

HUBUNGAN USIA DENGAN GAMBARAN FOTO TORAKS PASIEN

COVID-19

Studi Observasional Pada Pasien COVID-19 Terkonfirmasi Positif

di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Anindita Putri Nurhasnanti

30101800020

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG

SEMARANG

2021

SKRIPSI
HUBUNGAN USIA DENGAN GAMBARAN FOTO TORAKS PASIEN COVID-19
Studi Observasional Pada Pasien COVID-19 Terkonfirmasi Positif
di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Anindita Putri Nurhasnanti

30101800020

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 16 Desember 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I


dr. Mohamed Arif, Sp.PD

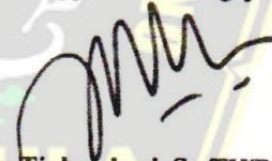
Anggota Tim Penguji I


dr. Rino Arianto Marswita, Sp.PD

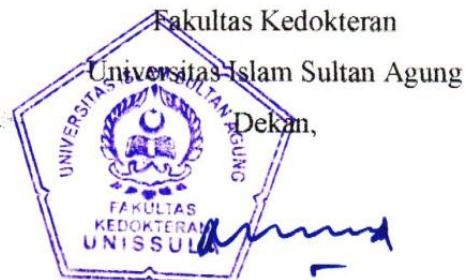
Pembimbing II


Dr. dr. Hadi Sarosa, M.Kes

Anggota Tim Penguji II


dr. Shelly Tjahyadewi, Sp.THT-KL, M.Kes

Semarang, 10 Februari 2022



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp. KF

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Anindita Putri Nurhasnanti

Nim : 30101800020

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul :

**HUBUNGAN USIA DENGAN GAMBARAN FOTO TORAKS PASIEN
COVID-19 (Studi Observasional Pada Pasien COVID-19 Terkonfirmasi
Positif di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturann yang berlaku.

Semarang, 10 Februari 2022



Anindita Putri Nurhasnanti

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirabbil'alamin, puji dan syukur penulis ucapkan ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat-Nya penulis telah diberi kesempatan, kesehatan, kesabaran, serta kekuatan sehingga skripsi yang berjudul, " **HUBUNGAN USIA DENGAN GAMBARAN FOTO TORAKS PASIEN COVID-19** " yang merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang telah diselesaikan dengan baik.

Penulis menyadari akan kekurangan dan keterbatasan, sehingga selama menyelesaikan Skripsi ini, penulis mendapatkan bantuan, bimbingan, dorongan, dan petunjuk dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
2. dr. Mohamad Arif, Sp.PD dan Dr. dr. Hadi Sarosa, M.Kes selaku dosen pembimbing I dan II yang telah dengan sabar meluangkan waktu dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis sehingga terselesaikannya skripsi ini.
3. dr. Rino Arianto Marswita, Sp.PD dan dr. Shelly Tjahyadewi, Sp.THT-KL, M.Kes selaku dosen penguji yang telah dengan sabar meluangkan waktu

dan pikiran untuk mengarahkan dan membimbing penulis hingga terselesaikannya skripsi ini.

4. Keluarga tercinta Dr. H. Lutfi Nurcholis, S.T., S.E., M.M. dan RR. Heny Putri Anggorowati, S.H. yang telah memberikan kasih sayang, cinta, doa, perhatian, dukungan moral dan materil yang tak terhingga sehingga skripsi ini terselesaikan.
5. Bagian Rekam Medis dan Radiologi yang telah memberikan bantuan yang dibutuhkan sehingga penulis dapat melaksanakan penelitian.
6. Teman-teman (Meutia, Radite, Laytsa, Nafisa, Aida, Marsya, Cut, Fildzah, Nisa, Dea, Anin, Byant, Gina) yang selalu ada ketika saya membutuhkan bantuan.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa, berkenan membalas semua kebaikan serta bantuan yang telah diberikan. Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih sangat terbatas dan jauh dari sempurna, oleh karena itu kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan.

Akhir kata penulis berharap semoga penelitian ini dapat menjadi bahan informasi yang bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Semarang, 4 Oktober 2021

Penulis

DAFTAR ISI

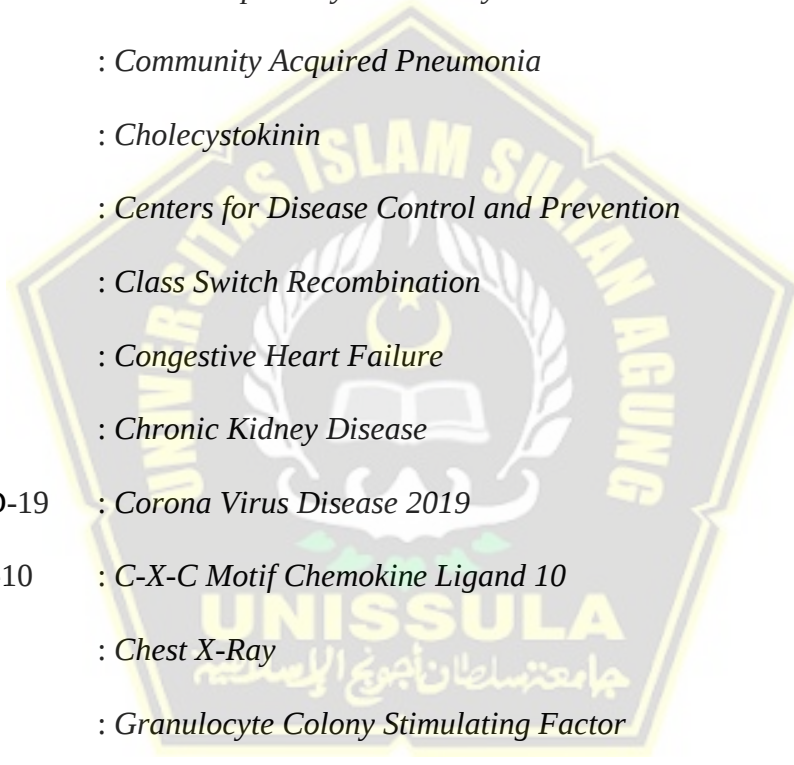
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat	4
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Radiologi Foto Toraks	6
2.1.1. Gambaran Radiologi Foto Toraks.....	7
2.1.2. Faktor Yang Mempengaruhi Gambaran Radiologi Foto Torak...10	
2.2. Faktor Risiko Penyakit COVID-19.....	11
2.3. Patofisiologi COVID-19 Terkait Usia	18
2.4. Hubungan Usia Dengan Gambaran Foto Torak Pasien COVID-19	26
2.5. Kerangka Teori	30
2.6. Kerangka Konsep.....	31
2.7. Hipotesis	31

BAB III METODE PENELITIAN.....	32
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	32
3.2. Variabel dan Definisi Operasional.....	32
3.2.1. Variabel.....	32
3.2.2. Definisi Operasional.....	32
3.3. Populasi dan Sampel.....	34
3.3.1. Populasi.....	34
3.3.2. Sampel.....	34
3.4. Data Penelitian.....	36
3.5. Instrumen Penelitian	36
3.6. Cara Penelitian.....	36
3.6.1. Perencanaan Penelitian.....	36
3.6.2. Pelaksanaan Penelitian.....	36
3.7. Alur Penelitian	37
3.8. Tempat dan Waktu Penelitian.....	38
3.9. Pengolahan Data	38
3.9.1. Editing.....	38
3.9.2. Coding.....	38
3.9.3. Processing	38
3.9.4. Cleaning	38
3.10. Analisa Hasil.....	39
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	40
4.1 Hasil Penelitian.....	40
4.1.1 Hasil Analisis Univariat	40
4.1.2 Analisis Hubungan Faktor Risiko dengan Gambaran Radiologi COVID-19.....	43
4.1.3 Hasil Analisis Bivariat	46
4.2 Pembahasan.....	47
4.3 Keterbatasan Penelitian.....	52
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	53
5.1. Kesimpulan	53

5.2. Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN	60

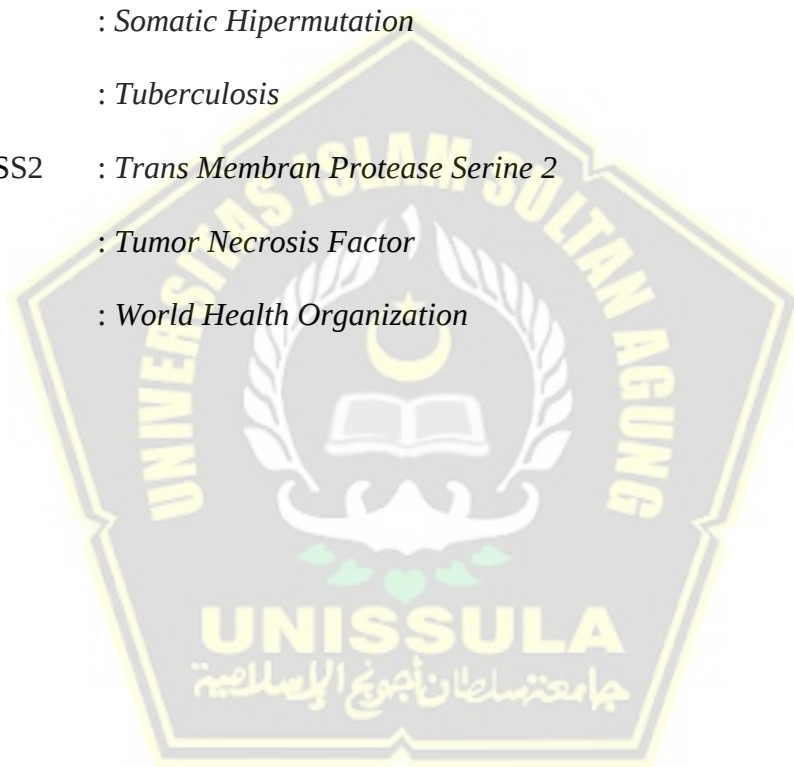


DAFTAR SINGKATAN



ACE2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
ACE-I	: <i>Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor</i>
AID	: <i>Activation-Induced cytidine Deaminase</i>
ARB	: <i>Angiotensin Receptor Blocker</i>
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
CAP	: <i>Community Acquired Pneumonia</i>
CCK	: <i>Cholecystokinin</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CSR	: <i>Class Switch Recombination</i>
CHF	: <i>Congestive Heart Failure</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
COVID-19	: <i>Corona Virus Disease 2019</i>
CXCL-10	: <i>C-X-C Motif Chemokine Ligand 10</i>
CXR	: <i>Chest X-Ray</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte Colony Stimulating Factor</i>
GM-CSF	: <i>Granulocyte Monocyte Colony Stimulating Factor</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
MCP-1	: <i>Monocyte Chemotactic Protein - 1</i>
MIP-1 α	: <i>Macrophage inflammatory protein-1 alpha</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>

NETs	: <i>Neutrophil Extracellular Traps</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
PBMC	: <i>Peripheral Blood Mononuclear Cells</i>
PPOK	: Penyakit Paru Obstruktif Kronik
RALE	: <i>Radiographic Assessment of Lung Edema</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SARI	: <i>Severe Acute Respiratory Infection</i>
SHM	: <i>Somatic Hipermutation</i>
TBC	: <i>Tuberculosis</i>
TMPRSS2	: <i>Trans Membran Protease Serine 2</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Kelompok Usia Pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021 (Canning <i>et al.</i> , 2020).	29
Tabel 4.1. Karakteristik Pasien COVID-19 Berdasarkan Jenis Kelamin, Usia, dan Jumlah Skor Brixia di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021	41
Tabel 4.2. Karakteristik Usia dan Jenis Kelamin Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021	42
Tabel 4.3. Hubungan Usia dengan Jumlah Skor Brixia Pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021	43
Tabel 4.4. Hubungan Jenis Kelamin dengan Gambaran Radiologi Pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021	45
Tabel 4.5. Hasil Analisis Bivariat Hubungan Usia dan Jenis Kelamin dengan Jumlah Skor Brixia Pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Pembagian paru-paru menjadi 6 zona pada foto toraks frontal Hubungan Usia dengan Gambaran Foto Toraks Pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021.....	9
Gambar 2.2. Skema Patofisiologi Hubungan Usia dengan Gambaran Foto Toraks Pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021.....	24
Gambar 2.3. Skema Kerangka Teori Hubungan Usia dengan Gambaran Foto Toraks Pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021.....	30
Gambar 2.4. Kerangka Konsep Hubungan Usia dengan Gambaran Foto Toraks Pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021.....	31
Gambar 3.1. Alur Penelitian Hubungan Usia dengan Gambaran Foto Toraks Pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021...	37

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Kriteria Inklusi Penelitian Hubungan Usia Dengan Gambaran Foto Toraks Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021	60
Lampiran 2. Hasil Pengolahan Data Menggunakan SPSS Pasien COVID-19 Berdasarkan Jenis Kelamin, Usia, dan Jumlah Skor Brixia di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021.....	62
Lampiran 3. <i>Ethical Clearance</i> Penelitian Hubungan Usia Dengan Gambaran Foto Toraks Pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021	68
Lampiran 4. Surat Ijin Penelitian Hubungan Usia Dengan Gambaran Foto Toraks Pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021.....	69
Lampiran 5. Surat Keterangan Selesai Penelitian Hubungan Usia Dengan Gambaran Foto Toraks Pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021	70
Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian Hubungan Usia Dengan Gambaran Foto Toraks Pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021.....	71
Lampiran 7. Surat Pengantar Ujian Hasil Penelitian Skripsi	72

INTISARI

Pemeriksaan radiologi foto toraks merupakan salah satu pemeriksaan yang digunakan untuk melihat gambaran abnormalitas pada jaringan interstitial paru dan sekitarnya. *Brixia Score* pada foto toraks dapat menunjukkan perkembangan penyakit COVID-19. Usia merupakan salah 1 prediktor faktor risiko COVID-19 yang mempengaruhi sistem imun dan dapat mempengaruhi gambaran foto toraks.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan usia dengan gambaran foto toraks pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Populasi pada penelitian ini adalah pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021 dengan sampel sebanyak 50 pasien dengan teknik *Purposive Sampling*. Teknik analisis data menggunakan uji korelasi *Spearman*.

