

**HUBUNGAN KEJADIAN TINNITUS DENGAN COVID-19
YANG DISERTAI KOMORBID DM DAN HIPERTENSI
Penelitian Observasional terhadap Pasien Covid-19
di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Disusun Oleh

Alifia Rachma Choirunnisa

30101900009

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2023

SKRIPSI

**HUBUNGAN KEJADIAN TINNITUS DENGAN COVID-19
YANG DISERTAI KOMORBID DM DAN HIPERTENSI**

**Penelitian Observasional terhadap Pasien Covid-19
di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Alifia Rachma Choirunnisa

30101900009

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 18 September 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji :

Pembimbing I



dr. Agung Sulistyanto, Sp. THT-KL

Anggota Tim Penguji I



dr. Shelly Tjahyadewi, Sp.THT-KL

Pembimbing II



dr. Nur Anna Chalimah S. Sp.PD, KEMD, FINASIM

Anggota Tim Penguji II



dr. Mohamad Riza, M.Si

Semarang, 18 September 2023

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



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

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Alifia Rachma Choirunnisa

NIM : 30101900009

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul :

**“HUBUNGAN KEJADIAN TINNITUS DENGAN COVID-19 YANG
DISERTAI KOMORBID DM DAN HIPERTENSI (Penelitian Observasional
terhadap Pasien Covid-19 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 atau sebagian besar karya tulis orang tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Semarang, 16 Agustus 2023

Yang menyatakan,



Alifia Rachma Choirunnisa

PRAKATA

Assalamu'alaikum wr.wb

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala berkah, nikmat, serta dan karunia-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan judul **“HUBUNGAN KEJADIAN TINNITUS DENGAN COVID-19 YANG DISERTAI KOMORBID DM DAN HIPERTENSI (Penelitian Observasional terhadap Pasien Covid-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)”**. Karya tulis ilmiah ini merupakan salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penulis sangat menyadari akan kekurangan dan keterbatasan yang dimiliki, sehingga selama menyelesaikan karya tulis ilmiah ini, penulis mendapatkan banyak bantuan, bimbingan, dorongan, dan petunjuk dari beberapa pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam pemberian izin data.
2. dr Agung Sulistyanto, Sp. THT-KL, dan dr. Nur Anna Chalimah S. Sp.PD, KEMD, FINASIM, selaku dosen pembimbing I dan II yang telah meluangkan banyak waktu, tenaga, pikiran, ilmu, serta kesabarannya dalam memberikan bimbingan, nasihat, masukan dan saran sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.

3. dr. Shelly Tjahyadewi, Sp.THT-KL, dan dr. Mohamad Riza, M.Si, selaku dosen penguji I dan II yang telah memberikan masukan, ilmu, arahan, dan saran serta kesabarannya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini hingga akhir.
 4. Bagian Litbang serta Instalasi Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dan seluruh staf serta jajarannya yang telah membantu penelitian dari awal sampai selesai.
 5. Keluarga saya, Alm. Bapak, Ibu, Adik saya, serta kedua Kakak saya, serta seluruh keluarga besar saya yang telah memberikan doa, dukungan, fasilitas, dan motivasi selama penyusunan karya tulis ilmiah ini.
 6. Teman saya, Maisy, Hera, Yasmin, Gizka, dan Putri yang selalu memberikan dukungan, motivasi, dan bantuan selama proses penelitian dan penyusunan karya tulis ilmiah ini.
 7. Seluruh pihak yang telah ikut membantu menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
- Kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan untuk menyempurnakan karya tulis ilmiah ini. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan para pembaca pada umumnya dan khususnya mahasiswa kedokteran.

Wassalamualaikum wr.wb.

Semarang, 16 Agustus 2023
Penulis,

Alifia Rachma Choirunnisa

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
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 Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. Tinnitus.....	6
2.1.1. Definisi.....	6
2.1.2. Epidemiologi.....	6
2.1.3. Etiologi.....	6
2.1.4. Klasifikasi.....	8
2.1.5. Diagnosis.....	10
2.2. COVID-19.....	11
2.2.1. Definisi.....	11
2.2.2. Epidemiologi.....	12

2.2.3. Etiologi.....	12
2.2.4. Patofisiologi.....	16
2.2.5. Manifestasi Klinis.....	20
2.2.6. Diagnosis.....	21
2.2.7. Komorbid COVID-19 (DM dan Hipertensi).....	26
2.3. Hubungan Tinnitus dengan COVID-19.....	28
2.4. Hubungan Tinnitus dengan DM dan Hipertensi.....	30
2.5. Kerangka Teori.....	32
2.6. Kerangka Konsep.....	33
2.7. Hipotesa.....	33
BAB III METODE PENELITIAN.....	34
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	34
3.2. Variabel dan Definisi Operasional.....	34
3.2.1. Variabel Penelitian.....	34
3.2.2. Definisi Operasional.....	35
3.3. Populasi dan Sampel.....	35
3.3.1. Populasi Penelitian.....	35
3.3.2. Sampel Penelitian.....	37
3.4. Instrumen Penelitian.....	39
3.5. Cara Penelitian.....	39
3.5.1. Persiapan.....	39
3.5.2. Pengambilan Data Dokumentasi Pasien COVID-19.....	40
3.5.3. Penelitian.....	40
3.6. Alur Penelitian.....	41
3.7. Tempat dan Waktu.....	42
3.8. Analisis Data Penelitian.....	42
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	43
4.1. Hasil Penelitian.....	43
4.1.1. Distribusi Karakteristik Responden.....	43
4.1.2. Distribusi Kejadian Tinnitus pada Pasien Covid-19.....	44
4.1.3. Distribusi Kejadian Tinnitus berdasarkan Jenis Kelamin, Usia	

dan Komorbid Pasien Covid-19.....	44
4.1.4. Hubungan kejadian tinnitus dengan COVID-19 yang disertai komorbid DM dan Hipertensi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.....	46
4.2. Pembahasan	47
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	52
5.1. Kesimpulan.....	52
5.2. Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN	63



DAFTAR SINGKATAN

COVID	: <i>Corona Virus</i>
DM	: Diabetes Melitus
MERS	: <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Penyebab Tinnitus.....	7
Gambar 2.2.	Rangkuman Jenis-Jenis Coronavirus termasuk COVID-19.....	13
Gambar 2.3.	Persamaan Genom Sekuensing dari HCoV.....	14
Gambar 2.4.	Morfologi SARS-CoV-2.....	15
Gambar 2.5.	Profil Klinis dan Laboratorium Pasien Coronavirus-2019.....	22
Gambar 2.6.	Foto toraks pada pasien Penyakit Coronavirus-2019.....	23
Gambar 2.7.	Gambaran CT Scan pada penyakit Coronavirus 2019.....	23
Gambar 2.8.	Jalur Saraf Pendengaran.....	30
Gambar 2.9.	Kerangka Teori.....	32
Gambar 2.10.	Kerangka Konsep.....	33
Gambar 3.1.	Alur Penelitian.....	41



