



Mekanisme Gangguan Kardiovaskular pada COVID-19

Adhitya Nugraha Narang

RSUD Kanujoso Djatiwibowo, Balikpapan, Kalimantan Timur, Indonesia

ABSTRAK

Keterlibatan jantung lazim terjadi dan menjadi suatu tanda prognostik buruk pada COVID-19; *myocard infarct* (MI) dan gagal jantung berkontribusi pada 40% kematian pasien COVID-19. Mekanisme kerusakan organ jantung belum diteliti lebih lanjut, mungkin karena peningkatan kerja jantung akibat kondisi gagal napas dan hipoksemia yang dipicu oleh infeksi COVID-19, adanya infeksi miokard langsung oleh SARS-CoV-2, respons inflamasi sistemik, atau kombinasi tiga faktor tersebut.

Kata kunci: COVID-19, kardiovaskular

ABSTRACT

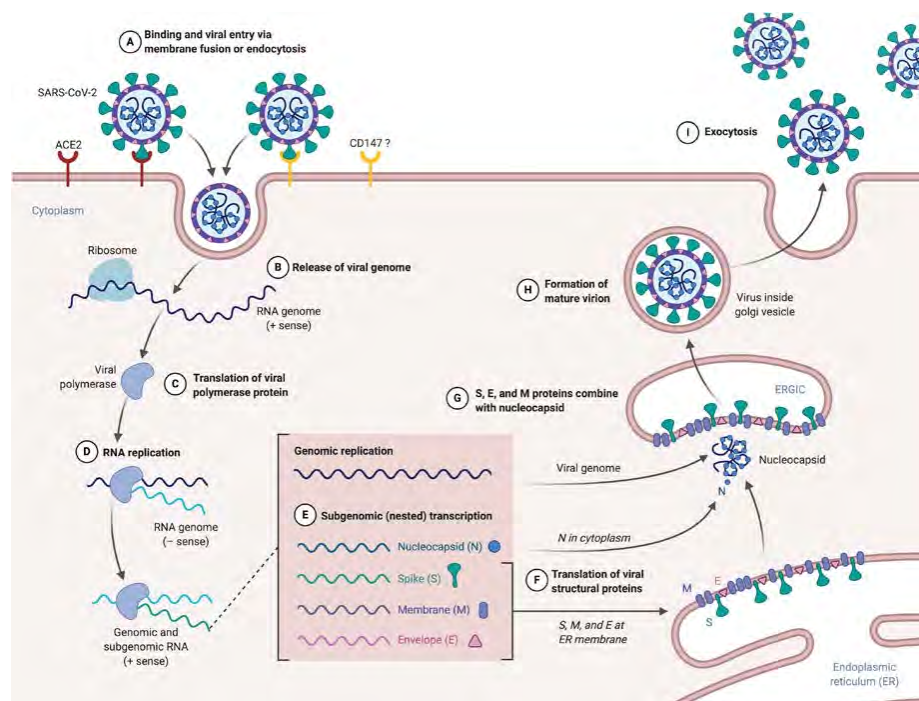
Cardiac involvement is common and a poor prognostic factor for COVID-19; myocardial infarction (MI) and heart failure contribute to 40% death in COVID-19 patients. The mechanism has not been studied thoroughly; this damage may be due to increased heart workload associated with respiratory failure and hypoxemia triggered by COVID-19 infection, direct myocardial infection by SARS-CoV-2, systemic inflammatory response, or a combination of these three factors. Adhitya Nugraha Narang. Mechanisms of Cardiovascular Involvement in COVID-19

Keywords: Cardiovascular, COVID-19.

PENDAHULUAN

Penyakit *Coronavirus-2019* (COVID-19) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2). Virus RNA beruntai tunggal yang baru ini adalah virus korona manusia ke tujuh yang diketahui.¹ Sekarang, COVID-19 telah mencapai status pandemi. Seiring dengan menyebarnya penyakit ini ke seluruh dunia, COVID-19 telah membebani sistem perawatan kesehatan, memengaruhi ekonomi global, dan menyebabkan banyak kematian.