Hasil uji statistik didapatkan terdapat hubungan usia dengan gambaran radiologi berdasarkan *Brixia Score* pada pasien COVID-19 ($p = 0,000$), dan memiliki keeratan sedang ($r = 0,473$).

Hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan dengan semakin meningkatnya usia, maka jumlah *Brixia Score* gambaran foto toraks akan semakin meningkat pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Kata Kunci : COVID-19, usia, *Brixia Score*, foto toraks, radiologi

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Pemeriksaan radiologi foto toraks merupakan salah satu pemeriksaan yang digunakan untuk melihat gambaran abnormalitas pada jaringan interstitial paru dan sekitarnya (Cleverley *et al.*, 2020). Gambaran yang dapat diidentifikasi terdiri dari infiltrat, konsolidasi, dan *ground glass opacities* zona paru-paru yang terlibat, dan distribusi di perifer, perihilar, unilateral, bilateral, dan difus (Rousan *et al.*, 2020; Wong *et al.*, 2020). Penilaian keparahan secara semi-kuantitatif dengan menggunakan scoring yakni dengan sistem SARI (*Severe Acute Respiratory Infection*), RALE (*Radiographic Assessment of Lung Edema*), dan CXR score (*Chest X-Ray severity index*) atau *Brixia Score* (Borghesi and Maroldi, 2020; Wasilewski *et al.*, 2020).

Pemeriksaan foto toraks menggunakan *Brixia Score* dengan skala maksimal 18 poin, dapat menunjukkan perkembangan penyakit serta menghindari salah tafsir secara deskriptif (Borghesi and Maroldi, 2020; Maroldi *et al.*, 2020). Rumah sakit dan klinik di Indonesia lebih banyak menggunakan foto toraks karena penggunaannya yang lebih aman dan murah, selain itu jika pemeriksaan paru tanpa foto toraks atau foto toraks dianggap kurang lengkap (Susila *et al.*, 2012; Risnawati *et al.*, 2015).

Brixia Score pertama kali dirancang dan diimplementasikan sebagai sistem penilaian untuk memantau penyakit paru yang telah digunakan pada

kasus penyakit menular seperti COVID-19. Langkah dari penggunaan skor tersebut dengan membagi paru menjadi 6 zona, kemudian setiap zona paru tersebut diberi skor. Skor-skor tersebut dijumlahkan untuk mengetahui tingkat keparahan paru (Borghesi and Maroldi, 2020).

Usia merupakan salah 1 prediktor faktor risiko COVID-19, Usia berpengaruh terhadap respon sistem imun dalam meningkatkan produksi sitokin, yang akan mengakibatkan badai sitokin (Kang *et al.*, 2020; Liang *et al.*, 2020). Pada keadaan badai sitokin yakni terjadi peningkatan ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*) yang akan mengakibatkan kerusakan paru dan akumulasi cairan. Gambaran radiologi foto toraks pada keadaan ini akan terlihat sebagai infiltrat (Serebrovska *et al.*, 2020).

Negara Indonesia dilaporkan terdapat 527.999 kasus per November 2020 dan 34.691 kasus baru serta terjadi peningkatan kasus kematian sebesar 39% jika dibandingkan dengan minggu sebelumnya (WHO, 2020). Tingkat kasus kematian oleh karena COVID-19 lebih banyak terjadi pada lansia dibandingkan dengan usia muda (Santesmasses *et al.*, 2020).

Pada usia lanjut memiliki kerentanan infeksi dibandingkan dengan yang berusia muda. Hal tersebut disebabkan karena pada penuaan, produksi sel T dan sel B naive menurun sehingga terjadi gangguan respon imun, dan efektivitas pembersihan virus menurun. Peradangan merupakan mekanisme patogen yang utama dan dapat berkontribusi pada hasil yang buruk (Kang *et al.*, 2020).

Penelitian dengan studi retrospektif yang dilakukan pada 56 pasien pneumonia COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit People Provinsi Hainan dengan rentang waktu pada 15 Januari 2020 hingga 18 Februari 2020 didapatkan hasil adanya perbedaan yang signifikan secara statistik dengan nilai $p < 0,001$ dan didapatkan pula hasil skor PSI (*Pneumonia Index Severity*) grade IV dan V yang secara signifikan lebih tinggi terjadi pada pasien lanjut usia dibandingkan dengan pasien muda (Liu *et al.*, 2020).

Berdasarkan penjabaran latar belakang di atas maka peneliti ingin mengetahui dan mengkaji apakah terdapat hubungan usia dengan gambaran radiologi foto toraks pada pasien COVID-19 terkonfirmasi positif yang dinilai tingkat keparahannya menggunakan CXR score (Chest X-Ray severity index) / *Brixia Score*, karena hasil gambaran radiologi foto toraks di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang sesuai dengan sistem skoring tersebut, dan gambaran radiologi merupakan salah 1 dari 10 prediktor faktor risiko yang signifikan secara statistik (Liang *et al.*, 2020).

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan usia dengan gambaran foto toraks pada pasien COVID-19 terkonfirmasi positif di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang ?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Diketahuinya hubungan usia dengan gambaran foto toraks pada pasien COVID-19 terkonfirmasi positif di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mendeskripsikan angka prevalensi pasien COVID-19 berdasarkan usia.

1.3.2.2. Mendeskripsikan gambaran radiologi foto toraks menggunakan *Brixia Score* pada pasien COVID-19 berdasarkan usia.

1.4. Manfaat

1.4.1. Manfaat Teoritis

1.4.1.1. Hasil penelitian ini dapat memberikan sumbangan pemikiran data dalam bidang ilmu Kedokteran terkait hubungan usia dengan gambaran foto toraks pasien COVID-19.

1.4.1.2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai landasan penelitian selanjutnya.

1.4.2. Manfaat Praktis

Dapat menginformasikan kepada masyarakat terkait hubungan faktor usia dengan kelaian gambaran pada radiologi foto toraks pasien COVID-19.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Radiologi Foto Toraks

Pemeriksaan radiologi foto toraks adalah salah satu pemeriksaan untuk melihat gambaran abnormalitas pada jaringan interstisial paru dan sekitarnya. Radiologi foto toraks juga dapat melihat indikasi faktor komorbiditas seperti emfisema, fraktur tulang, tumor, dan CAP (*Community Acquired Pneumonia*). Pada beberapa pasien, dapat memiliki hasil radiologi foto toraks yang normal di awal, namun dapat juga berkembang menjadi lebih berat (Cleverley *et al.*, 2020).

Studi observasional retrospektif yang dilakukan pada tanggal 24 Februari hingga 8 April 2020 melaporkan bahwa pemeriksaan radiologi CXR (*Chest X-Ray*) memiliki tingkat akurasi yang cukup tinggi (76-86%) disertai tingkat sensitivitas 89%, dan spesifisitas 66% untuk radiologist dengan pengalaman di atas 10 tahun dan spesifisitas 41% untuk radiologist dengan pengalaman di bawah 10 tahun (Cozzi *et al.*, 2020).

Pada pemeriksaan radiologi foto toraks, biaya yang diperlukan tergolong lebih rendah atau hemat dibandingkan dengan CT scan dan memiliki ketersediaan fasilitas yang lebih luas (Stogiannos *et al.*, 2020). Pemeriksaan radiologi tersebut dapat meningkatkan ergonomi sehingga lebih mudah, dan cepat. Radiasi yang terdapat pada pemeriksaan tersebut cukup rendah dan proses setelah pemeriksaan lebih sederhana serta filter

gambar berupa kontras dan skala abu-abu dapat diatur sehingga dapat mengevaluasi potensi adanya komplikasi pada pasien COVID-19 (de Barry *et al.*, 2020).

2.1.1. Gambaran Radiologi Foto Toraks

Pada keadaan infeksi secara umum, gambaran yang dapat diidentifikasi pada pemeriksaan foto torak yaitu seperti infiltrat, kavitasi, efusi pleura, air bronchogram, konsolidasi, dan kalsifikasi (Clarke *et al.*, 2011).

Cara penilaian skor untuk *scoring* pada pemeriksaan radiologi foto toraks yaitu dapat dengan sistem SARI (*Severe Acute Respiratory Infection*), klasifikasi RALE (*Radiographic Assessment of Lung Edema*), dan CXR score (*Chest X-Ray severity index / CXR SCORE*) (Wasilewski *et al.*, 2020). CXR score dapat disebut juga dengan *Brixia Score* (Borghesi and Maroldi, 2020).

a.) Sistem SARI (*Severe Acute Respiratory Infection*)

Skor sistem SARI dimulai dari 1 sampai dengan 5 yaitu :

- 1- Normal;
- 2- Atektasis dan / atau hiperinflasi dan / atau adanya penebalan dinding bronkial;
- 3- Konsolidasi fokus;
- 4- Konsolidasi multifokal;
- 5- Perubahan alveolar difus.

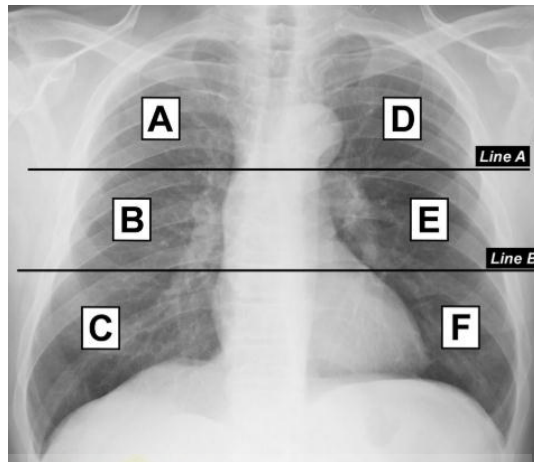
b.) Klasifikasi RALE (*Radiographic Assessment of Lung Edema*)

Klasifikasi RALE yaitu bergantung pada keterlibatan adanya konsolidasi atau gambaran ground glass opacities, skor dihitung secara keseluruhan di kedua lapang paru dengan skor maksimal 8 (Wasilewski *et al.*, 2020). Terdiri dari :

- 0- Tidak terdapat keterlibatan;
- 1- Keterlibatan kurang dari 25%;
- 2- Keterlibatan 25% hingga 50%;
- 3- Keterlibatan 50% hingga 75%;
- 4- Keterlibatan lebih dari 75%

c.) CXR score (*Chest X-Ray severity index / CXR SCORE*)

Skor CXR dapat disebut juga dengan *Brixia Score*. Cara dari penilaian skor tersebut terdiri dari 2 tahap yaitu, pertama dengan cara membagi paru menjadi 6 zona proyeksi dada, pada sisi dextra dan sinistra. Zona atas (A dan D) diatas garis zona yang berada di atas dari dinding inferior lengkungan aorta, zona tengah (B dan E) yaitu berada di bawah dari dinding inferior lengkungan aorta dan di atas dari dinding inferior vena pulmonalis dextra, dan zona bawah (C dan F) yaitu berada di bawah dari dinding inferior vena pulmonalis dextra (Borghesi and Maroldi, 2020).



Gambar 2.1. Pembagian paru-paru menjadi 6 zona pada foto toraks frontal Hubungan Usia dengan Gambaran Foto Toraks Pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021

Kedua, dinilai dari keadaan paru berdasarkan zona A sampai dengan F yang mengalami kelainan dengan memberi nilai skor 0 sampai dengan 3. Skor 0 untuk keadaan paru yang normal, skor 1 untuk keadaan paru yang terdeteksi adanya kelainan berupa infiltrat interstisial, skor 2 untuk keadaan paru yang terdeteksi adanya kelainan berupa infiltrat interstisial dan alveolar (didominasi oleh interstisial), dan skor 3 untuk keadaan paru yang terdeteksi adanya kelainan berupa infiltrat interstisial dan alveolar (didominasi oleh alveolar). Total dari penilaian skor tersebut dimulai dari skor 0 sampai dengan 18 (Borghesi and Maroldi, 2020).

Berdasarkan ketiga sistem skoring tersebut, peneliti ingin menggunakan CXR score (*Chest X-Ray severity index / CXR SCORE*) dikarenakan gambaran yang didapatkan dari hasil radiologi foto toraks di Rumah Sakit Islam Sultan Agung sesuai dengan sistem skoring tersebut.

2.1.2. Faktor Yang Mempengaruhi Gambaran Radiologi Foto Torak

a.) Posisi

Pada foto torak, memiliki standar tampilan PA (Posterior-Anterior) dan dalam posisi tegak (*Erect*). Alasan menggunakan tampilan tersebut adalah karena cairan akan mengalir ke bawah sehingga jika terdapat efusi pleura akan lebih mudah terdiagnosis. Kemudian gas mengalir ke atas sehingga jika terdapat pneumotoraks dan udara bebas di bawah diafragma juga akan lebih mudah terdiagnosis. Lalu jika foto torak diambil dalam posisi terlentang akan membuat gambaran vena mediastinum dan pembuluh lobus atas lebih bengkak sehingga dapat terjadi salah tafsir (Clarke *et al.*, 2011).

b.) Inspirasi

Inspirasi pada radiologi normalnya dengan inspirasi yang adekuat. Apabila pada gambaran foto torak didapatkan hemidiafragma terletak setinggi kosta anterior ke-6 atau di bawahnya, maka inspirasi cukup memadai. Namun apabila pada

gambaran terdapat delapan atau sembilan tulang rusuk posterior di bidang paru-paru, maka hal tersebut menunjukkan inspirasi yang memadai (Clarke *et al.*, 2011).

c.) Kualitas

Kontras dan ketajaman dapat mempengaruhi kualitas dari hasil gambaran radiologi. Kontras dapat disesuaikan setelah pemrosesan gambar dengan mengatur nilai piksel untuk menghasilkan gambar dengan kontras yang diharapkan (Tompe *et al.*, 2020). Ketajaman merupakan kemampuan untuk menampilkan detail kecil. Dengan melihat ketajaman gambar, juga dapat mendeteksi adanya gerakan (Rosado-de-Christenson *et al.*, 2019). Kursus pelatihan bagi teknisi radiologi juga dapat berpengaruh dalam menjaga kualitas CXR termasuk ketajaman (Ohkado *et al.*, 2015).