DAFTAR TABEL

Tabel 3.1.	Definisi Operasional	35
Tabel 3.2.	Perhitungan Besar Sampel	38
Tabel 4.1.	Distribusi Karakteristik Jenis Kelamin, Usia dan Penyakit Komorbid Responden.	43
Tabel 4.2.	Distribusi Kejadian Tinnitus pada Pasien Covid-19 di RS Islam Sultan Agung Semarang.	44
Tabel 4.3.	Distribusi Kejadian Tinnitus berdasarkan Jenis Kelamin.....	44
Tabel 4.4.	Distribusi Kejadian Tinnitus berdasarkan Usia	45
Tabel 4.5.	Distribusi Kejadian Tinnitus berdasarkan Komorbid Pasien.....	45
Tabel 4.6.	Hubungan Kejadian Tinnitus dengan Covid-19 yang disertai komorbid DM dan Hipertensi.....	46



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Data Hasil Penelitian	63
Lampiran 2.	Hasil Uji Statistik	65
Lampiran 3.	<i>Ethical Clearance</i>	71
Lampiran 4.	Surat Izin Penelitian	72
Lampiran 5.	Surat Selesai Penelitian	73
Lampiran 6.	Surat Undangan Ujian Hasil Skripsi.....	74



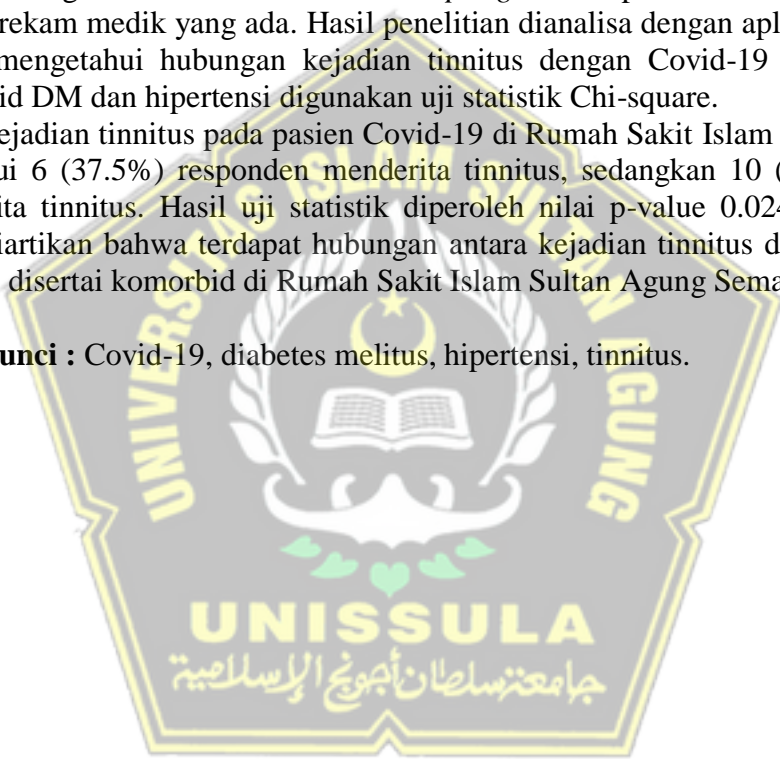
INTISARI

Covid-19 selalu dikaitkan dengan berbagai gejala pernapasan dan pendengaran. Salah satu gangguan pendengaran yang mungkin terjadi yaitu tinnitus. Kejadian tinnitus dapat meningkat dengan kondisi komorbid seperti hipertensi dan diabetes melitus. Penelitian ini memiliki tujuan untuk mengetahui hubungan kejadian tinnitus dengan Covid-19 yang disertai komorbid DM dan hipertensi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Penelitian ini tergolong ke dalam penelitian observasional analitik dengan pendekatan cross sectional. Sampel dalam penelitian ini berjumlah 16 sampel, diambil dengan teknik *consecutive sampling*. Data penelitian diperoleh dari catatan rekam medik yang ada. Hasil penelitian dianalisa dengan aplikasi statistik. Untuk mengetahui hubungan kejadian tinnitus dengan Covid-19 yang disertai komorbid DM dan hipertensi digunakan uji statistik Chi-square.

Kejadian tinnitus pada pasien Covid-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung diketahui 6 (37.5%) responden menderita tinnitus, sedangkan 10 (62.5%) tidak menderita tinnitus. Hasil uji statistik diperoleh nilai p-value $0.024 < 0.05$ yang dapat diartikan bahwa terdapat hubungan antara kejadian tinnitus dengan Covid-19 yang disertai komorbid di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Kata Kunci : Covid-19, diabetes melitus, hipertensi, tinnitus.



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit coronavirus, juga dikenal sebagai COVID-19, adalah penyakit menular dari saluran pernapasan yang diakibatkan oleh coronavirus dan terkait dengan sindrom pernafasan akut yang parah. Pada bulan Maret 2020, WHO telah menyatakan wabah COVID-19 sebagai pandemi global (Saraf *et al.*, 2022). COVID-19 utamanya selalu dikaitkan dengan berbagai gejala pernapasan seperti gagal napas. Gejala dari neurologis lainnya seperti pendengaran dan tinnitus mungkin saja terjadi pada pasien COVID (Hopkins *et al.*, 2020; National Institute for Health and Care Excellence, 2020). Gejala-gejala ini dapat berkisar dalam intensitas dari asimtomatik hingga berakibat fatal (Guan *et al.*, 2020). Temuan baru dampak virus COVID-19 yang mampu merusak organ pendengaran di telinga bagian dalam masih belum banyak dilakukan eksplorasi (Chirakkal *et al.*, 2021). Gejala yang salah satunya memberatkan ialah ada atau tidaknya suatu kondisi komorbid. Pengamatan klinis awal menunjukkan bahwa Hipertensi dan DM adalah penyakit penyerta utama bersama dengan penyakit kardiovaskular, penyakit PPOK dan keganasan pada COVID (Huang *et al.*, 2020). Faktor risiko kardiovaskular seperti hipertensi dan diabetes melitus telah diduga terkait dengan gangguan pendengaran pada penelitian sebelumnya (Samelli *et al.*, 2021). Insufisiensi sirkulasi koklea mungkin merupakan mekanisme dasar yang menyebabkan SNHL dengan adanya faktor risiko kardiovaskular yang memengaruhi fungsi

telinga bagian dalam.

