organ tubuh, seperti gangguan ginjal, jantung, saraf, hati, bahkan gangguan multi organ yang berujung pada kematian. Namun penelitian tentang manifestasi gastrointestinal (GI) COVID-19, seperti mual, muntah, diare, dan sakit perut, baru-baru ini menjadi perhatian yang signifikan [5].

Prognosis dari COVID-19 bervariasi pada tiap derajat penyakitnya. Beberapa penelitian karakteristik penyakit COVID-19 yang dilaksanakan di Wuhan, Cina menunjukkan bahwa pasien dengan usia tua (diatas 70 tahun) [6], kondisi komorbid (penyakit serebrovaskular, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), penyakit ginjal kronis, penyakit kardiovaskular, aritmia jantung, hipertensi, diabetes, obesitas, dan kanker) [7], [8], limfopenia, atau kadar lactic dehydrogenase (LDH) dan D-dimer yang tinggi telah dikorelasikan dengan risiko dilarikan ke intensive care unit (ICU) dan kematian yang lebih tinggi [3], [9], [10]. Penelitian ini bertujuan untuk menggabungkan beberapa literatur tentang keparahan dan mortalitas akibat *Covid-19* dengan manifestasi gastrointestinal di beberapa pusat studi dari berbagai negara.

## B. Metode Penelitian

Metode penelitian yang digunakan yakni kajian pustaka atau studi kepustakaan yaitu berisi teori teori yang relevan dengan masalah – masalah penelitian yang telah dibuat. Pada bagian ini dilakukan pengkajian mengenai konsep maupun teori yang digunakan berdasarkan literatur yang tersedia atau yang telah dikumpulkan, terutama dari artikel-artikel yang dipublikasikan dalam berbagai jurnal ilmiah. Kajian pustaka memiliki fungsi untuk membangun konsep maupun teori yang menjadi dasar studi dalam penelitian. Kajian pustaka atau studi pustaka merupakan kegiatan yang diwajibkan dalam penelitian, khususnya penelitian akademik yang bertujuan mengembangkan aspek teoritis maupun aspek manfaat praktis. Sehingga dengan menggunakan metode penelitian ini penulis dapat dengan mudah menyelesaikan masalah yang hendak diteliti.

## C. Hasil dan Pembahasan

### Definisi

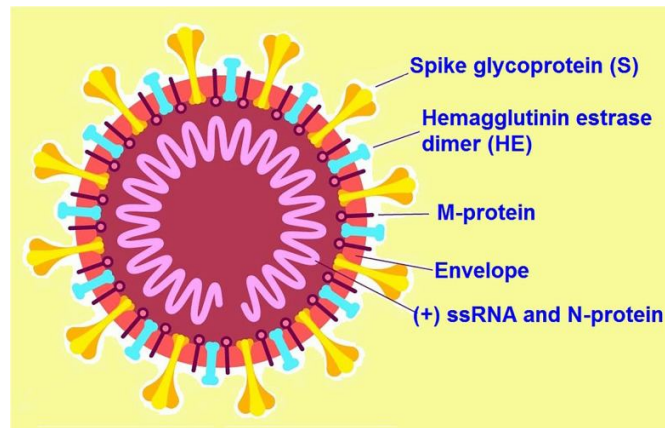
*Coronavirus Disease 2019* adalah penyakit sangat menular yang disebabkan oleh SARS-CoV-2. WHO menggolongkan penyakit ini sebagai suatu pandemik pada tanggal 11 Maret 2020 [11].

### Epidemiologi

Penyakit COVID-19 bermula dari adanya serangkaian penyakit saluran napas atipikal akut yang berupa wabah pneumonia dengan sebab yang tidak diketahui terjadi di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina dan terus menyebar secara cepat dan global [1], [2], [12]. Pada tanggal 20 Januari 2022, WHO telah mencatat 332,617,707 kasus terkonfirmasi dengan 5,551,314 kematian secara global [13].