2.2. Faktor Risiko Penyakit COVID-19

Beberapa orang yang memiliki faktor risiko adalah orang yang cenderung dapat terinfeksi oleh COVID-19 dan dapat menjadi lebih parah manifestasinya dibandingkan dengan orang yang tidak memiliki faktor risiko. Faktor risiko COVID-19 antara lain terdiri dari :

a.) Usia

Usia merupakan salah 1 prediktor faktor risiko COVID-19 (Liang *et al.*, 2020). Usia dihubungkan dengan adanya sistem imun rendah yang terjadi pada masa penuaan. Hal tersebut dihubungkan dengan adanya imunosenenses, malnutri, dan faktor komorbiditas yang terjadi pada usia lanjut (Wasityastuti *et al.*, 2020).

Imunosenenses merupakan suatu perubahan-perubahan yang terjadi pada penuaan seperti pada sistem imun. Malnutrisi juga tidak jarang terjadi pada penuaan (Wasityastuti *et al.*, 2020). Adanya faktor komorbiditas yang cenderung terjadi pada usia lanjut juga dapat mempengaruhi kerentanan, manifestasi yang lebih buruk, dan prognosis (Liu *et al.*, 2020).

b.) Jenis Kelamin

Faktor risiko jenis kelamin dapat dikaitkan dengan kebiasaan merokok. Kebiasaan merokok lebih sering dilakukan oleh laki-laki dibandingkan perempuan (H. Cai, 2020). Merokok dapat menyebabkan peningkatan ACE2 di paru-paru. Pada suatu penelitian menyatakan bahwa ditemukan adanya peningkatan ekspresi gen ACE2 secara signifikan pada orang yang merokok dibandingkan dengan orang yang tidak merokok. Reseptor ACE2 merupakan tempat utama dimulainya infeksi COVID-19. Sehingga hal tersebut dapat memulai mekanisme infeksi selanjutnya (G. Cai, 2020).

Faktor imunologi dan usia dapat dikaitkan dengan faktor jenis kelamin. Sebuah penelitian yang dilakukan pada tahun 2020 dengan 172 subjek dewasa sehat melaporkan bahwa telah ditemukan PBMC (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*) pada pria lebih signifikan dibandingkan dengan wanita. Sel monosit dan sel NK (*Natural Killer*) tidak ditemukan adanya perbedaan yang spesifik pada pria dan wanita. Namun sel NK dan monosit lebih signifikan pada pria. Pada penuaan, sel B lebih sedikit diaktifkan pada wanita dan tidak aktif pada pria yang dapat berpengaruh terhadap perbedaan jenis kelamin dalam respon humoral (Márquez *et al.*, 2020).

Secara biologi, ACE2 memiliki 2 bentuk yaitu ACE2 yang terikat pada membran dan ACE2 dalam bentuk larut. ACE2 yang terikat pada membran memiliki fungsi sebagai reseptor virus, dan ACE2 dalam bentuk larut memiliki fungsi untuk mencegah virus menempel pada sel. Level ACE2 dalam bentuk larut lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki – laki (Falahi *et al.*, 2020).

Hormon testosteron dan estrogen juga dapat mempengaruhi jenis kelamin sebagai faktor risiko COVID-19. Hormon testosteron memiliki fungsi untuk mengaktifasi inflamasi miokardial, sedangkan hormon estrogen memiliki efek protektif terhadap penyakit kardiovaskular (Falahi *et al.*, 2020).

c.) Varian

Faktor varian yang terdiri dari alfa, delta, beta, gamma, dan omicron dapat mempengaruhi dari COVID-19. Pada varian alfa lebih sering terjadi di kalangan muda. Varian delta disebutkan bahwa lebih menular dibandingkan dengan varian alfa terkait dengan viral load yang tinggi, dan durasi infeksi yang lebih lama. Terjadi mutasi protein pada varian beta yang dapat menyebabkan lolos dari respon imun yang sudah diberikan vaksin (Duong, 2021).

Varian gamma disebutkan bahwa terjadi mutasi protein pada strain yang memungkinkan untuk lebih mudah menempel pada sel manusia, namun kurang tahan terhadap respon antibodi atau vaksinasi sebelumnya. Pada varian omicron terjadi beberapa delesi dan lebih dari 30 mutasi yang menyebabkan peningkatan penularan, dan peningkatan afinitas pada pengikatan virus (Duong, 2021; Karim *et al.*, 2021).

d.) Faktor Komorbiditas

Faktor komorbiditas merupakan suatu penyakit yang sudah diderita oleh pasien sebelum infeksi, contohnya seperti hipertensi, diabetes melitus, insufisiensi ginjal, dan kanker. Pada hipertensi, diabetes melitus, dan insufisiensi ginjal berhubungan dengan tatalaksananya yang berupa ARB (*Angiotensin Receptor Blocker*) dan ACE-I (*Angiotensin Converting Enzyme-Inhibitor*) (Fang *et al.*, 2020).

Pengobatan ARB dan ACE-I dapat mengakibatkan peningkatan dari reseptor ACE2 di paru-paru, yang dimana reseptor tersebut adalah reseptor target untuk infeksi *Coronavirus* dengan adanya pengikatan protein *spike* (S) pada permukaan *Coronavirus*. Pada pasien dengan usia yang lebih tua dan memiliki faktor komorbiditas tersebut, akan menghasilkan *outcome* manifestasi klinis yang lebih parah (Diaz, 2020).

Pada orang dengan diabetes melitus, memiliki risiko lebih tinggi untuk terinfeksi dan tingkat keparahan yang lebih tinggi jika dibandingkan dengan orang yang tidak memiliki faktor komorbiditas seperti diabetes melitus. Hal ini berhubungan dengan defisiensi sistem imun yang terjadi pada orang dengan diabetes melitus (Kleotka *et al.*, 2015).

Pada diabetes melitus, terjadi hiperglikemia dan glikosuria, yang akan mengakibatkan peningkatan virulensi infeksi. Sebagai konsekuensi dari metabolisme tubuh, terjadi penurunan fungsi dari antibodi dan abnormalitas dari respon limfosit T dan berhubungan dengan penurunan mobilisasi dari polimorfonuklear leukosit, kemotaksis, dan aktivasi fagositosis. Penurunan tersebut diakibatkan oleh disfungsi polimorfonuklear dan penurunan komponen C4 pada diabetes melitus sehingga dapat terjadi penurunan MHC (*Major Histocompatibility Complex*) kelas 1 dan hal tersebut berhubungan dengan penurunan imunitas pada pasien (Kleotka *et al.*, 2015).

Pada pasien kanker, cenderung memiliki sistem imun yang lebih rendah sehingga lebih rentan terinfeksi COVID-19, dan juga lebih memiliki manifestasi yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien tanpa penyakit kanker atau faktor komorbiditas yang lainnya, sehingga pasien kanker dengan COVID-19 memiliki prognosis yang buruk (Wang *et al.*, 2020).

Sistem imun yang lebih rendah pada pasien kanker, dihubungkan dengan adanya immunosupresif, penekanan induksi sinyal bahaya proinflamasi sehingga terdapat sitokin yang produksinya berlebih, dan adanya gangguan pematangan atau maturasi dari sel dendritik. Hal tersebut pada akhirnya akan mengalami permasalahan dalam mekanisme inflamasi (Wang *et al.*, 2020). Inflamasi merupakan mekanisme utama dalam patogenesis COVID-19 sehingga dapat mempengaruhi atau menjadi faktor risiko dalam kerentanan dan juga prognosisnya (Lingeswaran *et al.*, 2020).

Pada pasien CKD (*Chronic Kidney Disease*), memiliki karakteristik sistem imun yang terganggu disebabkan karena terjadi disfungsi sel B dan T, serta peningkatan konsentrasi pro inflamasi sitokin dan monosit. Sehingga pada CKD terjadi defisiensi imun dan inflamasi sistemik yang akan meningkatkan keparahan inflamasi dari mekanisme COVID-19 (D'Marco *et al.*, 2020).

CHF (*Congestive Heart Failure*) merupakan salah 1 faktor risiko yang dapat meningkatkan keparahan terkait mekanisme COVID-

19. Pada pasien CHF terjadi penurunan sistem imun, dan hemodinamik. Diperlukan peningkatan kinerja jantung untuk merespon inflamasi pada COVID-19, yang dimana hal tersebut tidak dapat dilakukan pada pasien CHF (Bader *et al.*, 2020).

Penyakit penyerta paru, seperti PPOK (Penyakit Paru Obstruktif Kronik) juga dapat menjadi faktor risiko COVID-19. Hal tersebut berhubungan dengan penyebabnya yaitu perilaku merokok. Pada PPOK, cenderung memiliki ekspresi ACE-2 yang tinggi. Dimana ACE-2 merupakan reseptor dari virus COVID-19 (Leung *et al.*, 2020).

Pada pasien yang memiliki penyakit asma, cenderung memiliki karakteristik berupa aktivasi pro inflamasi sitokin seperti IL-4, IL-5, dan IL-13. Hal tersebut dapat mengakibatkan kerentanan terhadap virus. Sehingga jika terinfeksi virus COVID-19, dapat menimbulkan manifestasi yang lebih buruk (Lipworth *et al.*, 2020).

Penyakit TBC (*Tuberculosis*) dan COVID-19 memiliki suatu persamaan yaitu keduanya dapat menginfeksi orang lain melalui droplet. Adanya pengaruh dari COVID-19 dan obat imunosupresif dapat mengakibatkan fungsi imunologi dihambat sementara. Hal tersebut dapat menyebabkan reaktivasi dari infeksi TB dan menjadi aktif kembali sehingga dapat mempercepat perkembangan penyakit (Irfani *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020).

2.3. Patofisiologi COVID-19 Terkait Usia

COVID-19 merupakan sebuah nama penyakit pandemi yang diumumkan oleh WHO. Penyakit tersebut disebabkan oleh SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) dan berasal dari kota Wuhan, China. Virus ini dapat ditularkan melalui droplet. Manifestasi yang dapat menjadi tanda awal infeksi adalah batuk, demam, dan sakit tenggorokan (Singhal, 2020).

Pada patofisiologi COVID-19, diawali dengan terikatnya SARS-CoV2 secara inhalasi, ke sel epitel sekretori bersilia di hidung melalui ACE-2. Di dalam sel pejamu, virus tersebut mengalami siklus yang terdiri dari penempelan, penetrasi, biosintesis, pematangan, dan pelepasan. Coronavirus memiliki 4 struktur protein yaitu *Spike* (S), *Membrane* (M), *Envelop* (E), dan nucleocapsid (N). *Spike* memiliki 2 jenis yaitu S1 yang berfungsi untuk pengikatan ke reseptor sel pejamu dan S2 yang berfungsi sebagai sub unit virus untuk fusi pada sel membran (Yuki *et al.*, 2020).

Reseptor ACE-2 dapat ditemukan di berbagai organ pada tubuh, seperti paru-paru, jantung, ginjal, usus, dan lain-lain. Distribusi reseptor tersebut tidak merata. Namun dikarenakan adanya reseptor ACE-2 pada organ-organ tersebut, maka juga terdapat potensi untuk terinfeksi (Ni *et al.*, 2020).

Pada pengikatan antara S1 Coronavirus dengan ACE-2 pada sel pejamu, diaktifkan oleh TMPRSS2 (Wiersinga *et al.*, 2020). Setelah pengikatan tersebut, virus akan mengalami 5 siklus yang pada akhirnya

terjadi pelepasan material virus baru yang infeksi. Jika hal tersebut dilakukan bersama dengan sistem imun yang baik, maka virus akan tereliminasi secara otomatis dalam 10 – 14 hari. Pelepasan virus tersebut mengakibatkan adanya migrasi dan melalui traktus respiratorius atas dan bawah sehingga dapat terjadi iritasi dan infeksi yang akan mengakibatkan batuk dan demam. Kemudian terjadi invasi dan infeksi pada sel epitel alveolar tipe 2 melalui ACE-2 (Parasher, 2020).

Setelah adanya infeksi pada sel alveolar tipe 2, terjadi replikasi dan produksi nucleocapsid virus sehingga mengalami pelepasan dan dapat mengakibatkan respon inflamasi. Respon inflamasi yang terjadi adalah dengan adanya pelepasan dari IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , IFN- γ , IFN- β , CXCL-10, G-CSF, GM-CSF, MCP-1, dan MIP-1 α (Parasher, 2020).

Pelepasan sitokin dari respon inflamasi dapat disebut dengan badai sitokin yang akan mengakibatkan penarikan dari neutrofil, monosit, dan limfosit. Penarikan limfosit T yaitu sel T *Helper* CD4 dan sel T sitotoksik CD8 akan menghasilkan cedera pada paru-paru berupa apoptosis pada sel pejamu dengan adanya pelepasan partikel virus baru yang akan menginfeksi sel alveolar tipe 1 dan 2 dengan cara yang sama. Sehingga, sel alveolar tersebut akan hilang dan mengakibatkan kerusakan alveolar secara difus sehingga menghasilkan ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*). (Parasher, 2020).

Infeksi COVID-19 dapat terjadi karena beberapa faktor risiko, salah satunya adalah karena usia (Liang *et al.*, 2020). Usia tua merupakan usia

yang lebih rentan terhadap infeksi yang parah jika dibandingkan dengan usia muda (Liu *et al.*, 2020). Hal tersebut dikarenakan adanya hubungan dengan faktor imunitas dan faktor komorbiditas (Kang *et al.*, 2020). Faktor malnutrisi pada pasien dengan lanjut usia juga dapat menjadi faktor yang mempengaruhi hubungan usia dengan imunitas (Wasityastuti *et al.*, 2020).

Imunoseneses merupakan adanya perubahan-perubahan yang terjadi karena adanya efek penuaan. Perubahan yang terjadi adalah seperti perubahan pada sel punca hematopoietik, fenotip, sistem imun, respon terhadap vaksin, dan keadaan pada saat terjadi inflamasi. Sehingga pada akhirnya dapat terjadi disfungsi sistem imun dan dapat memperburuk manifestasi klinis (Wasityastuti *et al.*, 2020).