Prevalensi gejala audio-vestibular pada COVID-19 telah diperkirakan oleh banyak tinjauan sistematis sebelumnya. Penelitian tinjauan sistematis atau *systematic review* di bulan Desember 2020 menyelidiki gejala audio-vestibular setelah tertular COVID-19 yang menunjukkan tinnitus memiliki perkiraan prevalensi 14,8% dari 12 penelitian, sedangkan gejala audio-vestibular lainnya didapatkan kurang umum, seperti gangguan pendengaran (7,6%) dan vertigo (7,2%) (Almufarrij and Munro, 2021). Penelitian lain oleh Saraf dkk (2022), dari 21 pasien yang didiagnosis positif COVID-19, 16 pasien (76,2%) memiliki riwayat tinnitus eksaserbasi, 4 pasien (19%) memberikan mengalami tinnitus tetap stabil dan 1 pasien (4,7%) menyatakan tinnitus membaik. Selain itu, penelitian Iqbal dkk. (2021) juga menunjukkan bahwa 19% individu mengeluhkan tinnitus saat menderita COVID. Meta-analisis yang dilakukan oleh Jafari *et al* (2022) pada enam *papers* menunjukkan tingkat kejadian 4,50% untuk tinnitus pada pasien dengan COVID-19

Kondisi komorbid seperti hipertensi dan DM juga dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya tinnitus. Perubahan mikrosirkulasi koklea yang disebabkan oleh hipertensi mungkin menjadi faktor pendukung dalam patofisiologi tinnitus. Hasil sebuah review Samelli dkk. (2021), menemukan lima studi yang menilai prevalensi tinnitus pada pasien dengan hipertensi dan prevalensi berkisar 7,8-52%. DM juga memainkan peranan penting sebagai pemicu terjadinya tinnitus selain hipertensi. Tinnitus telah dianggap

sebagai efek samping dari gangguan metabolisme, obat-obatan atau insulin tingkat tinggi. Metabolisme telinga bagian dalam bergantung pada suplai oksigen dan glukosa dari sirkulasi darah. Perubahan metabolisme glukosa dapat mengganggu fungsi sel-sel otak dan telinga bagian dalam; yang dapat menyebabkan berkurangnya pemrosesan suara kompleks sebagai ucapan dan berkontribusi sebagai penyebab terjadinya tinnitus dengan gangguan pendengaran (Taneja, 2017).

Berdasarkan informasi yang diberikan di atas, peneliti termotivasi untuk mempelajari lebih lanjut terkait hubungan antara tinitus dengan COVID-19 yang disertai komorbid DM dan hipertensi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Kota Semarang sebagai salah satu dari tiga kota teratas di Jawa Tengah memiliki jumlah kasus COVID-19 yang terkonfirmasi secara signifikan, hal yang menjadikan alasan peneliti terkait mengambil penelitian di kota tersebut.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas, adapun rumusan masalah yang ingin diteliti adalah “Apakah ada hubungan kejadian tinnitus dengan COVID-19 yang disertai komorbid DM dan hipertensi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan kejadian tinnitus dengan COVID-19 yang disertai komorbid DM dan hipertensi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

1.3.2. Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengetahui karakteristik (jenis kelamin, usia, penyakit komorbid) pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.
2. Mengetahui distribusi kejadian tinnitus berdasarkan jenis kelamin, usia, dan komorbid pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.
3. Mengetahui gambaran kejadian tinnitus pada pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.
4. Mengetahui hubungan kejadian tinnitus dengan COVID-19 yang disertai komorbid DM dan hipertensi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan memberikan sumbangan informasi mengenai kejadian tinnitus pada

pasien COVID-19 yang disertai komorbid DM dan hipertensi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

1.4.2. Manfaat Praktis

Adapun manfaat yang diharapkan dapat dirasakan melalui pelaksanaan dan publikasi dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Penulis

Penelitian ini dapat menambah pengetahuan penulis yang diharapkan dapat menjadi langkah awal bagi penulis untuk melakukan penelitian selanjutnya.

2. Bagi Rumah Sakit Islam Sultan Agung

Penelitian ini diharapkan dapat berguna sebagai masukan dalam terakit kejadian tinnitus pada pasien COVID-19 dengan komorbid DM dan Hipertensi.

3. Masyarakat umum

Penelitian ini dapat digunakan sebagai sumber referensi guna menambah pengetahuan masyarakat mengenai hubungan kejadian tinnitus pada pasien COVID-19 dengan komorbid DM dan Hipertensi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinnitus

2.1.1. Definisi

Tinnitus berasal dari bahasa Latin "*tinnire*" yang berarti "berdering" adalah dering, dengungan, atau desisan yang dirasakan di telinga atau di sekitar kepala yang memiliki banyak etiologi dan terkadang idiopatik (Vahdatinia *et al.*, 2017). Tinnitus didefinisikan sebagai suara yang didengar seseorang yang dihasilkan oleh tubuh, bukan dari sumber luar (Schmidt *et al.*, 2018).

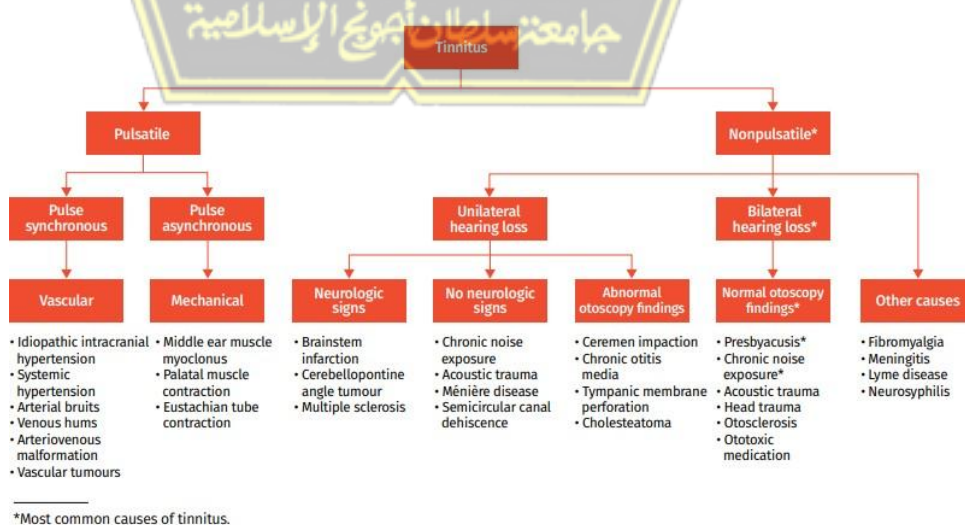
2.1.2. Epidemiologi

Tinnitus terjadi setidaknya sekali dalam hidup seseorang. Sekitar 30% populasi umum mengalami tinitus dan sekitar 10-15% mengalami tinitus kronis yang memerlukan evaluasi medis. Sekitar 6% kasus tinnitus dianggap parah (Rhee *et al.*, 2020).