Keterlibatan jantung lazim terjadi² dan tampaknya memengaruhi prognosis COVID-19.^{2,3} *Myocard Infarct* (MI) dan gagal jantung berkontribusi pada 40% kematian pasien dengan COVID-19, baik penyebab tunggal maupun bersamaan dengan kejadian gagal napas.² Selain itu, risiko morbiditas COVID-19 terkait cedera jantung akut lebih signifikan bila dibandingkan dengan faktor risiko lain seperti usia lanjut, diabetes, penyakit paru kronik, atau riwayat penyakit jantung sebelumnya.^{3,4} Namun, hanya sedikit diketahui mengenai kejadian gangguan jantung pada COVID-19.



Gambar. Siklus hidup SARS-CoV-2. (A) masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel target yang mengekspresikan reseptor ACE-2. (B) lisisnya kapsul virus dan pelepasan genom RNA untai tunggal SARS-CoV-2. (C) translasi kompleks *replicase-transcriptase* langsung dari genom RNA. (D) Replikasi genom RNA. (E) Produksi genom pengkodean RNA untuk protein struktural. (F) Translasi komponen virus seperti protein S, E, dan M yang kemudian akan menuju ke dalam retikulum endoplasma. (G) Nukleokapsid bergabung dengan genom virus, membentuk nukleoprotein, lalu bergabung dengan protein S, E, dan M untuk membentuk virion dewasa (H). (I) Eksositosis SARS-CoV-2.⁸

Alamat Korespondensi email: adhitya1309@gmail.com



Mekanisme kerusakan organ jantung belum diteliti lebih lanjut, mungkin karena peningkatan kerja jantung akibat kondisi gagal napas dan hipoksemia yang dipicu oleh infeksi COVID-19, adanya infeksi miokard langsung oleh SARS-CoV-2, respons inflamasi sistemik, atau bahkan kombinasi dari ketiga faktor tersebut.⁵ Dengan mencari mekanisme yang mendasari cedera sistem kardiovaskular terutama pada organ jantung, diharapkan dapat membantu para klinisi untuk menurunkan angka kematian COVID-19.

DAUR HIDUP SARS-COV-2.

Siklus hidup SARS-CoV-2 belum diketahui pasti, namun mengingat kemiripannya dengan SARS-CoV-1 dan CoV lainnya, daur hidupnya dapat dianggap hampir sama.^{6,7} Secara umum, siklus hidup CoV terdiri dari serangkaian tahapan yang dimulai dengan pengikatan virus ke sel target dan berpuncak pada reproduksi virus. Dengan memahami proses ini akan diketahui fisiologi virus yang berguna sebagai dasar menentukan terapi antivirus yang tepat.

Daur hidup SARS-CoV-2 dimulai dari berikatannya komponen virus dengan reseptor *Angiotensin Converting Enzyme-2* (ACE-2) yang terikat pada membran sel.⁶ Setelah berikatan dengan ACE-2, virus masuk ke dalam sel melalui proses endositosis tanpa akses ke kompartemen intraseluler sel inang sampai nanti terjadi fusi membran.⁶ Proses ini dimediasi oleh *protease* struktural terikat membran lainnya yang dikenal sebagai *transmembrane serine protease-2* (TMPRSS2), yang membantu peran protein S dalam tahapan fusi membran.