Pada proses hematopoiesis, normalnya terjadi *self renewing* atau terjadi pembaharuan untuk menjaga agar tetap berdiferensiasi dengan baik. Akan tetapi, semakin usia bertambah, proses hematopoiesis semakin berkurang atau mengalami penuaan. Hematopoiesis adalah proses proliferasi, maturasi, dan diferensiasi untuk pembentukan komponen darah. Pada penuaan, terjadi peningkatan angka progenitor mieloid sehingga dapat mengakibatkan kelainan mieloproliferatif, dan juga terjadi penurunan progenitor limfoid sehingga terjadi penurunan sel B dan sel T. Hal tersebut menyebabkan peningkatan aktivitas dari mitokondria untuk menghasilkan ROS atau *Reactive Oxygen Species* sehingga terjadi penurunan fungsi perlindungan secara spesifik (Halter *et al.*, 2017).

Pada penuaan, terdapat keadaan inflamasi yang tinggi. Hal tersebut terjadi karena adanya peningkatan level sitokin proinflamasi seperti IL-6, IL-10, dan TNF- α . Kemudian juga terjadi peningkatan marker inflamasi akut seperti CRP, dan faktor pembekuan. Peningkatan tersebut disebut juga dengan *Inflammaging* dan ditandai dengan adanya peningkatan level sitokin (Halter *et al.*, 2017). *Inflammaging* yang terjadi dapat disebabkan karena adanya peningkatan serum leptin pada penuaan sehingga terjadi aktivasi sel B untuk menginduksi sitokin (Gupta *et al.*, 2013).

Imunitas bawaan pada masa penuaan juga terjadi perubahan-perubahan. Beberapa diantaranya adalah adanya perubahan dari fungsi neutrofil dan sel NK (*Natural Killer*). Pada neutrofil terjadi gangguan sinyal pada reseptor GM-CSF (*Granulocyte Macophage Colony-Stimulatin Factor*) yang menyebabkan anti apoptosis pada sel. Adanya sel mieloid yang meningkat juga dapat memicu gangguan sinyal yang berkontribusi pada mekanisme produksi sitokin dan ROS (*Reactive Oxygen Species*). Hal tersebut dapat berakhir pada penurunan aktivitas kemotaksis dan fagositosis yang akan mengganggu respon inflamasi (Halter *et al.*, 2017).

Pada sel NK terdapat adanya perubahan fungsi yang dikarenakan penuaan. Semakin bertambahnya usia, akan terjadi peningkatan secara khusus untuk sitotoksisitas oleh sel NK. Namun, sel NK yang ada pada usia tua, terjadi penurunan fungsi sitotoksik sehingga perekrutan perforin sebagai protein untuk apoptosis menjadi berkurang (Halter *et al.*, 2017). Pada penuaan, sel dendritik yang berperan penting dalam inflamasi dan

fagositosis untuk pembersihan virus juga dapat mengalami gangguan. Sehingga terjadi keterlambatan apoptosis dan akan menginduksi respon inflamasi (Gupta, 2014).

Pada imunitas adaptif juga dapat terjadi perubahan-perubahan oleh sel B dan sel T. Sel B mengalami beberapa perubahan saat penuaan yaitu terjadi penurunan ekspresi AID (*Activation-Induced cytidine Deaminase*) yang dikarenakan adanya defek pada mekanisme CSR (*Class-Switch Recombination*) dan SHM (*Somatic Hipermutation*) sehingga terjadi defek maturasi sel B yang kemudian menyebabkan jumlah sel B dalam darah dan afinitas antibodi terhadap antigen menurun (Crooke *et al.*, 2019). Hal tersebut mengakibatkan efektivitas dari abilitas untuk merespon dan menyerang virus menjadi berkurang (Fuentes *et al.*, 2017).

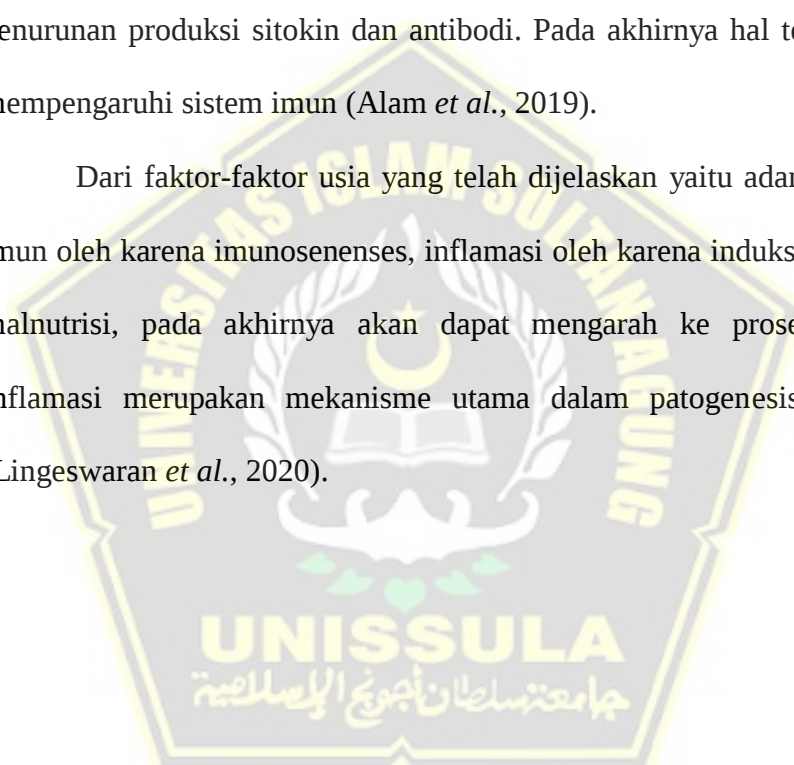
Sel T juga akan mengalami perubahan-perubahan saat penuaan, yaitu berupa involusi timus dan penurunan output dari sel T *naive* dan terjadi penurunan dari CD8+. Hal tersebut akan mengakibatkan fungsi pembersihan virus menjadi berkurang. Sehingga, pada penuaan akan terjadi kerentanan untuk terjangkit infeksi, kanker, dan penyakit autoimun (Fuentes *et al.*, 2017; Wasityastuti *et al.*, 2020).

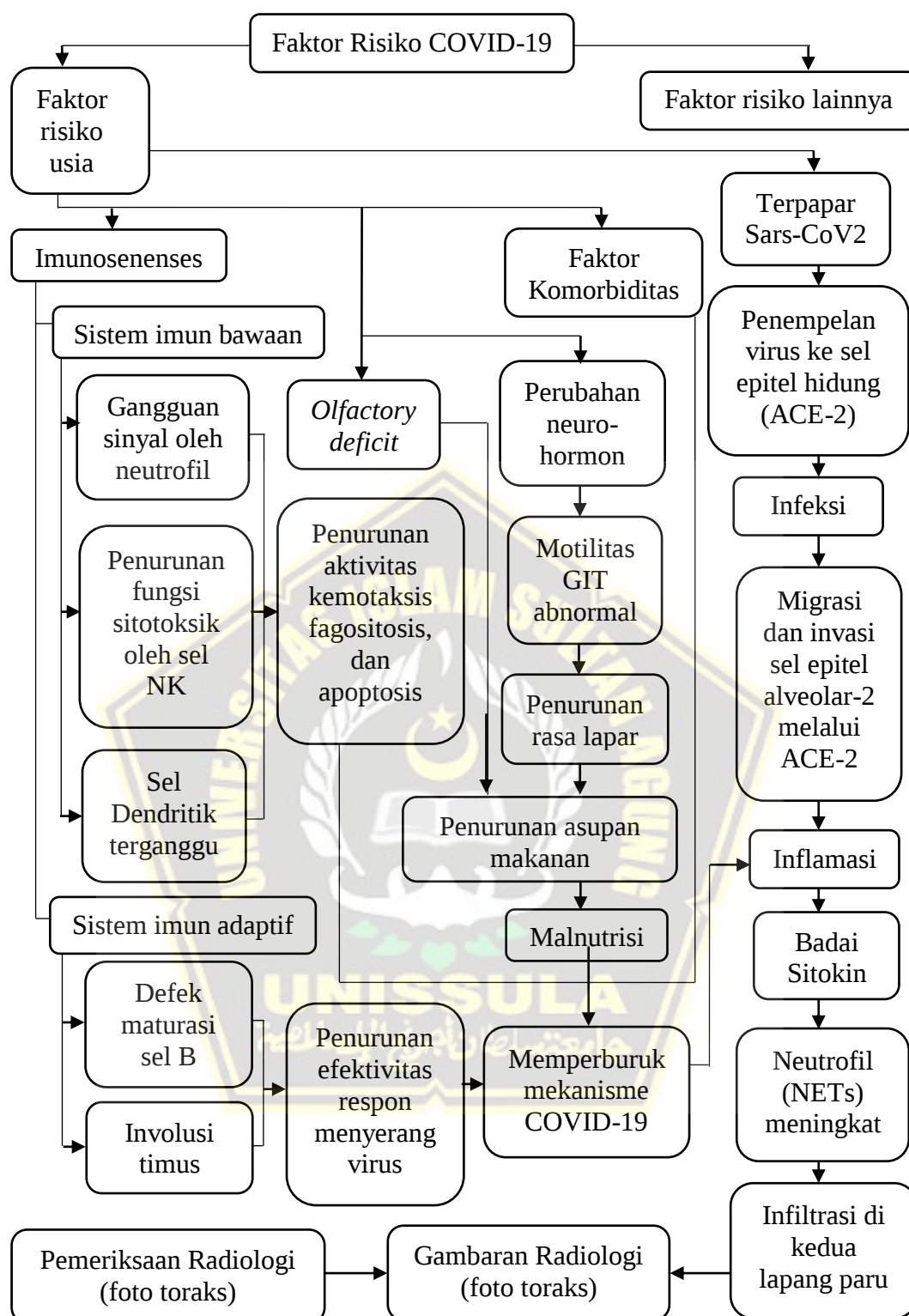
Selain karena adanya imunosenenses pada penuaan, terdapat faktor malnutrisi yang dapat terjadi. Adanya perubahan neuro-hormon pada penuaan menyebabkan abnormalitas motilitas gastrointestinal sehingga pengosongan lambung menjadi lama. Hal tersebut mengakibatkan seseorang dengan usia tua memiliki kadar CCK yang tinggi, penurunan rasa lapar, dan

peningkatan rasa kenyang sehingga asupan makan menjadi menurun (Di Francesco *et al.*, 2018).

Pada penuaan dapat terjadi *olfactory deficit* yang berarti penurunan sensoris bau. Hal tersebut mengakibatkan adanya penurunan rasa lapar (Di Francesco *et al.*, 2018). Sehingga dapat terjadi malnutrisi pada penuaan. Malnutrisi terutama protein dapat menyebabkan penurunan regulasi respon imun seperti proliferasi limfosit yang menurun dan juga dapat terjadi penurunan produksi sitokin dan antibodi. Pada akhirnya hal tersebut dapat mempengaruhi sistem imun (Alam *et al.*, 2019).

Dari faktor-faktor usia yang telah dijelaskan yaitu adanya disfungsi imun oleh karena immunosenescence, inflamasi oleh karena induksi sitokin, dan malnutrisi, pada akhirnya akan dapat mengarah ke proses inflamasi. Inflamasi merupakan mekanisme utama dalam patogenesis COVID-19 (Lingeswaran *et al.*, 2020).





Gambar 2.2. Skema Patofisiologi Hubungan Usia dengan Gambaran Foto Toraks Pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021

Cedera paru pada patofisiologi COVID-19, dapat menimbulkan inflamasi dan kemudian terjadi lonjakan pelepasan sitokin secara cepat yang disebut juga dengan badai sitokin (Lingeswaran *et al.*, 2020).

Inflamasi yang berkelanjutan dapat mengakibatkan penebalan interstitial, peningkatan permeabilitas vaskular, dan edema (Parasher, 2020). Terjadi produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) dan NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*) oleh karena badai sitokin khususnya neutrofil. Hal tersebut berkontribusi pada mekanisme inflamasi yang berhubungan dengan kerusakan paru-paru, fibrosis, trombosis dan peningkatan permeabilitas vaskular. Hal tersebut mengakibatkan kerusakan pada alveolar dan kapiler. Sehingga terjadi akumulasi cairan yang ada pada jaringan paru dan dapat menimbulkan infiltrat oleh karena adanya neutrofil dan monosit yang masuk ke dalam jaringan interstitial paru. Oleh karena itu dapat terlihat gambaran infiltrat pada pemeriksaan radiologi foto torak (Serebrovska *et al.*, 2020).

NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*) merupakan suatu kromatin dengan protease yang dihasilkan oleh neutrofil (Serebrovska *et al.*, 2020). NETs berkontribusi dalam proses inflamasi yang berhubungan dengan kerusakan jaringan paru, trombosis dan fibrosis. NETs juga dikaitkan dengan fibrin sehingga dapat menutup beberapa atau hampir seluruhnya dari alveoli atau bronkiolus. Fibrin tersebut dapat terdeposit dan mengakibatkan kebocoran protein plasma ke dalam lumen saluran nafas sehingga menyebabkan gangguan ventilasi. Gangguan ventilasi juga dikaitkan oleh akibat dari adhesi trombosit yang molekulnya seperti faktor *von willebran*

oleh NETs dan kemudian terjadi pembentukan fibrin dan trombus. Sehingga pada akhirnya semua hal tersebut dapat menyebabkan gangguan ventilasi pada pasien COVID-19 (Radermecker *et al.*, 2020).

2.4. Hubungan Usia Dengan Gambaran Foto Torak Pasien COVID-19

Usia merupakan salah satu prediktor risiko terjadinya COVID-19 (Liang *et al.*, 2020). Hal tersebut dipengaruhi oleh adanya imunosenenses, malnutrisi, dan faktor komorbiditas yang pada akhirnya akan menambah keparahan dari mekanisme inflamasi COVID-19 melalui penurunan aktivitas dan efektivitas untuk menyerang virus. Seiring bertambahnya usia, maka akan terjadi peningkatan tingkat keparahan pasien sehingga dapat mempengaruhi hasil gambaran radiologi (Kang *et al.*, 2020; Wasityastuti *et al.*, 2020).