2.1.3. Etiologi

Penyebab paling umum dari tinnitus subyektif adalah trauma kebisingan. Sebagai contoh, seorang karyawan yang bekerja di industri yang bising akan kehilangan pendengarannya pada nada 4000 Hz. Sekarang karyawan tersebut mendengar suara yang mirip dengan 4000 nada. Penyakit metabolik seperti jantung, hipertensi, diabetes dikaitkan dengan timbulnya tinnitus. Penyakit telinga juga

menyebabkan tinnitus termasuk penyakit meniere atau jika terdapat lesi yang mempengaruhi saraf kranial kedelapan. Penyebab tinitus yang jarang adalah malformasi Chiari. Tinnitus terjadi ketika tonsil cerebellar letak rendah menyebabkan ketegangan saraf pendengaran dan dapat terjadi tinnitus unilateral atau bilateral (Krauss *et al.*, 2019; Lauer *et al.*, 2019; Sedley, 2019). Berbagai obat bersifat ototoksik pada beberapa individu atau pada dosis yang cukup tinggi termasuk asam asetilsalisilat dosis tinggi, obat antiinflamasi nonsteroid, antibiotik aminoglikosida (misalnya gentamisin), loop diuretik (misalnya furosemid), dan kemoterapi (misalnya cisplatin, asam valproat, kina). Penggunaan obat ototoksik, riwayat gangguan pendengaran, vertigo, trauma kepala, bruxism, dan pemicu adalah beberapa pertanyaan yang harus ditanyakan untuk membantu menentukan etiologi dan mengesampingkan kondisi medis yang serius (Vahdatinia *et al.*, 2017; Wu *et al.*, 2018).



Gambar 2.1. Penyebab Tinnitus
(Wu *et al.*, 2018)

2.1.4. Klasifikasi

Tinnitus dapat dikategorikan menjadi dua bentuk, yaitu:

1. Tinnitus objektif

Tinnitus objektif dapat dibagi menjadi muskular, pulsatile atau berdenyu, dan spontan. Bentuk suara dari tinnitus tipe ini dapat pula dirasakan oleh orang lain, dan dianggap berasal dari suatu tempat di dalam tubuh, seperti aliran darah yang bergolak atau kontraksi otot (seperti stapedius di dalam telinga bagian dalam). Tinnitus tipe ini dapat menggambarkan suatu keadaan patologi yang mendasari seperti adanya hipertensi, shunt arteriovenosa dural, atau sklerosis multiple (Vahdatinia *et al.*, 2017).

2. Tinnitus subjektif

Tinnitus subjektif sangat umum. Tinnitus subjektif hanya terdengar oleh individu yang terkena. Tinnitus tipe ini dapat dibagi menjadi tinnitus perifer dan sentral. Tinnitus sentral juga dapat dibagi menjadi tinnitus sentral primer dan sekunder. Tinnitus sentral primer berasal dari otak, sedangkan tinnitus sentral sekunder adalah persepsi tinnitus yang dipicu secara perifer tetapi bermanifestasi di otak (Vahdatinia *et al.*, 2017).

Selain itu, tinnitus juga dapat dikategorikan sebagai bentuk tidak berdenyut dan berdenyut:

1. Tidak berdenyut

Tinnitus tidak berdenyut lebih umum dan dapat memiliki berbagai kualitas seperti berdengung, berdering, berderak, bergumam, atau suara seperti jangkrik (Chan *et al.*, 2020). Tinnitus jenis ini dapat memiliki presentasi unilateral atau bilateral. Serumen yang terkena dampaknya, menunjukkan perforasi membran timpani, otitis media kronis, otosklerosis, kolesteatoma, paparan kebisingan kronis, trauma akustik, atau penyakit Ménière semuanya dapat terjadi ketika waktu unilateral. Tinnitus unilateral mungkin memiliki penyebab yang lebih kompleks ketika ditunjukkan bersamaan dengan gejala neurologis, vertigo, atau gangguan pendengaran. Penyebab ini termasuk sklerosis multipel, tumor sudut cerebellopontine, dan infark batang otak. Tinnitus bilateral paling sering disebabkan oleh gangguan pendengaran terkait usia, paparan kebisingan, trauma akustik, otosklerosis dan individu yang menggunakan atau yang telah menggunakan obat ototoksik (Wu *et al.*, 2018).

2. Berdenyut

Tinnitus berdenyut, yang lebih jarang ditemui, dapat diklasifikasikan menjadi tipe sinkron yaitu ritme bising terjadi sinkron dengan detak jantung (terdeteksi pada nadi radialis) dan

non-sinkron. Tinnitus berdenyut sinkron biasanya disebabkan oleh keadaan vaskular yang mendasari seperti hipertensi intrakranial idiopatik, yang disebabkan oleh peningkatan tekanan intrakranial yang mentransfer pulsasi melalui cairan serebrospinal. Getaran ditransfer ke cairan di koklea sehingga menyebabkan tinnitus. Tinnitus berdenyut non-sinkron biasanya memiliki penyebab mekanis yang terkait. Ini sering berupa suara pulsatil karena spasme atau mioklonus otot di dalam telinga tengah, termasuk otot tensor timpani dan stapedius (Wu *et al.*, 2018; Chan *et al.*, 2020)..

2.1.5. Diagnosis

Anamnesis terkait riwayat klinis pasien diperlukan untuk memandu diagnosis banding. Hal yang penting dipertanyakan termasuk riwayat traumaakustik, paparan kebisingan di tempat kerja, atau penggunaan obat ototoksik. Tinnitus dapat terjadi unilateral atau bilateral, bernada rendah (berdengung atau seperti suara bergumam) atau bernada tinggi (dering atau mendesis), dan berdenyut (sinkron atau asinkron) atau tidak berdenyut. Klinisi dapat menentukan apakah tinnitus mengganggu atau tidak mengganggu. Gejala terkait, seperti gangguan pendengaran dan vertigo, dicari selain gejala neurologis fokal (Wu *et al.*, 2018).

Pemeriksaan fisik biasanya terbatas pada pemeriksaan saraf kranial dan otoskopi, mencari tanda-tanda infeksi, perforasi gendang

telinga, atau tumor telinga tengah. Auskultasi untuk bruit dilakukan di leher, mastoid, dan daerah preauricular untuk pasien dengan tinnitus pulsatile. Gejala tinnitus yang dialami setiap pasien harus dirujuk untuk menjalani evaluasi audiologi untuk membantu menentukan fungsi pendengaran dan adanya gangguan pendengaran. Nada, kenyaringan, maskabilitas, dan inhibisi residual adalah empat parameter yang diperiksa secara khusus (Wu *et al.*, 2018).

Pengujian laboratorium pada tinitus biasanya tidak diindikasikan. Umumnya diindikasikan pada pasien dengan tinnitus pulsatile dengan menggunakan angiogram resonansi magnetik dan venogram otak dan leher untuk menyingkirkan kelainan vaskulari (Wu *et al.*, 2018)

2.2. COVID-19

2.2.1. Definisi

Virus korona baru, virus SARS-CoV-2, adalah penyebab penyakit infeksi pernapasan akut yang dikenal sebagai COVID-19, atau penyakit pneumonia coronavirus 2019 (Xia *et al.*, 2020). Patogen coronavirus ini ada banyak jenis dan sebagian besar menginfeksi hewan bukan manusia, tetapi beberapa berevolusi dan menyebar ke manusia, sehingga menjadi virus korona manusia. Variasi-variasi ini pertama kali diidentifikasi pada pertengahan 1960-an, dan pada titik ini, ada tujuh jenis coronavirus manusia yang kita ketahui. Penyakit yang paling parah di antaranya adalah MERS