Setelah fusi membran, genom RNA virus memasuki kompartemen intraseluler sel inang. Pada titik ini, RNA virus dapat ditranskripsikan menjadi protein struktural dan nonstruktural. Translasi protein nonstruktural, menghasilkan rantai polipeptida tunggal, yang akan membentuk 16 protein nonstruktural. Proses ini awalnya dimediasi oleh enzim *protease* intraseluler, kemudian akan dibantu oleh enzim *protease* utama CoV dan enzim *protease* mirip papain.⁹

Replikasi protein lain yang dimediasi oleh *RNA-dependent RNA polymerase* (RdRp) bertanggung jawab atas replikasi dan penusunan genom virus. Selama proses ini,

mutasi dapat terjadi karena kesalahan dalam peristiwa replikasi dan rekombinasi.⁹ Setelah RNA virus tersusun, akan lebih banyak protein struktural dan nonstruktural virus yang dapat dihasilkan. Protein struktural virus, karena sifat transmembrannya (dengan pengecualian protein N), ditargetkan ke membran retikulum endoplasma. RNA viral akan diikat oleh protein N dan kemudian berinteraksi dengan protein struktural membran retikulum endoplasma dan aparatus Golgi. Setelah itu komponen virus yang sudah lengkap ini akan berfusi dengan membran sel inang kembali dan keluar dari sel inang melalui proses eksositosis.⁹

PERAN ACE-2 DALAM PATOGENESIS SARS-COV-2

SARS-CoV-2 dan SARS-CoV merupakan virus yang diketahui menyebabkan infeksi saluran pernapasan ringan, keduanya menggunakan ACE-2 sebagai pintu masuk sel.^{6,10} Mengingat pentingnya fungsi ACE-2 dalam sistem kardiovaskular, maka patut diwaspadai risiko gangguan sistem kardiovaskular pada pasien COVID-19.

ACE-2 adalah protein transmembran jalur tunggal dengan aktivitas protease yang memotong vasokonstriktor angiotensin II menjadi vasodilator angiotensin 1 - 7. Dengan demikian, ia berfungsi sebagai enzim *counter-regulasi* untuk fungsi ACE-1, yang menghasilkan angiotensin II. Pada manusia, ACE-2 memiliki pola ekspresi luas dan telah ditemukan di epitel paru (khususnya, pneumosit tipe II), miokardium, endotelium, mukosa saluran cerna, sumsum tulang, ginjal, dan limpa. Luasnya ekspresi ACE-2 ini menjelaskan cedera multiorgan pada infeksi SARS-CoV-2.¹¹ Fitur lain yang relevan dari ekspresi gen ACE-2 adalah pengkodeannya pada kromosom X, yang mungkin menjelaskan kemungkinan perbedaan jenis kelamin pada epidemiologi COVID-19; laki-laki memiliki risiko lebih tinggi terinfeksi dibandingkan perempuan.¹²

Pada model hewan, ekspresi ACE-2 memiliki peran sebagai pengatur fungsi jantung yang cukup penting, tikus ACE-2 *knockout* (tikus model uji yang dimanipulasi secara genetik sehingga tidak memiliki reseptor ACE-2) mengalami disfungsi ventrikel kiri yang parah.¹³ Infeksi SARS-CoV tampaknya menurunkan regulasi ACE-2, yang dapat menyebabkan disfungsi miokard.¹⁴

Hubungan antara SARS-CoV dan ACE-2 merupakan satu mekanisme teoritis disfungsi jantung pada COVID-19, yaitu *downregulasi* ACE-2 menyebabkan disfungsi jantung.¹³ Selain itu, hubungan antara masuknya virus dan ACE-2 menjadi dasar kontroversi seputar penggunaan antagonis RAAS, yang meningkatkan ekspresi ACE-2 dalam penelitian hewan uji dan oleh karena itu, secara teoritis dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi.¹³

MANIFESTASI KLINIS

Temuan Klinis

Dalam rangkaian kasus multisenter 1.099 pasien rawat inap dari Cina, gejala paling umum adalah demam hingga 90%, diikuti batuk dengan atau tanpa disertai produksi sputum, kelelahan, dan sesak napas.¹⁵ Gejala yang kurang umum termasuk nyeri kepala, mialgia, sakit tenggorokan, mual, muntah, dan diare. *American Association of Otolaryngology* baru-baru ini menyoroti *anosmia* dan *dysgeusia* sebagai kemungkinan gejala.¹⁶ Masa inkubasi median, atau waktu dari kemungkinan pajanan hingga gejala pertama, adalah 4 hari.¹⁵ Satu penelitian melaporkan bahwa 99% pasien yang terinfeksi menderita gejala selama 14 hari.¹⁷