Mekanisme utama terjadinya COVID-19 adalah inflamasi. Faktor yang mempengaruhi usia pada akhirnya akan menyebabkan inflamasi karena sistem imun yang menurun (Kang *et al.*, 2020). Hal tersebut mengakibatkan terjadinya badai sitokin. Badai sitokin terjadi salah satunya dikarenakan adanya cedera jaringan dan menarik neutrofil, sehingga dapat timbul infiltrat di salah satu atau kedua lapang paru yang dapat terlihat pada gambaran radiologi (Serebrovska *et al.*, 2020).

Studi observasional retrospektif yang dilakukan pada 532 pria dan 251 wanita yang dibagi menjadi 7 kelompok usia dengan rentang usia 20 tahun hingga lebih dari 80 tahun membuktikan bahwa terdapat hubungan

yang signifikan antara usia dengan *CXR Score* pada pria maupun wanita sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat peningkatan risiko pada usia lanjut untuk berkembang menjadi penyakit yang lebih berat (Borghesi, Zigliani, *et al.*, 2020).

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi usia terhadap COVID-19 yaitu sebagai berikut :

a. Imunoseneses

Imunoseneses merupakan perubahan yang dapat terjadi pada seseorang dengan lanjut usia. Perubahan tersebut yaitu terjadi penurunan aktivitas pembersihan virus dan meningkatkan produksi sitokin karena inflamasi yang akhirnya akan menjadi badai sitokin. Sehingga dari hal tersebut, secara tidak langsung dapat mempengaruhi produksi neutrofil, dan terjadinya infiltrat yang dapat diidentifikasi melalui pemeriksaan foto toraks. Inflamasi merupakan mekanisme utama dalam patogenesis tersebut sehingga pada usia lanjut memiliki prognosis yang lebih buruk jika dibandingkan dengan usia muda (Kang *et al.*, 2020; Serebrovska *et al.*, 2020).

b. Malnutrisi

Malnutrisi pada usia lanjut merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi usia terhadap COVID-19. Hal ini berkaitan dengan perubahan fisiologis pada usia lanjut yaitu rendahnya nafsu makan yang dapat dikarenakan beberapa hal seperti perubahan hormon pengatur lapar dan penurunan sistem sensoris. Sehingga rendahnya

nutrisi pada usia lanjut dapat mempengaruhi sistem imun dan dapat meningkatkan keparahan dari mekanisme COVID-19 melalui badai sitokin yang secara tidak langsung dapat mempengaruhi gambaran pada gambaran foto toraks (Wasityastuti *et al.*, 2020).

c. Faktor Komorbiditas

Faktor komorbiditas merupakan salah satu faktor risiko pada penyakit COVID-19. Faktor tersebut seperti hipertensi dan diabetes melitus (Fang *et al.*, 2020). Faktor komorbiditas berhubungan dengan sistem imun, yang dimana sistem imun dapat menurun seiring bertambahnya usia (Kang *et al.*, 2020).

Penelitian observasional pada kasus bulan Desember 2019 hingga bulan Maret 2020 melaporkan bahwa usia lanjut berhubungan dengan tipe keparahan penyakit COVID-19 dengan OR 1.055, 95% CI 1.016 – 1.095, $p = 0.0006$ yang menunjukkan bahwa pasien dengan lanjut usia memiliki kemungkinan 1.055 kali lipat untuk mengalami keparahan COVID-19 dan terdapat hubungan yang bermakna secara statistik (Peng *et al.*, 2020).

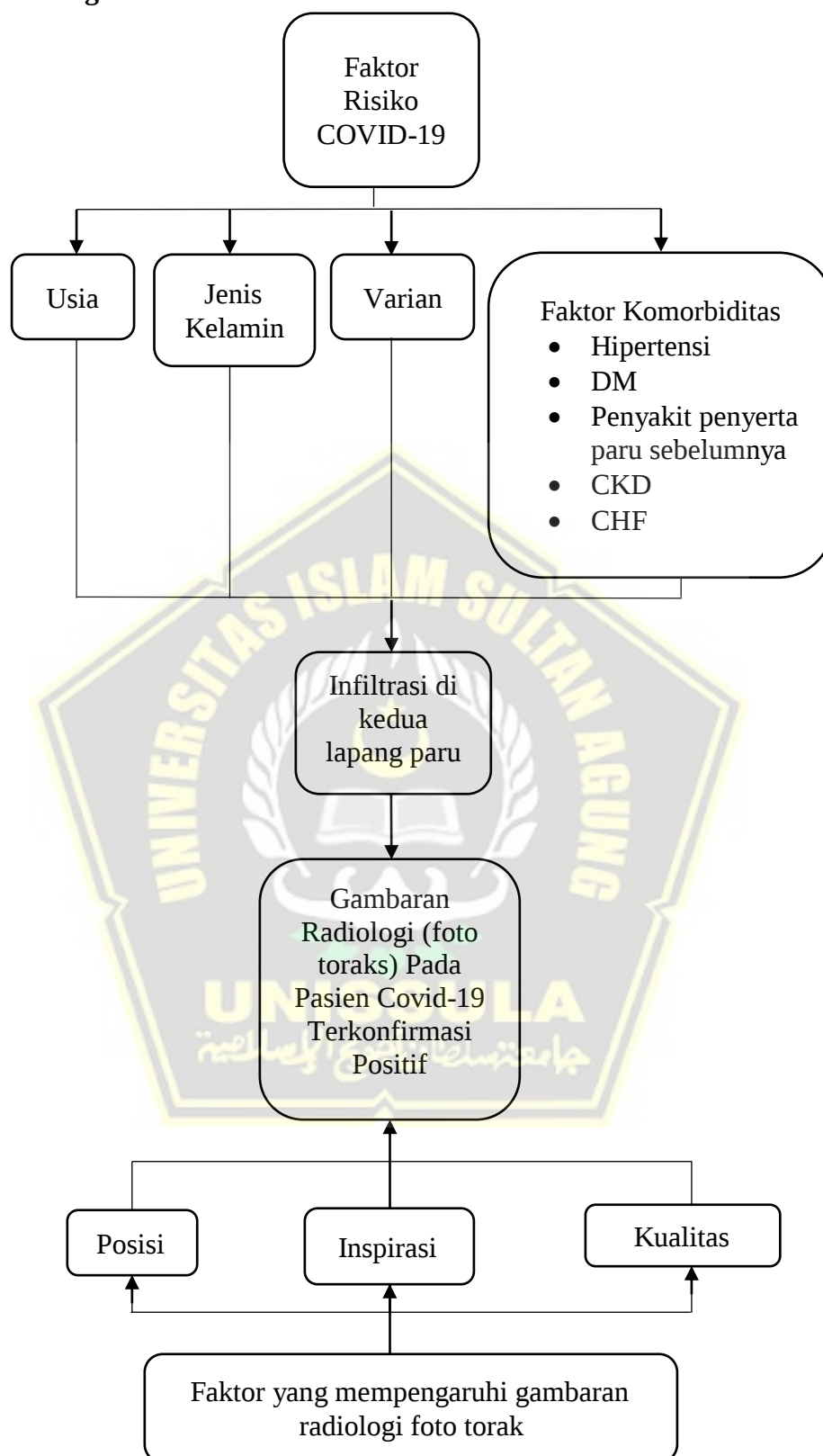
CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) dalam *Morbidity and Mortality Weekly Report* pada 22 Januari hingga 30 Mei 2020 melaporkan bahwa insiden kumulatif dan total pasien yang meninggal pada usia lanjut disertai faktor komorbiditas lebih tinggi dibandingkan dengan usia muda (Stokes *et al.*, 2020).

Tabel 2.1. Kelompok Usia Pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021 (Canning *et al.*, 2020).

Kelompok		Usia
A	Dewasa muda	18 – 39 tahun
B	Dewasa	40 – 59 tahun
C	Lanjut usia	≥ 60 tahun

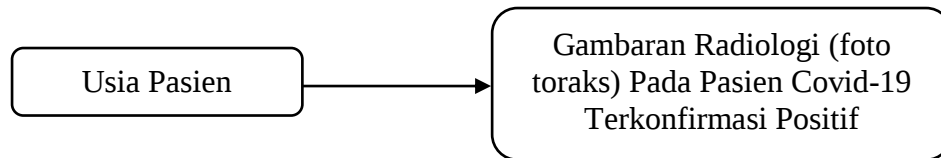


2.5. Kerangka Teori



Gambar 2.3. Skema Kerangka Teori Hubungan Usia dengan Gambaran Foto Toraks Pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.4. Kerangka Konsep Hubungan Usia dengan Gambaran Foto Toraks Pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021

2.7. Hipotesis

Semakin tinggi usia pasien, maka semakin tinggi skor CXR (*Chest X-Ray Score*) atau skor *Brixia* pada pasien COVID-19 terkonfirmasi positif di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional*.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas

Kelompok usia.

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Gambaran radiologi foto toraks berdasarkan skor CXR (*Chest X-Ray*) atau *Brixia Score*.

3.2.2. Definisi Operasional

Usia merupakan salah satu faktor prediktor yang dapat mempengaruhi tingkat keparahan pada penyakit COVID-19. Kelompok usia dilihat dari dokumen rekam medis sebagai data sekunder. Data dikelompokkan menjadi :

- Kelompok A (Dewasa muda) : 18 – 39 tahun
- Kelompok B (Dewasa) : 40 – 59 tahun
- Kelompok C (Lanjut usia) : ≥ 60 tahun

Skala data menggunakan skala data ordinal.

Gambaran radiologi foto toraks adalah gambaran yang dihasilkan dari pemeriksaan radiologi foto toraks. Pada penelitian ini, hasil radiologi foto toraks tersebut akan dianalisa dan diberi skor menggunakan sistem skoring CXR (*Chest X-Ray Score*) atau *Brixia*. *Brixia Score* dengan cara :

1. Paru-paru dibagi menjadi 6 zona pada foto toraks frontal
2. Pada setiap zona tersebut akan diberi skor 0 hingga 3 tergantung dari gambaran yang didapatkan di setiap zona paru-paru. Skor tersebut terdiri dari :

Skor 0 : normal / tidak terdapat kelainan

Skor 1 : kelainan berupa infiltrat interstisial

Skor 2 : kelainan berupa infiltrat interstisial dan alveolar
(didominasi oleh interstisial)

Skor 3 : kelainan berupa infiltrat interstisial dan alveolar
(didominasi oleh alveolar)

Setiap zona yang diberi skor tersebut, kemudian dijumlahkan.

Jumlah skor maksimal dari *Brixia Score* yaitu 18. Untuk persamaan persepsi, data rekam medik radiologi yang digunakan untuk penelitian, hanya dibaca oleh 1 Spesialis Radiologi.

Skala data menggunakan skala data ordinal.

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi

Populasi penelitian adalah pasien COVID-19 terkonfirmasi positif yang telah menjalani pemeriksaan radiologi foto toraks di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dari bulan Juni 2020 sampai bulan Januari 2021.

3.3.2. Sampel

3.3.2.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien COVID-19 terkonfirmasi positif yang telah melakukan pemeriksaan radiologi foto toraks.
2. Data dokumen rekam medis yang lengkap, meliputi : nomor register pasien, usia pasien, dan hasil pemeriksaan radiologi foto toraks.

3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

1. Pasien yang memiliki riwayat penyakit hipertensi.
2. Pasien yang memiliki riwayat penyakit Diabetes Melitus.
3. Pasien yang memiliki riwayat penyakit penyerta paru sebelumnya (contohnya seperti PPOK, asma, TBC).
4. Pasien yang memiliki riwayat penyakit gagal ginjal kronis / CKD (*Chronic Kidney Disease*) stadium 5 dan melakukan hemodialisis rutin.

5. Pasien yang memiliki riwayat penyakit gagal jantung / CHF (*Congestive Heart Failure*).

3.3.2.3. Besar Sampel

Dalam penelitian ini, teknik sampling yang digunakan yaitu dengan *Purposive Sampling*. Sampel yang digunakan adalah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan oleh peneliti. Jumlah sampel diperoleh dengan menggunakan rumus besar sampel sebagai berikut :

$$n = \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)}{0,5 \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right]^2 + 3 \left[\frac{(1,64 + 1,28)}{0,5 \ln \left(\frac{1+0,45}{1-0,45} \right)} \right]^2 + 3 = 40$$

Keterangan :

N = Jumlah subjek

α = Kesalahan tipe satu (ditetapkan oleh peneliti) = 5%, hipotesis satu arah

$Z\alpha$ = Nilai standar alpha (diperoleh dari tabel kurva Z normal) = 1,64

β = Kesalahan tipe dua (ditetapkan oleh peneliti) = 10%

$Z\beta$ = Nilai standar beta (diperoleh dari tabel kurva Z normal) = 1,28

r = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna (ditetapkan oleh peneliti) = 0,45

3.4. Data Penelitian

Data penelitian yang digunakan oleh peneliti merupakan data sekunder yang berasal dari catatan medik yang dimiliki oleh dokter spesialis, meliputi:

- a. Nomor registrasi pasien
- b. Usia
- c. Hasil pemeriksaan radiologi foto toraks pada pasien COVID-19

3.5. Instrumen Penelitian

Data rekam medis.