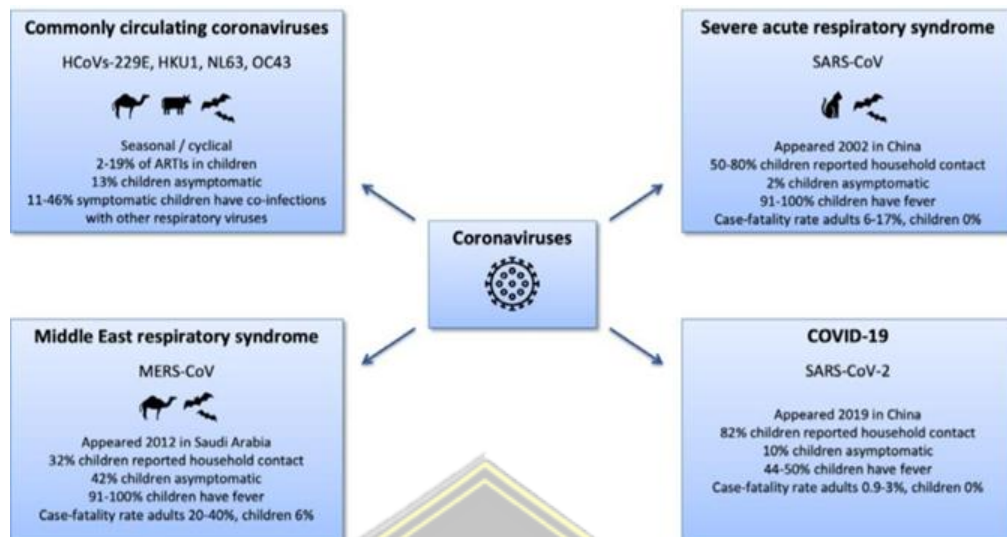
Coronavirus, Coronavirus SARS, dan Novel Coronavirus 2019 (Virus Wuhan atau SARS-CoV-2) (Bradley, 2020).

2.2.2. Epidemiologi

Setiap hari sejak kasus COVID-19 pertama di Wuhan yang terjadi pada 31 Desember 2019, jumlah kasus di China terus meningkat. Jumlah kasus memuncak antara akhir Januari dan awal Februari 2020, ketika ada laporan kematian, dan WHO kemudian menyatakan kasus ini sebagai *Public Health Emergency of International Concern* (Wu and McGoogan, 2020). Per 24 Januari 2023, Indonesia memiliki lebih dari 6,7 juta kasus terkonfirmasi infeksi COVID-19, dan WHO juga telah menerima laporan lebih dari 160.000 kematian di Indonesia (*World Health Organization*, 2023)

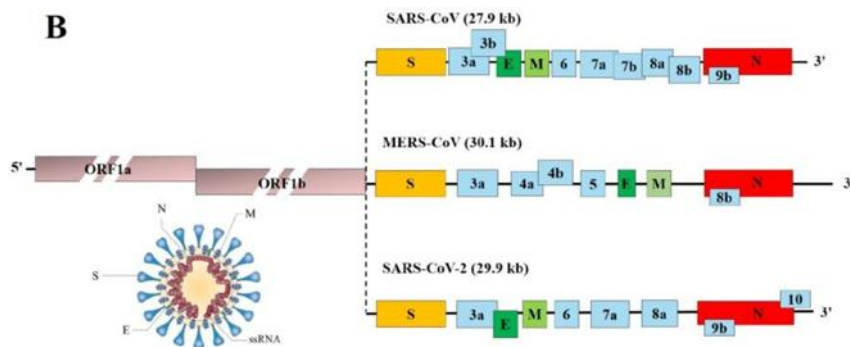
2.2.3. Etiologi

Human Coronavirus masuk kedalam ordo *Nidovirale*, famili *Coronaviridae*, dan genus *Alphacoronavirus* atau *Betacoronavirus* (Zimmermann and Curtis, 2020). Coronavirus dibagi menjadi 4 yaitu α -, β -, γ -, and δ -coronavirus. Hanya α - dan β - coronavirus saja yang menginfeksi mamalia. *Human Coronavirus* meliputi α -coronavirus (229E dan NL63), β -coronavirus (OC43, HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV, dan 2019-nCoV atau SARS-CoV-2) (Li *et al.*, 2020; Shen *et al.*, 2020).



Gambar 2.2. Rangkuman Jenis-Jenis Coronavirus termasuk COVID-19 (Zimmermann and Curtis, 2020)

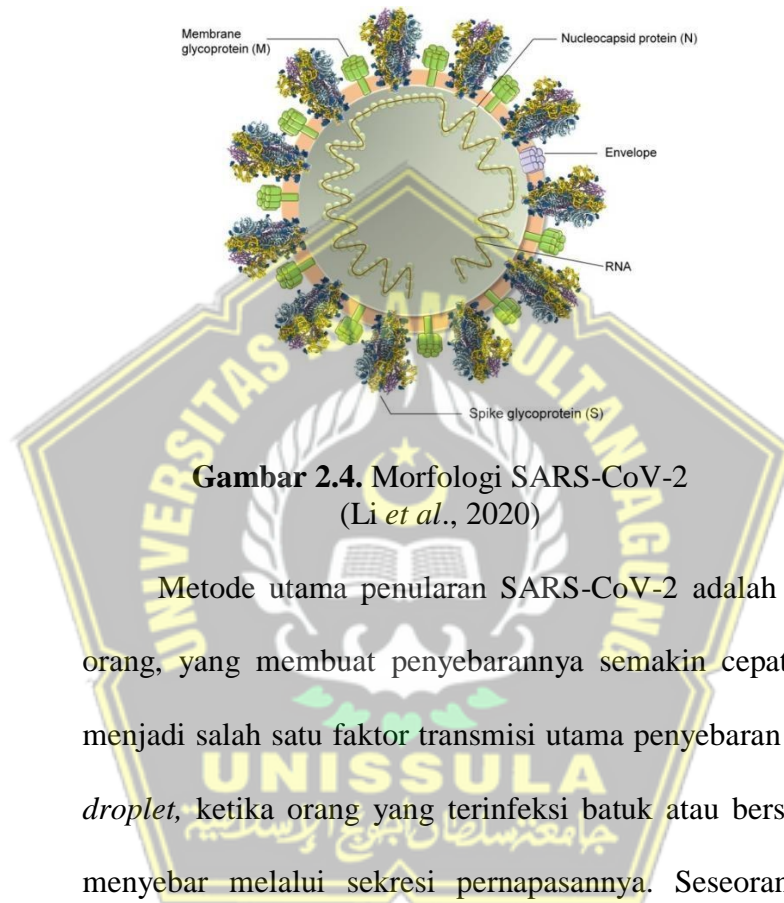
Menjelang akhir Desember 2019, pengurutan genom virus digunakan untuk menyelidiki penyebab infeksi pada 5 orang yang dirawat di rumah sakit dengan diagnosis pneumonia yang masih belum jelas. Hasilnya menunjukkan bahwa virus ini masuk ke dalam *betacoronavirus* dan belum pernah teridentifikasi sebelumnya. β -coronavirus yang diisolasi ini ternyata menunjukkan 88% kemiripan dengan sekuensing dari *bat-SL-CoVZC45* and *bat-SL-CoVZXC21* serta 50% kemiripan dengan sekuensing dari MERS-CoV. Oleh karena itu, Novel β -coronavirus ini akhirnya dinamakan SARS-CoV-2 (Lu *et al.*, 2020).