Kasus pertama dari COVID-19 yang tercatat di Indonesia terjadi pada tanggal 2 Maret 2020 dengan dua kasus pertama dan terus bertambah hingga pada 20 Januari 2022 terdapat 4,275,528 kasus terkonfirmasi dengan 144,192 kematian [13], [14]. Pusat Informasi dan Koordinasi COVID-19 Provinsi Jawa Barat juga menyatakan bahwa hingga tanggal 20 Januari 2022 terdapat 709.602 kasus terkonfirmasi dengan 14.761 kematian di Jawa Barat [15].

## Etiologi



**Gambar 1.** Struktur Tipikal SARS-CoV-2

Dikutip dari: Hanie Esakandari dkk[1].

Virus penyebab COVID-19, SARS-CoV-2, tergolong ke dalam jenis beta-coronavirus [1], [2], [12], [16]. SARS-CoV-2 berbentuk bundar, elips, ataupun pleomorfik dengan diameter 60-140 nm [16]. Virus ini memiliki envelope dengan materi genetik single-stranded positive-sense RNA. Virus ini tersusun atas empat protein structural, yaitu glikoprotein spike (S), glikoprotein membrane (M), envelop (E), dan nucleocapsid (N) [1], [2], [12], [16], [17]. Glikoprotein S adalah antigen yang berikatan dengan reseptor dan berfungsi dalam fusi sel, sedangkan glikoprotein M berperan dalam pembentukan envelope dan penyusunan virion [1].

Siklus hidup dari SARS-CoV-2 terdiri atas lima langkah, yaitu penempelan, penetrasi, biosintesis, maturase, dan pelepasan [2], [18]. Ketika virus ini menempel dengan reseptor pada inangnya, mereka akan memasuki sel inangnya melalui endositosis ataupun fusi membrane. Ketika konten viral dilepaskan di dalam sel inang, RNA virus akan masuk ke dalam nukleus untuk bereplikasi; Kemudian mRNA hasil replikasi menjadi template untuk membentuk protein-protein virus; lalu partikel virus baru terbentuk dan dikeluarkan dari sel inangnya [2], [18].

Transmisi SARS-CoV-2 terjadi lewat respiratory droplets, yaitu partikel dengan diameter 5-10  $\mu\text{m}$ , yang disebarkan melalui batuk dan bersin. SARS-CoV-2 juga dapat ditransmisikan lewat jalur fekal-oral. Hal ini dapat dibuktikan setelah dua laboratorium independen di Cina yang dapat mengisolasi SARS-CoV-2 aktif dari feses pasien dengan COVID-19. Data dari kasus-kasus pertama di Wuhan dan investigasi yang dilakukan oleh Chinese Center for Disease Control and Prevention (China CDC), menyebutkan bahwa waktu inkubasi secara umum terjadi dalam tiga sampai tujuh hari dan hingga dua minggu.

### Patogenesis dan Patofisiologi

*Angiotensin-converting enzyme 2* adalah reseptor utama untuk glikoprotein S dari SARS-CoV-2. ACE2 dapat ditemukan di berbagai tipe sel dan jaringan, termasuk paru-paru, pembuluh darah, jantung, hati, ginjal, dan traktus GI. ACE2 juga terekspresi di dinding epitel dari paru-paru, hidung, dan mulut. ACE2 terekspresikan dengan sangat banyak di pneumosit tipe 2 [1], [2], [12], [16].

Virus SARS-CoV-2 dalam memasuki sel inangnya difasilitasi oleh pembelahan proteolitik dari ACE2 oleh *transmembrane serine protease-2*. Sumber lain menyebutkan bahwa SARS-CoV-2 akan berikatan dengan reseptor ACE2 dengan menggunakan glikoprotein S [19]. Lisisnya ACE2 dan ditempatinya reseptor ACE2 oleh SARS-CoV-2 akan menyebabkan turunnya kadar ACE2 dan adanya *downregulation* dari reseptor-reseptor ACE2 [19]. Setelah memasuki sel inangnya, SARS-CoV-2 akan menimbulkan efek sitopatik dan akan merusak sel dari sel yang terinfeksi sehingga akan menyebabkan kematian sel [1], [2], [12], [16].