3.6. Cara Penelitian

3.6.1. Perencanaan Penelitian

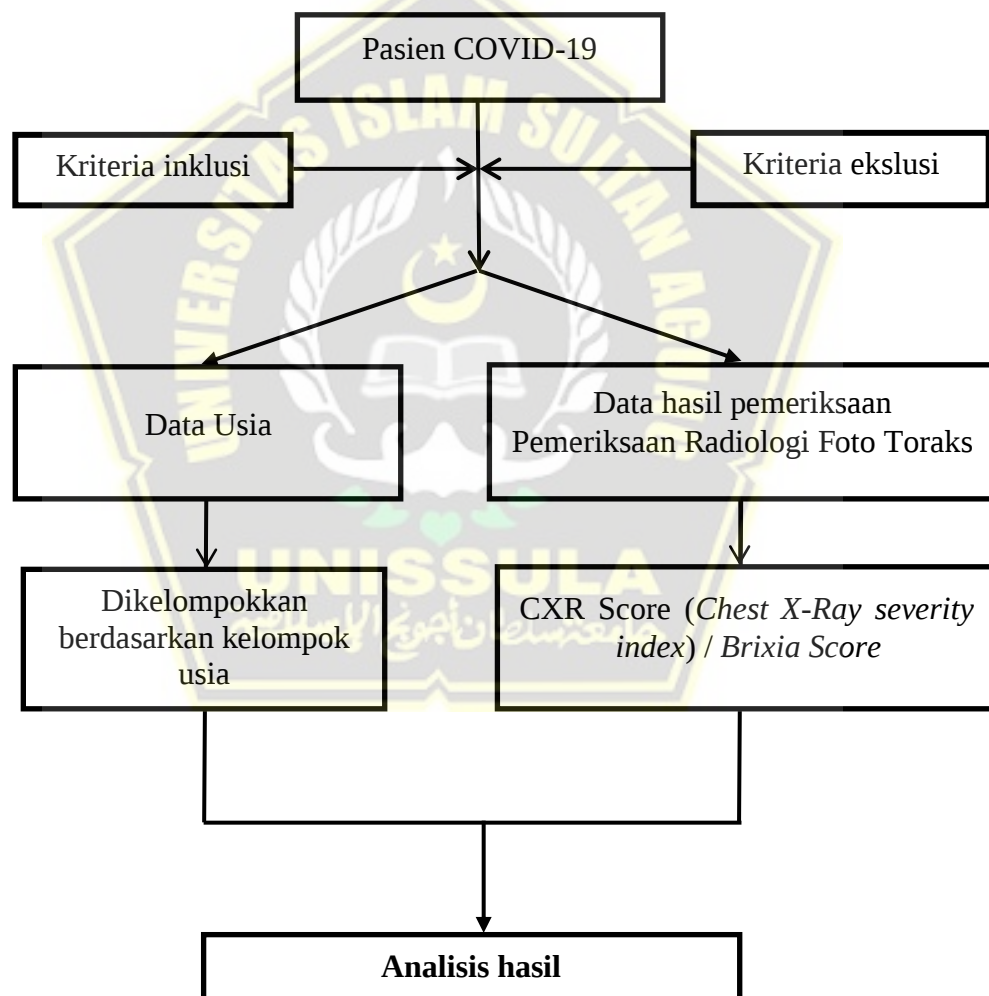
Perencanaan penelitian terdiri dari perumusan masalah, melakukan studi pendahuluan, menentukan populasi dan sampel serta metode yang dapat digunakan untuk membuat rancangan penelitian.

3.6.2. Pelaksanaan Penelitian

1. Membuat surat perjanjian dengan tujuan melakukan penelitian di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.
2. Membuat perizinan kepada Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3. Melakukan pengumpulan data penelitian pada bagian rekam medik (nomor register pasien, usia, jenis kelamin, gambaran radiologi foto toraks) pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.
4. Mencatat dan memilah data yang diperlukan untuk penelitian.
5. Mengolah dan menganalisa data yang telah dikumpulkan.

3.7. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian Hubungan Usia dengan Gambaran Foto Toraks Pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021

3.8. Tempat dan Waktu Penelitian

a. Tempat Penelitian

Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

b. Waktu Penelitian

Bulan Juli sampai dengan bulan Oktober 2021.

3.9. Pengolahan Data

Pengolahan data pada penelitian ini melalui 4 tahap, yaitu :

3.9.1. Editing

Setelah data dari rekam medis terkumpul, akan dilakukan pengecekan kembali data-data yang didapatkan.

3.9.2. Coding

Pada tahap ini akan dilakukan pemberian kode atau dengan merubah data menjadi angka untuk memudahkan dalam memasukkan data yang didapatkan.

3.9.3. Processing

Memasukkan data ke dalam komputer dengan tujuan memproses dan menganalisis data yang didapatkan.

3.9.4. Cleaning

Pada tahap ini dilakukan pengecekan kembali data-data yang sudah dimasukkan, diproses, dan dianalisa untuk menghindari kesalahan.

3.10. Analisa Hasil

3.10.1. Analisis Univariat

Analisis univariat merupakan deskripsi distribusi frekuensi dari variabel bebas yaitu kelompok usia dan variabel terikat yaitu gambaran radiologi foto toraks.

3.10.2. Analisis Bivariat

Analisa hasil untuk membuktikan hipotesis, dikarenakan variabel bebas maupun terikat dari penelitian menggunakan skala data ordinal, maka data dianalisis dengan uji korelasi *Spearman*. Data dianalisis dengan menggunakan analisis bivariat dengan tujuan mengendalikan variabel pengganggu. Pengolahan data diolah dengan menggunakan program IBM SPSS *Statistics* versi 26.

Untuk mengetahui nilai probabilitas dari hasil penelitian yang dilakukan atau untuk mengetahui hipotesis nol diterima atau tidak adalah dengan menggunakan nilai p , yaitu apabila :

$p > 0,05$: hipotesis nol diterima (tidak bermakna secara statistik)

$p < 0,05$: hipotesis nol ditolak (bermakna secara statistik)

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian

4.1.1 Hasil Analisis Univariat

Penelitian tentang hubungan usia dengan gambaran foto toraks pasien COVID-19 dilakukan pada 582 pasien rawat inap COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang antara bulan Juni 2020 hingga bulan Januari 2021, didapatkan 50 pasien yang termasuk kriteria inklusi dan ditetapkan sebagai sampel penelitian. Data pada penelitian ini menggunakan data sekunder.

Usia dikelompokkan menjadi 3 kelompok yaitu terdiri dari kelompok A (18-39 tahun), kelompok B (40-59 tahun), dan kelompok C (≥ 60 tahun), sedangkan untuk *Brixia Score* menggunakan total penilaian skor dari setiap zona pembagian paru-paru yang dimulai dari jumlah skor 0 sampai dengan 18.

Tabel 4.1. Karakteristik Pasien COVID-19 Berdasarkan Jenis Kelamin, Usia, dan Jumlah Skor Brixia di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021

Karakteristik	Deskripsi
Jenis Kelamin	
- Laki-laki	27 (54,0%)
- Wanita	23 (46,0%)
Kelompok usia	
- 18 - 39 tahun	23 (46,0%)
- 40 - 59 tahun	20 (40,0%)
- ≥ 60 tahun	7 (14,0%)
Jumlah Skor Brixia	
- 0	9 (18,0%)
- 1	2 (4,0%)
- 2	1 (2,0%)
- 3	3 (6,0%)
- 4	2 (4,0%)
- 5	4 (8,0%)
- 6	1 (2,0%)
- 7	3 (6,0%)
- 8	5 (10,0%)
- 9	2 (4,0%)
- 10	3 (6,0%)
- 11	2 (4,0%)
- 12	2 (4,0%)
- 13	2 (4,0%)
- 14	1 (2,0%)
- 15	3 (6,0%)
- 16	1 (2,0%)
- 17	4 (8,0%)
- 18	0 (0%)

Jumlah subjek penelitian yaitu 50 subjek dengan usia lebih dari sama dengan 18 tahun. Berdasarkan data jenis kelamin diketahui bahwa pasien COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi lebih banyak pada pasien laki-laki sebanyak 27 pasien (54,0%) dibandingkan pada pasien perempuan dari total 50 pasien, sedangkan pada data kelompok usia, distribusi frekuensi pasien

COVID-19 yang memenuhi kriteria inklusi lebih banyak pada usia 18-39 tahun sebanyak 23 pasien (46,0%) dibandingkan dengan usia 40-59 tahun sebanyak 20 pasien (40,0%) dan usia ≥ 60 tahun sebanyak 7 pasien (14,0%).

Penelitian ini menggunakan *Brixia Score* untuk menilai derajat keparahan foto toraks pada pasien COVID-19. Hasil penelitian *Brixia Score* didapatkan pasien COVID-19 paling banyak mendapatkan skor 0 yaitu sebanyak 9 pasien (18,0%).

Tabel 4.2. Karakteristik Usia dan Jenis Kelamin Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021

Usia	Jenis Kelamin		Total
	Laki-Laki	Perempuan	
18 – 39 tahun	13 (56,5%)	10 (43,5%)	23 (100,0%)
40 – 59 tahun	10 (50,0%)	10 (50,0%)	20 (100,0%)
≥ 60 tahun	4 (57,1%)	3 (42,9%)	7 (100,0%)
Total	27 (54,0%)	23 (46,0%)	50 (100,0%)

Berdasarkan tabel 4.2, pada jenis kelamin laki – laki paling banyak didapatkan bahwa usia 18 – 39 tahun terdapat jumlah pasien yang paling banyak yaitu 13 pasien (56,5%). Pada jenis kelamin perempuan didapatkan pada usia 18 – 39 tahun yaitu sebanyak 10 pasien (43,5%) dan 40 – 59 tahun sebanyak 10 pasien (50,0%).

4.1.2 Analisis Hubungan Faktor Risiko dengan Gambaran Radiologi COVID-19

4.2.1.1. Hubungan Usia dengan Brixia Score

Tabel 4.3 menunjukkan bahwa dari 50 pasien yang berusia 18 – 39 tahun sebanyak 23 pasien, usia 40 – 59 tahun sebanyak 20 pasien, dan usia ≥ 60 tahun sebanyak 7 pasien, memiliki distribusi frekuensi pada masing – masing skor yang tertera pada tabel berikut :

Tabel 4.3. Hubungan Usia dengan Jumlah Skor Brixia Pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021

Jumlah Skor Brixia	Usia			Total	<i>p</i>	<i>r</i>
	18 - 39 tahun	40 - 59 tahun	≥ 60 tahun			
0	7 (30,4%)	2 (10,0%)	0 (0,0%)	9 (18,0%)	0,000	0,473
1	2 (8,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (4,0%)		
2	0 (0,0%)	1 (5,0%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)		
3	3 (13,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (6,0%)		
4	1 (4,30%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	2 (4,0%)		
5	2 (8,7%)	1 (5,0%)	1 (14,3%)	4 (8,0%)		
6	0 (0,0%)	1 (5,0%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)		
7	3 (13,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (6,0%)		
8	1 (4,3%)	2 (10,0%)	2 (28,6%)	5 (10,0%)		
9	1 (4,3%)	1 (5,0%)	0 (0,0%)	2 (4,0%)		
10	1 (4,3%)	1 (5,0%)	1 (14,3%)	3 (6,0%)		
11	1 (4,3%)	1 (5,0%)	0 (0,0%)	2 (4,0%)		
12	0 (0,0%)	2 (10,0%)	0 (0,0%)	2 (4,0%)		
13	0 (0,0%)	1 (5,0%)	1 (14,3%)	2 (4,0%)		
14	0 (0,0%)	1 (5,0%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)		
15	1 (4,3%)	2 (10,0%)	0 (0,0%)	3 (6,0%)		
16	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (14,3%)	1 (2,0%)		
17	0 (0,0%)	4 (20,0%)	0 (0,0%)	4 (8,0%)		

Total	23 (100,0%)	20 (100,0%)	7 (100,0%)	50 (100,0%)
-------	-------------	-------------	------------	-------------

Pada penelitian ini didapatkan bahwa pasien berusia 18 – 39 tahun paling banyak mendapatkan skor 0 sebanyak 7 dari 23 pasien (30,4%), sedangkan pasien berusia 40 – 59 tahun lebih banyak mendapatkan skor 17 yaitu sebanyak 4 dari 20 pasien (20,0%), dan pasien berusia ≥ 60 tahun lebih banyak mendapatkan skor 8 yaitu sebanyak 2 dari 7 pasien (28,6%).

Hasil analisis ini, didapatkan $p = 0,000$ ($p < 0,05$), terdapat hubungan antara usia dengan *Brixia Score*, dan nilai r sebesar 0,473 yang menunjukkan bahwa terdapat korelasi positif antara usia dengan gambaran radiologi foto toraks berdasarkan *Brixia Score* pada pasien COVID-19 yang memiliki kekuatan hubungan sedang.

4.2.1.2. Hubungan Jenis Kelamin dengan *Brixia Score*

Tabel 4.4 menunjukkan bahwa terdapat subjek penelitian dengan jenis kelamin laki-laki sebanyak 27 pasien dan perempuan sebanyak 23 pasien dengan distribusi frekuensi pada masing-masing skor seperti yang tertera pada tabel berikut :

Tabel 4.4. Hubungan Jenis Kelamin dengan Gambaran Radiologi Pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021

Jumlah Skor Brixia	Jenis Kelamin		Total	<i>p</i>
	Laki-Laki	Perempuan		
0	3 (11,1%)	6 (26,1%)	9 (18,0%)	0,074
1	0 (0,0%)	2 (8,7%)	2 (4,0%)	
2	0 (0,0%)	1 (4,3%)	1 (2,0%)	
3	2 (7,4%)	1 (4,3%)	3 (6,0%)	
4	2 (7,4%)	0 (0,0%)	2 (4,0%)	
5	2 (7,4%)	2 (8,7%)	4 (8,0%)	
6	0 (0,0%)	1 (4,3%)	1 (2,0%)	
7	3 (11,1%)	0 (0,0%)	3 (6,0%)	
8	2 (7,4%)	3 (13,0%)	5 (10,0%)	
9	2 (7,4%)	0 (0,0%)	2 (4,0%)	
10	2 (7,4%)	1 (4,3%)	3 (6,0%)	
11	0 (0,0%)	2 (8,7%)	2 (4,0%)	
12	0 (0,0%)	2 (8,7%)	2 (4,0%)	
13	1 (3,7%)	1 (4,3%)	2 (4,0%)	
14	1 (3,7%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)	
15	3 (11,1%)	0 (0,0%)	3 (6,0%)	
16	1 (3,7%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)	
17	3 (11,1%)	1 (4,3%)	4 (8,0%)	
Total	27 (100,0%)	23 (100,0%)	50 (100,0%)	

Pada jenis kelamin laki – laki, skor Brixia yang terbanyak pada skor 0, 7, 15, dan 17 yakni 3 dari 27 penderita (11,1%). Pada jenis kelamin perempuan, skor Brixia terbanyak pada skor 0 yaitu sebanyak 6 dari 23 penderita (26,1%).