Gambar 2.3. Persamaan Genom Sekuensing dari HCoV
(Li *et al.*, 2020)

Virus RNA untai tunggal yang disebut SARS-CoV-2 memiliki diameter 60 hingga 140 nanometer (Zhu *et al.*, 2020). SARS-CoV-2 memiliki resistensi yang lemah, virus ini bersifat sensitif terhadap panas dapat dinonaktifkan secara efektif pada suhu 56°C selama 30 menit, serta dengan etanol 75%, desinfektan yang mengandung klorin, dan asam perasetat dapat menonaktifkan SARS-CoV-2 (Lu and Shi, 2020). Genome-SARS CoV-2 memiliki karakteristik dengan CoV pada umumnya, antara lain adanya minimal 10 *Open Reading Frames* (ORFs). Sekitar dua pertiga dari RNA virus, ORF1a/b, diterjemahkan menjadi dua poliprotein yang cukup besar. Dua poliprotein, pp1a dan pp1ab, pada SARS-CoV dan MERS-CoV kemudian diubah menjadi 16 protein non-struktural, nsp1 hingga nsp16, sehingga membentuk kompleks transkriptase replikasi virus. (Fehr and Perlman, 2015). Nsp bertugas mengatur ulang membran retikulum endoplasma kasar (RER) menjadi vesikel bermembran ganda, yang merupakan tempat transkripsi dan replikasi virus. ORF SARS-CoV-2 lain di sepertiga genom mengkodekan empat protein struktural

utama Spike (S), Envelope (E), Nucleocapsid (N), dan Membrane (M), serta beberapa protein aksesori lain yang tidak berhubungan langsung dengan replikasi virus. Spike nantinya akan berikatan dengan ACE2 agar bisamasuk ke dalam sel (Li *et al.*, 2020).



Gambar 2.4. Morfologi SARS-CoV-2 (Li *et al.*, 2020)

Metode utama penularan SARS-CoV-2 adalah dari orang ke orang, yang membuat penyebarannya semakin cepat. Kontak erat menjadi salah satu faktor transmisi utama penyebaran virus, melalui *droplet*, ketika orang yang terinfeksi batuk atau bersin, virus akan menyebar melalui sekresi pernapasannya. Seseorang menyentuh permukaan atau benda yang terinfeksi, menyentuh mata, hidung, atau mulutnya, dapat mengakibatkan infeksi yang berkemungkinan dapat terjadi juga. *Droplet* ini umumnya hanya dapat mencapai jarak 2 metersaja dan tidak lebih (Kenneth McIntosh, 2020).

Penelitian dari Hong *et.al* menunjukkan partikel aerosol yang membawa virus mungkin juga merupakan cara penularan lain (Hong *et al.*, 2020). Penelitian Puopolo *et.al* menyatakan, SARS-CoV-2 saat

ini diyakini tidak ditularkan melalui aerosol infeksius yang dihasilkan secara spontan oleh orang yang terinfeksi, namun bukti eksperimental menggunakan peralatan aerosolisasi menunjukkan bahwa virus tetap dapat bertahan di udara hingga 3 jam (Puopolo *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 tidak secara signifikan lebih stabil pada benda mati daripada SARS-CoV. Perbandingan tembaga dan karton, menunjukkan SARS-CoV-2 lebih stabil pada plastik dan baja tahan karat. Pencemaran lingkungan yang signifikan ditemukan di kamar mandi dan kamar tidur pasien COVID-19 di Singapura, menurut sebuah penelitian. Virus dapat ditemukan di gagang pintu, toilet, sakelar lampu, jendela, lemari, atau kipas ventilasi, berbeda dengan hasil sampel udara (Ong *et al.*, 2020).

2.2.4. Patofisiologi

1. Masuk dan Replikasi

Masuknya virus ke dalam sel inang dibantu oleh protein S virus corona. Reseptor seluler untuk glikoprotein *spike envelope* adalah ACE2 untuk SARS-CoV dan SARS-CoV-2, CD209L untuk SARS-CoV, dan DPP4 untuk MERS-CoV. Awalnya ditentukan bahwa SARS-CoV memasuki sel melalui fusi membran virus langsung dengan membran plasma (Jeffers *et al.*, 2004).

Penelitian Belouzard *et al.* (2012) menyatakan, fusi membran dan infektivitas virus dimediasi oleh pembelahan

proteolitik yang terjadi pada protein SARS-CoV S di lokasi (S20). MERS-CoV telah mengembangkan aktivasi furin dua langkah yang tidak biasa untuk fusi membran. Entri SARS-CoV juga dimediasi melalui endositosis yang bergantung pada clathrin dan independen selain fusi membran.

Genom RNA virus dilepaskan ke dalam sitoplasma begitu virus memasuki sel, di mana ia diterjemahkan menjadi dua poliprotein dan protein struktural sebelum genom virus mulai bereproduksi. Retikulum endoplasma atau membran Golgi menerima glikoprotein *spike envelope* yang baru dihasilkan, dan nukleokapsid dibuat dengan menggabungkan RNA genomik dan protein nukleokapsid. Partikel virus kemudian menyebar ke kompartemen Golgi dan retikulum endoplasma. Membran plasma setelahnya menyatu dengan vesikel yang mengandung partikel virus untuk melepaskan virus (De Wit *et al.*, 2016).

2. Presentasi Antigen

Ketika virus menembus sel, sel penyaji antigen (APC), komponen penting dari respons antivirus tubuh, akan menghadirkan antigen virus. Kompleks histokompatibilitas utama (MHC) menghadirkan peptida antigenik yang kemudian diidentifikasi oleh sel T sitotoksik spesifik virus (CTL). Molekul MHC I berperan besar dalam presentasi antigen SARS-CoV, meskipun MHC II juga berperan (Wang *et al.*, 2020).

3. Imunitas Humoral dan Seluler

Respons humoral dan seluler tubuh distimulasi, yang dilakukan oleh sel B dan T dengan spesifisitas untuk virus tertangkap setelah presentasi antigen. Profil antibodi terhadap virus SARS-CoV menampilkan pola karakteristik produksi IgM dan IgG, mirip dengan infeksi virus akut yang sering terjadi. Antibodi IgG dapat bertahan untuk waktu yang sangat lama dan terutama bersifat protektif, meskipun antibodi IgM spesifik SARS menghilang pada akhir minggu ke-12, sedangkan antibodi IgG terutama adalah antibodi spesifik S dan N (De Wit *et al.*, 2016).