Dengan berkurangnya kadar ACE2 dan reseptornya yang berfungsi untuk menghidrolisis angiotensin II, *angiotensin converting enzyme* (ACE) akan menjadi lebih aktif [1], [2], [12], [16]. Kadar angiotensin II yang meningkat akan menyebabkan kerusakan pada dinding pembuluh darah dan menyebabkan inflamasi dan kerusakan jaringan. Dengan adanya kerusakan pada jaringan organ yang terkena dan adanya inflamasi, gejala-gejala pada COVID-19 dapat muncul [1], [2], [12], [16].

### Manifestasi Klinis

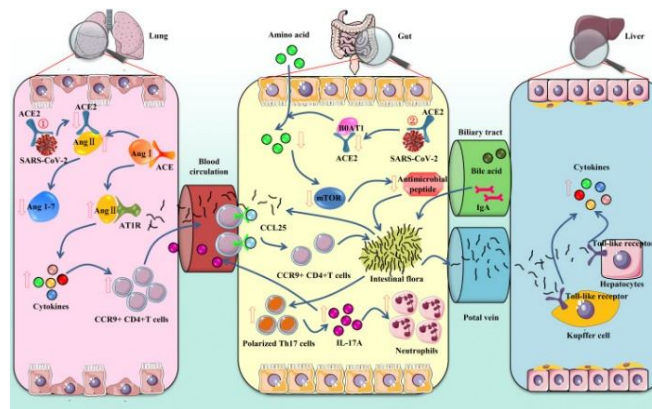
Gejala pertama yang sering muncul dari COVID-19 adalah demam, batuk kering, dan takipnea [4]. Gejala lain yang dapat timbul pada COVID-19 adalah kebingungan, nyeri dada, mual, muntah, nyeri tenggorokan, bersin-bersin, hidung terumbat, produksi sputum, anosmia dan dispepsia, ruam kulit, diskolorasi jari tangan dan kaki, dan konjungtivitis viral [1], [2], [12], [16].

Penyakit COVID-19 dapat menyerang organ-organ lain selain paru-paru. Menurut studi terhadap empat ratus pasien COVID-19 di rumah sakit Wuhan, Cina, ditemukan bahwa sekitar satu per lima pasien COVID-19 juga terjangkit penyakit jantung sehingga meningkatkan angka kematian [1], [2], [12], [16]. Beberapa studi juga menjelaskan bahwa COVID-19 dapat menyerang sistem saraf pusat. Gejala neurologis yang tampak antara lain adalah kehilangan rasa penciuman, perasa atau penglihatan, dan penurunan kesadaran [1], [2], [12], [16]. Kejang, stroke, dan *acute necrotizing hemorrhagic encephalopathy* dilaporkan terdapat pada beberapa pasien dengan COVID-19 berat. Sekitar setengah pasien dengan COVID-19 juga menunjukkan adanya protein ataupun darah pada urin, mengindikasikan adanya kerusakan ginjal [1], [2], [12], [16].

### Gejala Gastrointestinal pada COVID-19

Gejala-gejala GI adalah gejala non-klasik pada COVID-19, namun sering ditemukan pada pasien COVID-19. Penelitian yang dilakukan oleh Lei Pan dkk. menunjukkan bahwa gejala GI terjadi pada pasien COVID-19 adalah kehilangan nafsu makan (78,64%), diare (34%), muntah (3,9%), dan nyeri abdominal (1,9%) [17]. Ketika gejala kehilangan nafsu makan dieksklusikan dari analisis, kejadian gejala GI terjadi pada 18,6% dari seluruh sampel penelitian tersebut [17].

Studi menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 dapat ditransmisikan lewat feses, sehingga memungkinkan seseorang terkena COVID-19 melalui rute penularan fekal-oral. ACE2, yang menjadi reseptor dari glikoprotein S, banyak terekspresikan di sel-sel epitel dinding usus, memungkinkan invasi dari SARS-CoV-2 ke epitelium usus dan kemudian menyebabkan kerusakan primer pada dinding usus [20]. ACE2 berfungsi untuk meregulasi keseimbangan dari asam amino intestinal, ekspresi peptide antimikroba, dan ekologi dari mikrobiota usus. Dengan berkurangnya ACE2 akibat pembelahan proteolitik oleh SARS-CoV-2, homeostasis mikrobiota usus akan terganggu [20]. Dengan terganggunya homeostasis mikrobiota usus, komposisi dan fungsi dari mikrobiota tersebut akan berubah, dan dapat memengaruhi sistem pernapasan melalui *common mucosal immune system*. Begitupun sebaliknya, kelainan di mikrobiota sistem pernapasan juga akan memengaruhi saluran pencernaan melalui regulasi imun. Efek ini disebut dengan *gut-lung axis* [20].