Manifestasi yang lebih parah, seperti *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), *Acute Kidney Injury* (AKI), dan cedera miokard, cenderung terjadi 8 hingga 14 hari setelah timbulnya gejala dan menandakan prognosis yang lebih buruk.¹⁸ Dalam populasi yang dirawat di rumah sakit, tingkat perawatan di unit perawatan intensif (ICU) berkisar antara 26% dan 32%.^{12,15,19}

Temuan Laboratorium dan Radiologi

Gambaran laboratorium yang umum saat masuk perawatan di antaranya limfopenia, peningkatan *C-reactive protein* (CRP), *lactate dehydrogenase* (LDH), transaminase hati, dan D-dimer.¹⁵ Beberapa penelitian lain^{3,12,18} mencatat adanya peningkatan penanda inflamasi lainnya, seperti interleukin-6 (IL-6), feritin, dan laju endap darah (LED). Bukti cedera jantung atau ginjal saat masuk bervariasi tetapi cenderung tidak ditemukan saat dirawat di rumah sakit.^{2,12} *CT scan* toraks saat masuk menunjukkan hasil abnormal pada 87% pasien, dengan gambaran *ground-glass opacity* atau "kabut" lokal yang tidak merata.¹⁵



MANIFESTASI KARDIOVASKULAR

Cedera Jantung

Sejumlah penelitian^{3,18,20} telah melaporkan cedera jantung akut sebagai manifestasi penting COVID-19. Sampai saat ini, cedera jantung akut secara bervariasi didefinisikan sebagai peningkatan troponin jantung melebihi persentil ke-99 saja atau gabungan dari elevasi troponin, kelainan pada EKG, atau kelainan ekokardiografi.^{2,12} Tingkat cedera jantung yang dilaporkan bervariasi antar studi, dari 7% hingga 28% pasien yang dirawat di rumah sakit, khususnya pada pasien dengan usia lanjut, atau dengan lebih banyak komorbiditas, termasuk hipertensi, diabetes, penyakit jantung koroner, dan gagal jantung.^{3,18,20} Di semua penelitian tersebut, cedera jantung dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk, termasuk perawatan di ICU dan kematian.^{3,18,20} Berdasarkan penilaian serial troponin, para peneliti di Cina melaporkan bahwa rata-rata perkembangan cedera jantung akut adalah 15 hari setelah onset penyakit, dan terjadi setelah kondisi ARDS.¹⁸ Beberapa kasus cedera jantung akut telah dilaporkan bahkan tanpa adanya gejala pernapasan.²¹

Aritmia

Aritmia telah dicatat dalam beberapa laporan. Dalam serangkaian kasus 138 pasien rawat inap dengan COVID-19, sebesar 16,7% diketahui memiliki gejala aritmia tidak spesifik selama rawat inap.²⁰ Tingginya angka kejadian aritmia tercatat di antara pasien yang dirawat di ICU (44,4%, n = 16).¹² Rangkaian kasus 187 pasien yang dirawat di rumah sakit, melaporkan takikardia ventrikel berkelanjutan atau fibrilasi ventrikel pada 5,9% (n = 11) pasien.³ Penemuan ini konsisten dengan aritmia pada flu, yang telah diketahui menyebabkan disfungsi atrioventrikular dan aritmia ventrikel.²²