Jumlah sel T CD4 dan CD8 dalam darah tepi pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 menurun secara signifikan, sementara statusnya over-aktif, terbukti dengan tingginya proporsi HLA-DR (CD4 3,47%) dan CD38 (CD8 39,4%) fraksi ganda resipatif adalah dua studi terbaru tentang imunitas seluler virus corona yang membandingkannya dengan imunitas humoral. (Xu *et al.*, 2020). Respons fase akut pada pasien SARS-CoV terkait dengan penurunan sel T CD4 dan CD8 yang signifikan. Dalam jaringan orang yang pulih yang terinfeksi SARS-CoV, sel T memori CD4 dan CD8 dapat bertahan selama empat tahun bahkan tanpa antigen dan dapat melakukan proliferasi sel T, respons DTH, dan produksi IFN-g. Pada 14 dari 23 pasien SARS yang pulih, respons

memori sel T yang unik terhadap peptida SARS-CoV tetap dapat dideteksi enam tahun setelah infeksi SARS-CoV. Beberapa sel T CD8 pada tikus juga menunjukkan efek seperti MERS-CoV (Xu *et al.*, 2020).

4. *Cytokine Storm* / Badai Sitokin

Pelepasan sejumlah besar sitokin proinflamasi dan kemokin oleh sel efektor imun selama infeksi SARS-CoV adalah salah satu penyebab utama ARDS. Seperti infeksi SARS-CoV dan MERS-CoV, badai sitokin akan menyebabkan kerusakan sistem kekebalan tubuh, menyebabkan ARDS, kegagalan banyak organ, dan akhirnya kematian pada kasus infeksi SARS-CoV-2 yang parah. (Susilo, Cleopas Martin Rumende, *et al.*, 2020).

5. Penghindaran Sistem Imun Virus Corona

Reseptor pengenalan pola (PRR) dapat mengidentifikasi pola molekul terkait patogen (PAMP), yang merupakan struktur mikroba yang dikonservasi secara evolusioner. SARS-CoV dan MERS-CoV dapat menghasilkan pembentukan vesikel membran ganda yang kekurangan PRR, yang kemudian mereka gunakan untuk berkembang biak sambil menghindari deteksi oleh dsRNA inangnya. Jalur IFN-I ditekan pada hewan yang terinfeksi, sedangkan IFN-I (IFN-a dan IFN-b) menunjukkan efek perlindungan terhadap infeksi SARS-CoV dan MERS-CoV.

Melalui kontak langsung dengan RNA beruntai ganda, protein aksesori MERSCoV dapat mencegah induksi IFN pada ambang aktivasi MDA5. Selain itu, peredaran IFN faktor 3 (IRF3) dan aktivasi promotor IFN b dihambat oleh ORF4a, ORF4b, ORF5, dan protein membran MERSCoV. Virus corona juga dapat berdampak pada bagaimana antigen disajikan (Channappanavar *et al.*, 2019).

2.2.5. Manifestasi Klinis

Lamanya Inkubasi biasanya selama 4 hari dalam jangka waktu 2 hingga 7 hari. Sedangkan jika memakai distribusi lognormal lamanya inkubasi didapatkan jangka waktu 2,4 hingga 15,5 hari (Backer *et al.*, 2020; Guan *et al.*, 2020). Keparahan tergantung dengan usia serta keadaan kekebalan pasien. pasien yang terkena penyakit Coronavirus 2019 antara 35 tahun hingga 58 tahun dengan rata-rata 47 tahun sedangkan untuk usia yang lebih muda yaitu dibawah 15 tahun didapatkan 0,9% (Guan *et al.*, 2020). Suhu tubuh tinggi, kelelahan atau mialgia, batuk kering tanpa dahak, dan bahkan gejala beberapa organ yang terlibat dalam pernapasan (nyeri dada, hemoptisis atau batuk darah), pencernaan (diare, mual, dan muntah), dan saraf sering terjadi pada manifestasi klinis awal penyakit. Meskipun demikian, demam (83-98%), batuk (76-82%), dan sesak napas atau dyspnea (31-55%) merupakan gejala klinis yang paling khas. Waktu 1 minggu dibutuhkan pasien untuk pulih kembali jika gejala yang dirasakan

masih ringan, akan tetapi jika sudah berat dapat terjadi gagal nafas yang progresif yang disebabkan oleh virus dan alveolar menjadi rusak sehingga mengakibatkan pasien meninggal. Pasien usia lanjut memiliki tingkat kematian yang paling tinggi tetapi yang mempunyai komorbid misalnya sakit jantung dan pembuluh darah, darah tinggi, diabetes mellitus, serta parkinson. Sebanyak 25% pasien di Wuhan menderita konsekuensi yang sangat serius, termasuk mereka yang menderita aritmia, syok, cedera ginjal akut, dan sindrom gangguan pernapasan akut (Yelvi *et al.*, 2021).

2.2.6. Diagnosis

1. Pemeriksaan Laboratorium

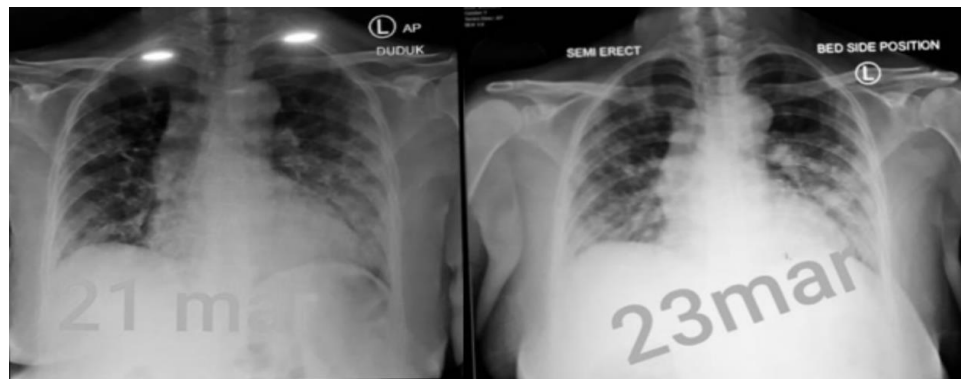
Bergantung pada gejalanya, berbagai tes laboratorium, termasuk hematologi rutin, hitung darah, fungsi ginjal, elektrolit, analisis gas darah, hemostasis, laktat, dan prokalsitonin, dapat dilakukan. Kadang-kadang munculnya trombosit di bawah kisaran normal mengarah pada diagnosis pasien DBD. Gejala pertama penyakit Coronavirus 2019 yang tidak biasa, membuat Singapura memiliki kasus serologis demam berdarah pasien positif palsu yang kemudian diketahui positif mengidap penyakit Coronavirus 2019. Akibatnya, penting untuk memperhatikan (Yan *et al.*, 2020). Profil klinis penemuan laboratorium terhadap pasien penyakit Coronavirus 2019 pada gambar dibawah (Susilo *et al.*, 2020).