**Gambar 2.** *Gut-lung axis dan gut-liver axis*

Dikutip dari: Qing Ye dkk [20].

Pada *gut-lung axis*, SARS-CoV-2 berikatan dengan ACE2 untuk memasuki paru-paru, menyebabkan akumulasi dari angiotensin II dan berkurangnya angiotensin (1-7) [20]. Angiotensin II yang bergabung dengan AT1R akan memicu pelepasan sitokin dan meningkatkan rekrutmen *C-C chemokine receptor type 9* (CCR9)+CD4+T cells, menyebabkan berubahnya mikrobiota usus [20]. Mikrobiota yang berubah kemudian memicu polarisasi dari sel-sel *T helper 17* (Th17), dan kemudian interleukin 17A (IL-17A) menyebabkan rekrutmen dari neutrofil [20].

Pada *gut-liver axis*, SARS-CoV-2 akan berikatan dengan ACE2 untuk memasuki usus, menghambat *BOAT1/ACE2 transport pathway* dan kemudian memengaruhi aktivasi dari *mammalian target of rapamycin* (mTOR) untuk mengurangi ekspresi dari peptide antimikroba. Mikrobiota usus disalurkan menuju hepar melalui vena porta dimana mikrobiota akan berikatan dengan *toll-like receptor*, menyebabkan hepatitis [20].

Berbagai teori baru dan penelitian bermunculan mengenai hal-hal yang berkaitan dengan prognosis penyakit COVID-19. Penelitian yang dilakukan oleh Xi Jin dkk. menunjukkan bahwa pasien COVID-19 bergejala GI memiliki peningkatan kadar neutrophil dan *C-reactive protein* pada pemeriksaan darah rutin [7]. Pada analisis biokimia peningkatan kadar *alanine aminotransferase* (ALT), *aspartate aminotransferase* (AST), dan bilirubin terlihat pada pasien COVID-19 bergejala GI. Insidensi ARDS pada pasien COVID-19 bergejala GI adalah 6,76%, lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan yang tanpa gejala GI (2,08%). Kejadian cedera hepar pada pasien COVID-19 bergejala GI lebih tinggi (17,57%) dibandingkan dengan yang tanpa gejala GI (8,84%) [7].

**Derajat Penyakit**

Menurut buku Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi Ketiga, Desember 2020, penyakit ini dibedakan menjadi lima derajat, yaitu tanpa gejala, ringan, sedang, berat, dan kritis [14].

**Tabel 1.** Derajat Penyakit dan Manifestasi Klinis COVID-19

Derajat Penyakit	Manifestasi Klinis
<b>Tanpa gejala</b>	Kondisi paling ringan, tidak ditemukan gejala pada pasien
<b>Ringan</b>	Demam, batuk, <i>fatigue</i> , anoreksia, napas pendek, mialgia.  Gejala tidak spesifik:  Kongesti hidung, sakit kepala, sakit tenggorokan, mual dan muntah, diare, ageusia, anosmia  Gejala atipikal pada pasien usia tua dan <i>immunocompromised</i> :  Penurunan mobilitas, hilang nafsu makan, lelah dan lesu ( <i>fatigue</i> ), delirium dan tanpa demam
<b>Sedang</b>	Pada pasien remaja atau dewasa:  Tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, dan napas cepat)  Tidak ada tanda pneumonia berat  Saturasi oksigen $\geq 93\%$ dengan udara ruangan  Pada pasien anak:  Tanda klinis pneumonia tidak berat (batuk atau sulit bernapas dengan napas cepat dan/atau tarikan dinding dada)  Tidak ada tanda pneumonia berat