Gagal Jantung, Syok Kardiogenik, dan Miokarditis

Dalam rangkaian kasus 191 pasien COVID-19, 23% (n = 44) tercatat menderita komplikasi gagal jantung dan 52% (n = 28) di antaranya meninggal dunia.¹⁸ Satu laporan kasus telah mendokumentasikan syok kardiogenik dengan troponin meningkat, elevasi segmen ST, penurunan fungsi sistolik ventrikel kiri, tanpa riwayat penyakit koroner pada pasien COVID-19,²¹ yang kemudian diobati dengan inotropik dan steroid dengan hasil akhir

pemulihan fungsi ventrikel kiri. Dalam 1 seri kasus dari Cina, kerusakan miokard atau gagal jantung berkontribusi terhadap 40% kematian, 7% dikaitkan semata-mata karena kegagalan sirkulasi tanpa gagal napas.²³

Trombosis

Salah satu temuan paling menonjol di sebagian besar studi awal COVID-19 adalah gangguan kaskade koagulasi dan fibrinolitik. Pasien rawat inap dengan COVID-19 sedang dan berat tercatat memiliki peningkatan nilai PT dan APTT serta D-dimer.^{18,19} Dalam konteks gambaran klinis yang sesuai dengan *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), COVID 19 memicu terbentuknya trombus pada arteri atau vena. Namun, kejadian tersebut masih belum banyak dipublikasikan. Satu laporan kasus pendahuluan dari seorang pasien COVID-19 menggambarkan temuan otopsi mikrotrombi di pembuluh darah paru.²⁴ Karena tidak ada data publikasi kejadian trombotik pada COVID-19, penggunaan antikoagulan secara rutin tidak dianjurkan tanpa bukti indikasi trombotik.²⁵

MEKANISME

Cedera Miokardial Viral Secara Langsung

Kehadiran reseptor ACE-2 pada miokardium dan sel endotel vaskular secara teoritis memberikan mekanisme jalur infeksi virus langsung pada jantung dan menyebabkan miokarditis. Namun, hingga saat ini, tidak ada laporan miokarditis virus SARS-CoV-2 yang terbukti secara biopsi dengan inklusi virus atau DNA virus yang terdeteksi di jaringan miokard.^{2,21,26} SARS-CoV-1 yang terkait erat dengan SARS-CoV-2 telah didokumentasikan menyebabkan miokarditis dengan terdeteksinya RNA virus di jantung yang diautopsi.²⁷ Mengingat SARS-CoV-2 dan CoV-1 memiliki jalur masuk sel inang yang sama, infeksi langsung dan cedera miokard langsung akibat SARS-CoV-2 dapat terjadi. Hipotesis lain cedera virus langsung ke miokardium adalah melalui vaskulitis yang dimediasi infeksi.²⁸ Reseptor ACE-2 banyak diekspresikan dalam sel endotel arteri dan vena. Ada data patologis SARS-CoV-1 yang menunjukkan bukti vaskulitis dengan infiltrasi monosit dan limfosit, cedera sel endotel vaskular, dan edema stroma di jantung; dua hipotesis penyebab kondisi itu adalah akibat masuknya virus secara langsung ke dalam sel endotel miokard dan memicu vaskulitis, atau akibat keberadaan virus yang menyebabkan

respons imunologis tidak langsung dan menghasilkan reaksi hipersensitivitas.²⁷

Cedera Mikrovaskular

Penemuan menonjol pada SARS-CoV-2 adalah gangguan sistem koagulasi dan fibrinolitik, lebih dari 70% dari pasien yang meninggal memenuhi kriteria DIC.²⁹ Ada hipotesis bahwa cedera miokard adalah akibat pembentukan mikrotrombus di pembuluh darah miokard dalam keadaan hiperkoagulasi seperti DIC.²⁹

Infeksi dan sepsis adalah penyebab umum utama DIC. Mekanisme yang mendasari terjadinya DIC pada sepsis dan ARDS adalah kompleks, umumnya terkait dengan suatu proses yang dimediasi oleh sistem imun lalu mengganggu kaskade koagulasi dan proses fibrinolitik, yang memicu terjadinya perdarahan dan trombosis.³⁰ Cedera endotel dan peradangan akibat sitokin, seperti IL-6 dan TNF- α , meningkatkan ekspresi faktor jaringan, mendorong keadaan protrombotik.³¹ Adanya disregulasi antitrombin III, *plasminogen activator inhibitor type-1* (PAI-1), dan protein C dalam kondisi inflamasi yang signifikan dan sepsis mendorong aktivasi kaskade koagulasi.³² Aktivasi sistem imun yang berlebihan pada infeksi COVID-19 memicu terjadinya DIC, disfungsi mikrovaskular, dan cedera miokard.