Hasil analisis di atas, didapatkan $p = 0,074$ ($p > 0,05$) artinya tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan gambaran foto toraks berdasarkan *Brixia Score* pada pasien COVID-19.

4.1.3 Hasil Analisis Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk mengetahui besar hubungan dan keeratan dari masing-masing faktor risiko terhadap gambaran foto toraks COVID-19 berdasarkan *Brixia Score*. Analisis pada penelitian ini menggunakan uji spearman.

Tabel 4.5. Hasil Analisis Bivariat Hubungan Usia dan Jenis Kelamin dengan Jumlah Skor Brixia Pada Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode Bulan Juni 2020 Hingga Bulan Januari 2021

Variabel	<i>p Value</i>	Keterangan
Usia	0,000	Terdapat Hubungan
Jenis Kelamin	0,074	Tidak Terdapat Hubungan

Hasil analisis bivariat dengan menggunakan uji spearman didapatkan terdapat hubungan usia dengan gambaran radiologi berdasarkan *Brixia Score* pada pasien COVID-19 ($p = 0,000$), serta didapatkan bahwa jenis kelamin tidak terdapat hubungan dengan gambaran radiologi berdasarkan *Brixia Score* pada pasien COVID-19.

4.2 Pembahasan

Usia merupakan salah satu prediktor dari risiko terjadinya penyakit COVID-19 (Liang *et al.*, 2020). Salah satu faktor yang dapat mempengaruhi usia terhadap COVID-19 yaitu imunoseneses. Imunoseneses merupakan suatu perubahan yang dapat terjadi pada lanjut usia (Wasityastuti *et al.*, 2020).

Terdapat perubahan sistem imun bawaan dan adaptif pada usia lanjut. Perubahan sistem imun bawaan antara lain seperti penurunan aktivitas kemotaksis, fagositosis, dan apoptosis oleh neutrofil, sel NK, dan sel dendritik (Gupta, 2014; Halter *et al.*, 2017). Perubahan sistem imun adaptif yaitu terjadi penurunan efektivitas respon untuk menyerang virus oleh sel B dan sel T (Fuentes *et al.*, 2017; Wasityastuti *et al.*, 2020). Hal tersebut mengakibatkan sistem imun menurun dan terjadi perburukan pada mekanisme COVID-19. Sehingga secara tidak langsung dapat mempengaruhi produksi NETs (*Neutrophil Extracellular Traps*) dan terjadi infiltrat yang dapat diidentifikasi dari gambaran foto toraks pada pasien COVID-19 (Serebrovska *et al.*, 2020).

Pada penelitian ini didapatkan bahwa kelompok usia yang paling banyak adalah usia 18 – 39 tahun yaitu sebanyak 23 dari 50 pasien. Penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Albrandt-Salmeron *et al* (2021) pada 1.000 subjek yang dibagi menurut usia menjadi 7 kelompok usia, dan didapatkan bahwa kelompok usia paling banyak

terdapat pada usia 60 – 69 tahun. Perbedaan hasil pada penelitian ini dapat dikarenakan kriteria inklusi pada penelitian sebelumnya terdapat penyakit komorbiditas seperti hipertensi dan diabetes mellitus, sedangkan penyakit komorbiditas tersebut pada penelitian ini merupakan kriteria eksklusi (Albrandt-Salmeron *et al.*, 2021). Pada pengobatan hipertensi dapat menyebabkan peningkatan ekspresi ACE2, dan dapat terjadi penurunan imunitas pada diabetes mellitus (Klekotka *et al.*, 2015; Diaz, 2020). Penyakit komorbiditas lebih banyak didapatkan pada pasien dengan lanjut usia dibandingkan dengan usia muda (Kang *et al.*, 2020).

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa pasien berusia ≥ 60 tahun merupakan pasien yang paling sedikit yaitu sebanyak 7 dari 50 pasien. Hal tersebut dapat dikarenakan pada lanjut usia memiliki mobilitas yang lebih rendah jika dibandingkan dengan usia yang lebih muda. Usia muda merupakan usia yang produktif dan memiliki tingkat mobilitas serta aktivitas di luar yang lebih tinggi sehingga kemungkinan untuk terinfeksi COVID-19 lebih besar (Elviani *et al.*, 2021).

Hasil karakteristik usia tersebut dapat juga dikaitkan dengan karakteristik *Brixia Score*. Pada penelitian ini menunjukkan bahwa skor 0 merupakan skor yang paling banyak didapatkan. Hal ini dapat dikarenakan pada usia 18 – 39 tahun yaitu termasuk usia muda yang memiliki sistem imun yang lebih baik dibandingkan dengan usia yang lebih tua (Liu *et al.*, 2020).

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara usia dengan gambaran foto toraks berdasarkan *Brixia Score* pada pasien COVID-19 ($p = 0,000$). Hasil tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Borghesi *et al* (2020) pada 783 subjek dan dibagi menjadi 7 kelompok usia ($p < 0,0001$) yang menyatakan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara usia dengan *CXR Score* atau dapat juga disebut dengan *Brixia Score* (Borghesi, Zigliani, *et al.*, 2020). *Brixia Score* memiliki hubungan yang kuat dengan tingkat keparahan penyakit dan *outcome* pada masing - masing pasien COVID-19 (Maroldi *et al.*, 2020). Namun, terdapat perbedaan kriteria yaitu pada penelitian ini mengendalikan beberapa penyakit diantaranya seperti hipertensi, diabetes melitus, penyakit penyerta paru, CKD (*Chronic Kidney Disease*), dan CHF (*Congestive Heart Failure*) dengan menetapkan kriteria eksklusi, sedangkan pada penelitian sebelumnya, penyakit – penyakit tersebut tidak dikendalikan (Borghesi, Zigliani, *et al.*, 2020).

Penyakit komorbiditas merupakan faktor risiko penyakit COVID-19. Penyakit penyerta paru seperti PPOK dan pengobatan pada hipertensi dapat meningkatkan reseptor ACE2 (Diaz, 2020; Leung *et al.*, 2020). Pada diabetes melitus, CKD, dan CHF, terjadi penurunan imunitas, sehingga dapat meningkatkan keparahan pada COVID-19 (Klekotka *et al.*, 2015; Bader *et al.*, 2020; D'Marco *et al.*, 2020).

Penelitian lain yang dilakukan oleh Albrandt-Salmeron *et al* (2021) pada 1.000 pasien, menyatakan bahwa terdapat korelasi yang lemah antara

usia dengan CXR Score / *Brixia Score* dengan nilai $p < 0,001$ dan nilai $r = 0,225$ (Albrandt-Salmeron *et al.*, 2021). Hasil penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yasin *et al* (2020) menyatakan bahwa terdapat hubungan antara usia dengan outcome yang didapatkan oleh pasien COVID-19 ($p = 0,008$) (Yasin *et al.*, 2020).

Pada penelitian ini, didapatkan bahwa proporsi jenis kelamin laki – laki lebih banyak dibandingkan perempuan yaitu sebanyak 27 pasien (54,0%) dan menunjukkan bahwa proporsi terbanyak jenis kelamin laki – laki terdapat pada kelompok usia 18 – 39 tahun yaitu sebanyak 13 pasien (56,5%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yasin *et al* (2020) menunjukkan bahwa mayoritas pasien COVID-19 adalah laki – laki sebanyak 261 dari 350 pasien (74,6%) (Yasin *et al.*, 2020).

Menurut Chen *et al* (2020), yang dilakukan pada 99 pasien di Rumah Sakit Jinyintan Wuhan, didapatkan bahwa terdapat lebih banyak pasien laki – laki sebanyak 67 pasien dibandingkan dengan perempuan (Chen *et al.*, 2020). Hasil proporsi penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Toussie *et al* (2020) menyebutkan bahwa terdapat lebih banyak pasien laki – laki sebanyak 210 dari 338 pasien (62%) (Toussie *et al.*, 2020).

Berdasarkan hasil penelitian ini, tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan gambaran foto toraks berdasarkan *Brixia Score* pada pasien COVID-19 dengan nilai $p = 0,074$.

Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Yasin *et al* (2020) menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang

bermakna antara jenis kelamin dengan *outcome* keparahan yang dihasilkan oleh pasien ($p = 0,025$) (Yasin *et al.*, 2020). Pada penelitian yang dilakukan oleh Toussie *et al* (2020) menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara jenis kelamin laki - laki dengan risiko peningkatan skor radiologi toraks (Toussie *et al.*, 2020). Perbedaan hasil penelitian tersebut dapat terjadi dikarenakan perbedaan jumlah sampel dan kriteria penelitian terkait faktor komorbiditas. Sampel pada penelitian yang dilakukan oleh Yasin *et al* (2020) dan Toussie *et al* (2020) lebih banyak dibandingkan dengan penelitian ini (Toussie *et al.*, 2020; Yasin *et al.*, 2020).

Secara teoritis, laki - laki lebih lebih berisiko menderita COVID-19. Hal tersebut berkaitan dengan kebiasaan merokok yang lebih sering dilakukan oleh laki - laki dibandingkan perempuan. Merokok dapat menyebabkan ACE2 meningkat di paru - paru, yang dimana reseptor ACE2 merupakan tempat utama dimulainya mekanisme infeksi COVID-19 (G. Cai, 2020; H. Cai, 2020).

Faktor imunologi juga dapat mempengaruhi variabel jenis kelamin. Produksi antibodi pada perempuan lebih tinggi jika dibandingkan dengan laki - laki. pada laki - laki juga cenderung memiliki level IL-6 yang lebih tinggi, sehingga dapat dikaitkan dengan *outcome* yang lebih buruk (Falahi *et al.*, 2020).

Faktor lainnya yang dapat mempengaruhi yaitu hormon. Hormon estrogen pada perempuan diketahui dapat meningkatkan respon imun untuk menyerang COVID-19. Hormon testosteron pada laki - laki dapat dikaitkan

dengan penyakit kardiovaskular, dimana hormon testosteron dapat mengaktivasi inflamasi miokardial, sedangkan hormon estrogen memiliki efek protektif pada penyakit tersebut (Falahi *et al.*, 2020).

4.3 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki keterbatasan / kelemahan yaitu :

- 4.3.1. Data yang digunakan yaitu data rekam medis pasien, sehingga peneliti kurang dapat mengeksplorasi terkait dengan faktor risiko yang berhubungan dengan variabel penelitian dan terdapat keterbatasan data sehingga tidak dapat menganalisis terkait waktu lama hari timbul penyakit pada pasien COVID-19 yang berbeda - beda setiap pasien dan dapat datang ke UGD (Unit Gawat Darurat) sewaktu – waktu.
- 4.3.2. Pada penelitian ini, tidak dapat mengendalikan terkait faktor varian COVID-19, serta faktor posisi, dan inspirasi yang dapat mempengaruhi gambaran radiologi foto toraks dikarenakan terdapat keterbatasan kondisi pada masing - masing pasien COVID-19.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Terdapat hubungan dengan semakin meningkatnya usia, maka jumlah skor brixia akan semakin meningkat pada pasien COVID-19.
- 5.1.2. Pada variabel usia didapatkan bahwa usia 18 – 39 tahun sebanyak 23 pasien (46,0%), usia 40 – 59 tahun sebanyak 20 pasien (40,0%), dan usia ≥ 60 tahun sebanyak 7 pasien (14,0%).
- 5.1.3. Pada hasil variabel usia menunjukkan bahwa pasien berusia 18 – 39 tahun paling banyak mendapatkan skor 0 sebanyak 7 pasien (30,4%), pasien berusia 40 – 59 tahun lebih banyak mendapatkan skor 17 yaitu sebanyak 4 pasien (20,0%), dan pasien berusia ≥ 60 tahun lebih banyak mendapatkan skor 8 yaitu sebanyak 2 pasien (28,6%).

5.2. Saran

Terkait dengan kelemahan / keterbatasan dalam penelitian ini, maka untuk penelitian yang selanjutnya disarankan agar :

- 5.2.1. Dapat dilakukan penelitian tentang hubungan usia dengan gambaran foto toraks pada pasien COVID-19, dengan pengambilan data secara langsung, menyeluruh dan lebih lengkap, sehingga informasi data yang didapatkan akan lebih akurat. Hal tersebut perlu dilakukan agar dapat melengkapi data dalam penelitian secara optimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Alam, Iftikhar, Almajwal, A. M., Alam, W., Alam, Ibrar, Ullah, N., Abulmeaaty, M., Razak, S., Khan, S., Pawelec, G., and Paracha, P. I., 2019, 'The immune-nutrition interplay in aging - Facts and controversies', *NHA*, 5(2), pp. 73–95. doi: 10.3233/NHA-170034.
- Albrandt-Salmeron, A., Espejo-Fonseca, R., and Roldan-Valadez, E., 2021, 'Correlation between Chest X-Ray Severity in COVID-19 and Age in Mexican-Mestizo Patients: An Observational Cross-Sectional Study', *BioMed Research International*, 2021. doi: 10.1155/2021/5571144.
- Bader, F., Mania, Y., Athallah, B., and Starling, R. C., 2020, 'Heart failure and hypertension', pp. 171–180. doi: <https://doi.org/10.1007/S10741-020-10008-2>.
- de Barry, O., Obadia, I., El Hajjam, M., Carlier, R. Y., and Hajjam, M. El, 2020, 'Chest-X-ray is a mainstay for follow-up in critically ill patients with covid-19 induced pneumonia', *EJRAD*, 129(May), pp. 19–20. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109075.
- Borghesi, A., Zigliani, A., Masciullo, R., Golemi, S., Maculotti, P., Farina, D., and Maroldi, R., 2020, 'Radiographic severity index in COVID-19 pneumonia: relationship to age and sex in 783 Italian patients', *Radiologia Medica*, 125(5), pp. 461–464. doi: 10.1007/s11547-020-01202-1.
- Borghesi, A. and Maroldi, R., 2020, 'COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression', *Radiologia Medica*, pp. 509–513. doi: 10.1007/s11547-020-01200-3.
- Cai, G., 2020, 'Bulk and Single-Cell Transcriptomics Identify Tobacco-Use Disparity in Lung Gene Expression of ACE2, the Receptor of 2019-nCov', pp. 1–15. doi: 10.1101/2020.02.05.20020107.
- Cai, H., 2020, 'Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19', *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), p. e20. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30117-X.
- Canning, D., Karra, M., Dayalu, R., Guo, M., and Bloom, D., 2020, 'The association between age, COVID-19 symptoms, and social distancing behavior in the United States', *medRxiv: the preprint server for health sciences*. doi: 10.1101/2020.04.19.20065219.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., and Zhang, L., 2020,