**Lanjutan Tabel 1.** Derajat Penyakit dan Manifestasi Klinis COVID-19

Derajat Penyakit	Manifestasi Klinis
<b>Berat</b>	<p>Pada pasien remaja atau dewasa:</p> <p>Tanda klinis pneumonia, ditambah satu dari: frekuensi napas &gt;30 x/menit, distres pernapasan berat, atau saturasi oksigen &lt; 93% dengan udara ruangan</p> <p>Pada pasien anak:</p> <p>Tanda klinis pneumonia, ditambah setidaknya satu dari:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sianosis sentral atau saturasi oksigen &lt;93%</li> <li>• Distres pernapasan berat</li> <li>• Tanda bahaya umum: ketidakmampuan menyusu atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang</li> <li>• Napas cepat/tarikan dinding dada/takipnea: usia &lt;2 bulan, ≥60x/menit; usia 2–11 bulan, ≥50x/menit; usia 1–5 tahun, ≥40x/menit; usia &gt;5 tahun, ≥30x/menit.</li> </ul>
<b>Kritis</b>	<p><i>Acute respiratory distress syndrome (ARDS), sepsis dan syok sepsis</i></p>

### Prognosis

Prognosis dari COVID-19 bervariasi pada tiap derajat penyakitnya. Dimana invasi limfovaskular merupakan salah satu faktor yang berhubungan dengan prognosis [21]. Beberapa penelitian karakteristik penyakit COVID-19 yang dilaksanakan di Wuhan, Cina menunjukkan bahwa pasien di atas 70 tahun [6], kondisi komorbid (penyakit serebrovaskular, PPOK, penyakit ginjal kronis, penyakit kardiovaskular, aritmia jantung, hipertensi, diabetes, obesitas, dan kanker) [7], [8], limfopenia, atau kadar *lactic dehydrogenase* (LDH) dan D-dimer yang tinggi telah dikorelasikan dengan risiko dirawat di *intensive care unit* (ICU) dan kematian yang lebih tinggi [6], [9], [10], [22].

Penelitian oleh Xi Jin dkk. menunjukkan bahwa pasien COVID-19 bergejala GI memiliki kecenderungan untuk menjadi bentuk penyakit parah hingga kritis [23]. Hal ini dikaitkan dengan meningkatnya risiko terkena komplikasi ARDS dan cedera hepar yang disebabkan oleh disrupsi mikrobiota usus yang kemudian memengaruhi respon imun dan inflamasi di paru-paru dan hepar melalui *gut-lung axis* dan *gut-liver axis* [22].

### D. Kesimpulan

Gejala GI dapat memengaruhi prognosis melalui peningkatan tingkat keparahan penyakit, tingginya kejadian *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), dan cedera hepar. Peningkatan tingkat keparahan dan tingginya kejadian ARDS dapat dijelaskan oleh *gut-lung axis*, dimana terganggunya homeostasis mikrobiota usus dapat memengaruhi sistem pernapasan melalui *common mucosal immune system*. Begitupun sebaliknya, kelainan di mikrobiota sistem pernapasan juga akan memengaruhi saluran pencernaan melalui regulasi imun.