Cedera Miokard Sekunder Akibat Ketidakseimbangan Supply dan Demand Oksigen

Periode stres fisiologis parah seperti pada keadaan sepsis dan gagal napas dapat dikaitkan dengan peningkatan *biomarker* inflamasi dan kerusakan miokard.^{33,34} Mekanisme cedera miokard diperkirakan terkait dengan ketidaksesuaian suplai dan kebutuhan oksigen, tanpa adanya gangguan plak aterotrombotik akut, dan hal ini konsisten dengan diagnosis MI tipe 2.³⁵ Pasien penderita MI tipe 2 memiliki angka kematian lebih tinggi dibandingkan pasien MI tipe 1, sebagian dapat dijelaskan oleh beban lebih tinggi dari kondisi komorbiditas akut dan kronis pada populasi MI tipe 2.³⁶ Lebih lanjut, MI tipe 2 dengan latar belakang penyakit jantung koroner (PJK) memiliki prognosis lebih buruk dibandingkan pasien tanpa PJK.³⁶ Mengingat kebanyakan pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19 derajat berat merupakan pasien lansia dan memiliki profil komorbiditas seperti DM tipe 2 dan hipertensi, maka diasumsikan bahwa populasi ini memiliki risiko lebih tinggi



untuk terjadinya kondisi MI tipe 2; MI tipe 2 pada populasi tersebut mungkin merupakan penanda dan kontributor hasil buruk pasien COVID-19 dengan peningkatan troponin.²

Respons Hiperinflamatori Sistemik dengan Akibat Cedera Miokardial.

Laporan awal telah menunjukkan peningkatan penanda inflamasi dan sitokin yang sangat tinggi pada pasien COVID-19, termasuk IL-6, CRP, TNF- α , IL-2R, dan ferritin.³⁷ Tingkat *biomarker* lebih tinggi dikaitkan dengan manifestasi COVID-19 yang lebih parah dan hasil yang lebih buruk.³⁷ Model teoritis yang diusulkan untuk perkembangan penyakit COVID-19 terbagi menjadi 3 tahap yang tumpang tindih namun berbeda. Dalam kerangka ini, tahap I mewakili infeksi virus awal disertai gejala konstitusional. Pada tahap II, sitotoksitas virus langsung dari sistem

paru yang terkait dengan aktivasi inflamasi menyebabkan gangguan sistem pernapasan yang sangat menonjol, terkait dengan dispnea dan akhirnya ARDS dan hipoksia. Dengan reseptor ACE-2 sebagai titik masuk replikasi virus pada sel pneumosit tipe II, sistem paru menjadi organ utama yang mengalami cedera. Jika inang tidak dapat membersihkan virus melalui respons kekebalan yang produktif dan protektif, COVID-19 berkembang ke tahap III — keadaan peradangan hiperinflamasi yang terkait dengan peningkatan sangat tinggi dari *biomarker* inflamasi. Pasien yang mencapai tahap III memiliki manifestasi COVID-19 berat dengan disfungsi multiorgan dan badai sitokin, dengan disregulasi kekebalan mirip sindrom pelepasan sitokin yang terkait dengan terapi sel T reseptor antigen *chimeric*.^{37,38} Hal ini menjadi dasar beberapa terapi investigasi COVID-19, termasuk steroid dan agen anti-

inflamasi lainnya.