- ‘Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study’, *The Lancet*, 395(10223), pp. 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Clarke, C. and Dux, A., 2011, *Chest X-Rays For Medical Students*. 1st edn, *Technical and Medical business with Blackwell Publishing*. 1st edn.
- Cleverley, J., Piper, J., and Jones, M. M., 2020, ‘The role of chest radiography in confirming covid-19 pneumonia’, *The BMJ*, 370. doi: 10.1136/bmj.m2426.
- Cozzi, A., Schiaffino, S., Arpaia, F., Della, G., Tritella, S., Bertolotti, P., Menicagli, L., Giuseppe, C., Carbonaro, A., Spairani, R., Babaei, B., and Sardanelli, F., 2020, ‘Chest x-ray in the COVID-19 pandemic: Radiologists’ real-world reader performance’, 132(July), pp. 1–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109272>.
- Crooke, S. N., Ovsyannikova, I. G., Poland, G. A., and Kennedy, R. B., 2019, ‘Immunosenescence and human vaccine immune responses’, *Immunity & Ageing*, 16(1), pp. 1–16. doi: 10.1186/s12979-019-0164-9.
- D’Marco, L., Puchades, M. J., Romero-Parra, M., Gimenez-Civera, E., Soler, M. J., Ortiz, A., and Gorriz, J. L., 2020, ‘Coronavirus disease 2019 in chronic kidney disease’, *CKJ*, 13(3), pp. 297–306. doi: 10.1093/ckj/sfaa104.
- Diaz, J. H., 2020, ‘Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19’, *JTM*, 27(3), pp. 1–7. doi: 10.1093/jtm/taaa041.
- Duong, D., 2021, ‘Alpha, Beta, Delta, Gamma: What’s important to know about SARS-CoV-2 variants of concern?’, *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l’Association medicale canadienne*, 193(27), pp. E1059–E1060. doi: 10.1503/cmaj.1095949.
- Elviani, R., Anwar, C., and Sitorus, R. J., 2021, ‘Gambaran Usia Pada Kejadian Covid-19’, *Jambi Medical Jurnal*, 9(2), pp. 204–209.
- Falahi, S. and Kenarkoohi, A., 2020, ‘Sex and gender differences in the outcome of patients with COVID-19’, *JMV*, pp. 1–2. doi: 10.1002/jmv.26243.
- Fang, L., Karakiulakis, G., and Roth, M., 2020, ‘Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?’, *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(4), p. e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
- Di Francesco, V., Pellizzari, L., Corrà, L., and Fontana, G., 2018, ‘The anorexia of aging: impact on health and quality of life’, *GC*, 4(2). doi: 10.4081/gc.2018.7324.

- Fuentes, E., Fuentes, M., Alarcón, M., and Palomo, I., 2017, 'Immune system dysfunction in the elderly', *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*, 89(1), pp. 285–299. doi: 10.1590/0001-3765201720160487.
- Gupta, S., 2014, 'Role of dendritic cells in innate and adaptive immune response in human aging', *EXGER*, 54, pp. 47–52. doi: 10.1016/j.exger.2013.12.009.
- Gupta, S., Agrawal, S., and Gollapudi, S., 2013, 'Increased activation and cytokine secretion in B cells stimulated with leptin in aged humans', *Immunity and Ageing*, 10(1), pp. 1–7. doi: 10.1186/1742-4933-10-3.
- Halter, J. B., Ouslander, J. G., Studenski, S., High, K. P., Asthana, S., Supiano, M. A., and Ritchie, C. s., 2017, *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 7th edn. Available at: <http://library1.nida.ac.th/termpaper6/sd/2554/19755.pdf>.
- Irfani, T. H., Siburian, R., Nabila, R., and Umar, T. P., 2020, 'Tuberculosis and coronavirus disease 2019 (COVID-19) from a clinical perspective: A systematic review', *MMJ*, 35(4), pp. 338–343. doi: 10.5222/MMJ.2020.36775.
- Kang, S. J. and Jung, S. I., 2020, 'Age-Related Morbidity and Mortality among Patients with COVID-19', *IC*, 52(2), pp. 154–164. doi: 10.3947/ic.2020.52.2.154.
- Karim, S. S. A. and Karim, Q. A., 2021, 'Omicron SARS-CoV-2 variant: a new chapter in the COVID-19 pandemic', *The Lancet*, 398, pp. 2126–2128. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02758-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02758-6) See Online for appendix, appendix added on Dec 6, 2021 On.
- Klekotka, R. B., Mizgala, E., and Król, W., 2015, 'The etiology of lower respiratory tract infections in people with diabetes', *PiAP*, 83(5), pp. 401–408. doi: 10.5603/PiAP.2015.0065.
- Leung, J. M., Niiikura, M., Yang, C. W. T., and Sin, D. D., 2020, 'COVID-19 and COPD', *European Respiratory Journal*, 56(2), pp. 1–9. doi: 10.1183/13993003.02108-2020.
- Liang, W., Liang, H., Ou, L., Chen, B., Chen, A., Li, C., Li, Y., Guan, W., Sang, L., Lu, J., Xu, Y., Chen, G., Guo, H., Guo, J., Chen, Z., Zhao, Y., Li, S., Zhang, N., and Zhong, N., 2020, 'Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19', *jamainternmed*, 180(8), pp. 1081–1089. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2033.
- Lingeswaran, M., Goyal, T., Ghosh, R., Suri, S., Mitra, P., Misra, S., and Sharma,

- P., 2020, 'Inflammation, Immunity and Immunogenetics in COVID-19: A Narrative Review', *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 35(3), pp. 260–273. doi: 10.1007/s12291-020-00897-3.
- Lipworth, B., Chan, R., and Kuo, C. R., 2020, 'Type 2 Asthma Inflammation and COVID-19: A Double Edged Sword', (January). doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.033>.
- Liu, K., Chen, Y., Lin, R., and Han, K., 2020, 'Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients', *JInf*, 80(6), pp. e14–e18. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.005.
- Maroldi, R., Rondi, P., Agazzi, G. M., Ravanelli, M., Borghesi, A., and Farina, D., 2020, 'Which role for chest x-ray score in predicting the outcome in COVID-19 pneumonia?', *European Radiology*, 2(December 2019). doi: 10.1007/s00330-020-07504-2.
- Márquez, E. J., Chung, C. han, Marches, R., Rossi, R. J., Nehar-Belaid, D., Eroglu, A., Mellert, D. J., Kuchel, G. A., Banchereau, J., and Ucar, D., 2020, 'Sexual-dimorphism in human immune system aging', *Nature Communications*, 11(1). doi: 10.1038/s41467-020-14396-9.
- Ni, W., Yang, X., Yang, Deqing, Bao, J., Li, R., Xiao, Y., Hou, C., Wang, H., Liu, J., Yang, Donghong, Xu, Y., Cao, Z., and Gao, Z., 2020, 'Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19', *Critical Care*, 24(1), pp. 1–10. doi: 10.1186/s13054-020-03120-0.
- Ohkado, A., Luna, P., Querri, A., Mercader, M., Yoshimatsu, S., Coprada, L., Bañares, R., Garfin, A. M. C., and Date, T., 2015, 'Impact of a training course on the quality of chest radiography to diagnose pulmonary tuberculosis', *PHA*, 5(1), pp. 83–88. doi: 10.5588/pha.14.0102.
- Parasher, A., 2020, 'COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment', *Postgradmedj*, p. postgradmedj-2020-138577. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138577.
- Peng, Y., Zhou, A., Liao, Xin, Deng, D., Huang, P., Liu, W., Jiang, M., Xiang, X., Shuang, Q., Cai, S., Chen, P., and Liao, Xucai, 2020, 'Comparative Clinical Characteristics Among Different Age Group of Adult COVID-19 Patients', pp. 1–16. doi: 10.21203/rs.3.rs-23684/v1.
- Radermecker, C., Detrembleur, N., Guiot, J., Cavalier, E., Henket, M., D'Emal, C., Vanwinge, C., Cataldo, D., Oury, C., Delvenne, P., and Marichal, T., 2020, 'Neutrophil extracellular traps infiltrate the lung airway, interstitial, and vascular compartments in severe COVID-19', *JEM*, 217(12). doi: 10.1084/jem.20201012.

- Risnawati, D., Ali, R. H., and Tubagus, V., 2015, 'Gambaran Hasil Pemeriksaan Foto Toraks Pada Pasien Baru Yang Melakukan Pemeriksaan Toraks Foto Di Bagian/Smf Radiologi Blu Rsup Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Juni-Oktober 2014', *e-CliniC*, 3(1). doi: 10.35790/ecl.3.1.2015.6514.
- Rosado-de-Christenson, M. L. and Klein, J. S., 2019, 'A Systematic Approach to Chest Radiographic Diagnosis', *Diseases of the Chest, Breast, Heart and Vessels 2019-2022: Diagnostic and Interventional Imaging*, pp. 94–100. doi: 10.1007/978-88-470-5752-4_12.
- Rousan, L. A., Elobeid, E., Karrar, M., and Khader, Y., 2020, 'Chest x-ray findings and temporal lung changes in patients with COVID-19 pneumonia', *BMC Pulmonary Medicine*, 20(1), pp. 1–9. doi: 10.1186/s12890-020-01286-5.
- Santesmasses, D., Castro, J. P., Zenin, A. A., Shindyapina, A. V., Gerashchenko, M. V., Zhang, B., Kerepesi, C., Yim, S. H., Fedichev, P. O., and Gladyshev, V. N., 2020, 'COVID-19 is an emergent disease of aging', *medRxiv*, 2019. doi: 10.1101/2020.04.15.20060095.
- Serebrovska, Z. O., Chong, E. Y., Serebrovska, T. V., Tumanovska, L. V., and Xi, L., 2020, 'Hypoxia, HIF-1 α , and COVID19 from pathogenic factors to.pdf', *Acta Pharmacologica Sinica*, pp. 1539–1546. doi: https://doi.org/10.1038/s41401-020-00554-8.
- Singhal, T., 2020, 'A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19)', *Indian Journal of Pediatrics*, 87(4), pp. 281–286. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
- Stogiannos, N., Fotopoulos, D., Woznitza, N., and Malamateniou, C., 2020, 'COVID-19 in the radiology department: What radiographers need to know', *Radiography*, 26(3), pp. 254–263. doi: 10.1016/j.radi.2020.05.012.
- Stokes, E. K., Zambrano, L. D., Anderson, K. N., Marder, E. P., Raz, K. M., El Burai Felix, S., Tie, Y., and Fullerton, K. E., 2020, 'Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020', *MMWR*, 69(24), pp. 759–765. doi: 10.15585/mmwr.mm6924e2.
- Susila, I. ., Sukandar, Yuniarsari, L., and Suyatno, F., 2012, 'Perancangan Perangkat Sinar-X Digital untuk Diagnosis Medis', *Prosiding Pertemuan Ilmiah Rekayasa Perangkat Nuklir*, (November), pp. 240–252.
- Tompe, A. and Sargar, K., 2020, *X-Ray Image Quality Assurance*. StatPearls Publishing. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564362/.

- Toussie, D., Voutsinas, N., Finkelstein, M., Cedillo, M. A., Manna, S., Maron, S. Z., Jacobi, A., Chung, M., Bernheim, A., Eber, C., Concepcion, J., Fayad, Z. A., and Gupta, Y. S., 2020, 'Clinical and chest radiography features determine patient outcomes in young and middle-aged adults with COVID-19', *Radiol*, 297(1), pp. E197–E206. doi: 10.1148/radiol.2020201754.
- Wang, H. and Zhang, L., 2020, 'Risk of COVID-19 for patients with cancer', 21(4). doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30149-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30149-2).
- Wasilewski, P. G., Mruk, B., Mazur, S., Póltorak-Szymczak, G., Sklinda, K., and Walecki, J., 2020, 'COVID-19 severity scoring systems in radiological imaging – A review', *PJR*, 85(1), pp. e361–e368. doi: 10.5114/pjr.2020.98009.
- Wasityastuti, W., Dhamarjati, A., and Siswanto, 2020, 'Jurnal Respiriologi Indonesia', *Imunosenesens dan Kerentanan Populasi Usia Lanjut Terhadap Coronavirus Disease 2019 (Covid-19)*, 40(3), pp. 182–191. doi: 10.1517/14728222.1.1.199.
- WHO, 2020, 'COVID-19 Weekly Epidemiological Update', (November), p. 1;4. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20201012-weekly-epi-update-9.pdf>.
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., and Prescott, H. C., 2020, 'Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review', *JAMA*, 324(8), pp. 782–793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
- Wong, H. Y. F., Lam, H. Y. S., Fong, A. H. T., Leung, S. T., Chin, T. W. Y., Lo, C. S. Y., Lui, M. M. S., Lee, J. C. Y., Chiu, K. W. H., Chung, T. W. H., Lee, E. Y. P., Wan, E. Y. F., Hung, I. F. N., Lam, T. P. W., Kuo, M. D., and Ng, M. Y., 2020, 'Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19', *Radiology*, 296(2), pp. E72–E78. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160>.
- Yang, H. and Lu, S., 2020, 'COVID-19 and tuberculosis', *JTIM*, 8(2), pp. 59–65. doi: 10.2478/jtim-2020-0010.
- Yasin, R. and Gouda, W., 2020, 'Chest X-ray findings monitoring COVID-19 disease course and severity', *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 51(193). doi: 10.1186/s43055-020-00296-x.
- Yuki, K., Fujiogi, M., and Koutsogiannaki, S., 2020, 'COVID-19 pathophysiology : A review', 215(April). doi: 10.1016/j.clim.2020.108427.