## Daftar Pustaka

- [1] H. Esakandari, M. Nabi-Afjadi, J. Fakkari-Afjadi, N. Farahmandian, S.-M. Miresmaeili, and E. Bahreini, "A Comprehensive Review of COVID-19 Characteristics," *Biol Proced Online*, pp. 1–10, 2020, doi: 10.1186/s12575-020-00128-2.
- [2] K. Yuki, M. Fujiogi, and S. Koutsogiannaki, "COVID-19 Pathophysiology: A Review," *Elsevier Public Heal. Emerg. Collect.*, pp. 1–8, 2020.
- [3] T. D. F. K. Unisba, *Bunga Rampai Artikel Penyakit Virus Korona (COVID-19)*. P2U Unisba, 2020.
- [4] D. S. Hui *et al.*, "The Continuing 2019-Ncov Epidemic Threat Of Novel Coronaviruses To Global Health - The Latest 2019 Novel Coronavirus Outbreak In Wuhan, China," *Elsevier Public Heal. Emerg. Collect.*, pp. 264–266, 2020, doi: 10.1016/j.jiid.2020.01.009.
- [5] T. Ridwan Hadi Kusuma, M. M. Sholihah, and M. I. Hanif, "Gejala Gastrointestinal sebagai Faktor Prognostik Keparahan dan Kematian pada Pasien COVID-19: Sebuah Meta-Analisis Global," *Smart Med. J.*, vol. 4, no. 3, p. 143, 2022, doi: 10.13057/smj.v4i3.54584.
- [6] W. Wang, J. Tang, and F. Wei, "Updated Understanding of The Outbreak of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China," *Wiley Public Heal. Emerg. Collect.*, vol. 92, no. 4, pp. 441–447, 2020, doi: 10.1002/jmv.25689.
- [7] X. Fang *et al.*, "Epidemiological, Comorbidity Factors With Severity and Prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis," *Aging (Albany NY)*, vol. 12, no. 13, pp. 12493–12503, 2020, doi: 10.18632/aging.103579.
- [8] A. Izcovich *et al.*, "Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review," *PLoS One*, vol. 15, no. 11 November, pp. 1–30, 2020, doi: 10.1371/journal.pone.0241955.
- [9] J. Zhang *et al.*, "Clinical Characteristics of 140 Patients Infected With SARS-CoV-2 in Wuhan, China," *Wiley Online Libr.*, vol. 75, no. 7, pp. 1730–1741, 2020, doi: 10.1111/all.14238.
- [10] C. Wu *et al.*, "Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China," *JAMA Intern. Med.*, vol. 180, no. 7, pp. 934–943, 2020, doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- [11] W. H. Organization, "Archived: WHO Timeline - COVID-19," *WHO*. <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
- [12] M. R. Lotfi, M. R. Hamblin, and N. Rezaei, "Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information," *Clin. Chim. Acta*, vol. 508, no. January, pp. 254–266, 2020, [Online]. Available: [www.elsevier.com/locate/cca](http://www.elsevier.com/locate/cca) Review
- [13] W. H. Organization, "WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard," *WHO*. <https://covid19.who.int/>
- [14] E. Burhan *et al.*, *Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020*. 2020. [Online]. Available: <https://www.papdi.or.id/download/983-pedoman-tatalaksana-covid-19-edisi-3-desember-2020>
- [15] P. I. & K. P. J. Barat, "Pusat Informasi & Koordinasi Covid-19 Jawa Barat," *PIKOBAR*. <https://pikobar.jabarprov.go.id>
- [16] M. Cascella, M. Rajnik, A. Aleem, S. C. Dulebohn, and R. Di Napoli, *Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)*. 2020. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- [17] L. Pan *et al.*, "Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 115, no. 5, pp. 766–773, 2020, doi: 10.14309/ajg.0000000000000620.

- [18] A. G. F. Brooks, K. C. Carroll, J. S. Butel, and S. A. Morse, "Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology 24 th Edition," vol. 7, no. 3, pp. 273–275, 2011.
- [19] P. K. Samudrala *et al.*, "Virology, Pathogenesis, Diagnosis and In-Line Treatment of COVID-19," *Eur. J. Pharmacol.*, 2020.
- [20] Q. Ye, B. Wang, T. Zhang, J. Xu, and S. Shang, "The Mechanism and Treatment of Gastrointestinal Symptoms in Patients With COVID-19," *Am. J. Physiol. Liver Physiol.*, vol. 319, no. 2, pp. G245–G252, 2020, doi: 10.1152/ajpgi.00148.2020.
- [21] Ilham Malik Fajar, Yusuf Heriady, and Hidayat Wahyu Aji, "Karakteristik Usia, Gambaran Klinis dan Histopatologi Pasien Kanker Payudara di RSUD Al-Ihsan Provinsi Jawa Barat Periode Januari 2018 - Oktober 2020," *J. Ris. Kedokt.*, vol. 1, no. 2, pp. 85–91, Dec. 2021, doi: 10.29313/jrk.v1i2.450.
- [22] G. Li *et al.*, "Lactic dehydrogenase-lymphocyte ratio for predicting prognosis of severe COVID-19," *Med. (United States)*, vol. 100, no. 4, 2021, doi: 10.1097/MD.00000000000024441.
- [23] X. Jin *et al.*, "Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms," *Gut*, vol. 69, no. 6, pp. 1002–1009, 2020, doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926.