Suatu penelitian telah menunjukkan bahwa kardiomiopati pada sepsis sebagian dimediasi oleh sitokin inflamasi seperti TNF- α , IL-6, IL-1b, interferon gamma, dan IL-2. Mekanismenya mungkin melalui modulasi aktivitas saluran kalsium dengan akibat disfungsi miokard.³⁹ Selain itu, oksida nitrat diyakini menjadi mediator depresi miokard pada keadaan hiperinflamasi seperti sepsis.³⁹

SIMPULAN

Kerusakan jantung adalah kondisi yang umum terjadi pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit, dan dikaitkan dengan risiko kematian di rumah sakit yang lebih tinggi. Mekanisme pasti gangguan ini perlu dieksplorasi lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alemzadeh-Ansari M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular events. *Res Cardiovasc Med*. 2020;9(1):1.
2. Shi S. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?partnerID=HzOxMe3b&scp=85082439582&origin=inward>
3. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811–8.
4. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID - 19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan , China. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
5. Babapoor-farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT. 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. 2020;14:185-9.
6. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020;579(7798):270–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
7. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265–9.
8. Vagner D, Frumence É, Ah-pine F. Deciphering SARS-CoV-2 virologic and immunologic features. 2020;21(16):5932.
9. Maier HJ, Bickerton E, Britton P. Coronaviruses: Methods and protocols. *Coronaviruses Methods Protoc*. 2015;1282(1):1–282.
10. Dijkman R, Jebbink MF, Deijns M, Milewska A, Pyrc K, Buelow E, et al. Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63. *J Gen Virol*. 2012;93(PART 9):1924–9.
11. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept*. 2012;2012:256294.
12. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020;395:470–3.
13. Crackower MA, Sarao R, Oliveira-dos-Santos AJ, Da Costa J, Zhang L. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002;417(6891):822–8.
14. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the heart. *Circ Res*. 2020;126:1443–55.
15. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
16. Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, Brereton J, Denny JC. COVID-19 anosmia reporting tool: Initial findings. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2020;163(1):132–4.
17. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577–82.
18. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
19. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
20. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061–9.
21. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819–24.
22. Estabragh ZR, Mamas MA. The cardiovascular manifestations of influenza: A systematic review. *Int J Cardiol* [Internet]. 2013;167(6):2397–403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.274>



23. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
24. Luo W, Yu H, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, et al. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Preprints [Internet]. 2020:2020020407. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/339939319>
25. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* [Internet]. 2020;158(3):1143–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>
26. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1281–5.
27. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):618–25.
28. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631–7.
29. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–7.
30. Simmons J, Pittet JF. The coagulopathy of acute sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28(2):227–36.
31. Nakamura S, Imamura T, Okamoto K. Tissue factor in neutrophils: Yes. *J Thromb Haemost*. 2004;2(2):214–7.
32. Della Valle P, Pavani G, D'Angelo A. The protein C pathway and sepsis. *Thromb Res* [Internet]. 2012;129(3):296–300. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2011.11.013>
33. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Hosbond S, Jangaard N, et al. Prognostic impact of myocardial injury related to various cardiac and noncardiac conditions. *Am J Med* [Internet]. 2016;129(5):506–514.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.12.009>
34. Lim W, Qushmaq I, Devereaux PJ, Heels-Ansell D, Lauzier F, Ismaila AS, et al. Elevated cardiac troponin measurements in critically ill patients. *Arch Intern Med*. 2006;166(22):2446–54.
35. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V, et al. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2071–81.
36. Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, Anand A, Francis O, Adamson P, et al. Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation*. 2018;137(12):1236–45.
37. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–8.
38. Frey N, Porter D. Cytokine release syndrome with chimeric antigen receptor T cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2019;25(4):123–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.12.756>
39. Hobai IA, Edgecomb J, LaBarge K, Colucci WS. Dysregulation of intracellular calcium transporters in animal models of sepsis-induced cardiomyopathy. *Shock*. 2015;43(1):3–15.