Studi	Frekuensi (%) atau nilai median (minimum-maksimum)							
	Guan, dkk. ⁴⁹	Chen J, dkk. ⁴⁸	Huang C, dkk. ³	Young, dkk. ⁵⁹	Wang D, dkk. ⁶⁰	Mo, dkk. ⁶¹	Xu dkk. ⁶²	Arentz M, dkk. ⁶³
Subjek	1.099	249	41	18	138	155	62	21 (kritis)
Lokasi	China	Shanghai	Wuhan	Singapura	Wuhan	Wuhan	Zhejiang	Washington
Temuan Klinis								
Demam	43,4	87,1	98	72	98,6	81,3	77	52,4
Batuk	67,8	36,5	76	83	59,4	62,6	81	47,6
Pilek	4,8	6,8	-	6	-	-	-	-
Nyeri tenggorok	13,9	6,4	-	61	17,4	-	-	-
Fatigue	38,1	15,7	44	-	69,6	73,2	52	-
Nyeri kepala	13,6	11,2	8	-	6,5	9,8	34	-
Sesak	18,7	7,6	55	11	31,2	32,3	3	76,2
Diare	3,8	3,2	3	17	10,1	4,5	8	-
Temuan Laboratorium								
Leukosit (/mm ³)	4.700	4.710 (3.800-5.860)	6.200 (4.100-10.500)	4.600 (1.700-6.300)	4.500 (3.300-6.200)	4.360 (3.300-6.030)	4.700 (3.500-5.800)	9.365 (2.890-16.900)
Limfosit absolut (/mm ³)	1.000	1.120 (790-1.490)	800 (600-1.100)	1.200 (800-1.700)	800 (600-1.100)	900 (660-1.100)	1.000 (800-1.500)	889 (200-2.390)
Platelet (/mm ³)	168.000	-	164.000	-	163.000	170.000	176.000	215.000
ALT(U/L)	↑ 21,3%	23 (15-33)	32 (21-50)	-	24 (16-40)	23 (16-38)	22 (14-34)	273 (14-4.432)
AST (U/L)	↑ 22,2%	25 (20-33)	34 (26-48)	-	31 (24-51)	32 (24-48)	26 (20-32)	108 (11-1.414)
Kreatinin serum (mg/dL)	↑ 1,6%	-	↑ 10%	-	0,8 (0,67-0,98)	0,8 (0,67-0,98)	0,81 (0,67-0,94)	1,45 (0,1-4,5)
Bilirubin total (mmol/L)	↑ 10,5%	-	11,7 (9,5-13,9)	-	9,8 (8,4-14,1)	-	-	0,6 mg/dL (0,2-1,1)
LED (mm/jam)	-	54 (33-90)	-	-	-	25 (14-47)	-	-
CRP (mg/L)	↑ 60,7% ≥ 10 mg/L	-	16,3 (0,9-97,5)	-	-	33 (16-74)	-	-
PCT ≥ 0,5 ng/mL	5,5%	-	8%	-	35,5% ≥ 0,05 ng/mL	0,05 (0,05-0,09)	0,04 (0,03-0,06)	1,8 (0,12-9,56)
Laktat (mmol/L)	-	1,4 (1,1-2,1)	-	-	-	-	-	1,8 (0,8-4,9)
IL-6 (pg/mL)	-	-	-	-	-	45 (17-96)	-	-
LDH (U/L)	↑ 41,0%	229 (195-291)	↑ 73% > 245 U/L	512 (285-796)	261 (182-403)	277 (195-404)	205 (184-260,5)	-
D-dimer	↑ 46,4%	-	0,5 mg/L (0,3-1,3)	-	203 ng/mL (121-403)	191 ng/mL (123-358)	0,2 mg/L (0,2-0,5)	-
hs Trop I	-	-	↑ 12%	-	6,4 pg/mL (2,8-18,5)	-	-	↑ 14%

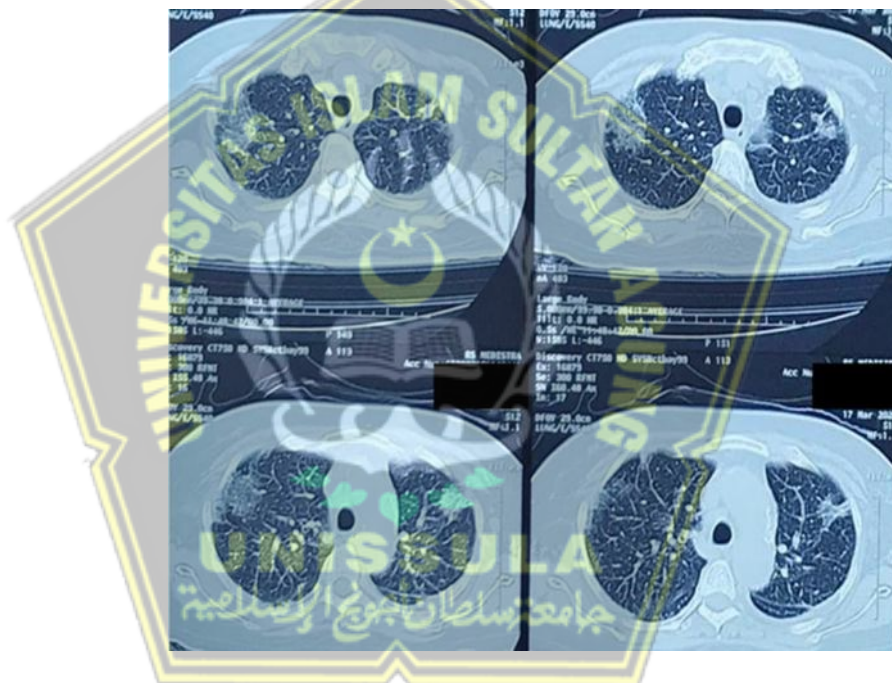
Gambar 2.5. Profil Klinis dan Laboratorium Pasien Coronavirus-2019 (Susilo *et al.*, 2020)

2. Pencitraan Modalitas

Rontgen toraks dan CT-scan adalah dua metode pencitraan yang dapat digunakan. Opasitas ground-glass, bercak, penebalan peribronkial, konsolidasi lokal, penumpukan cairan di rongga pleura, dan atelektasis semuanya dapat dilihat pada rontgen dada. CT scan lebih sensitif daripada foto toraks, dikarenakan kurang lebih 40% kasus pada foto toraks tidak ditemui kelainan. Penelitian menggunakan ultrasonografi toraks menampilkan pola B secara menyeluruh selaku penemuan paling penting. Konsolidasi subpleural posterior dapat ditemui meski tidak sering terjadi (Poggiali *et al.*, 2020).



Gambar 2.6. Foto toraks pada pasien Penyakit Coronavirus-2019
(Susilo *et al.*, 2020)



Gambar 2.7. Gambaran CT Scan pada penyakit Coronavirus 2019
(Susilo *et al.*, 2020)

Gambaran CT scan sesekali didapatkan seperti penumpukan cairan di pelura dan pericardium, limfadenopati, kavitas, CT halo sign, dan pneumotoraks. Meskipun gambaran-gambaran jarnag ditemukan, tetapi dapat dijumpai seiring dengan perjalanan penyakit. Penelitian ini juga melaporkan sering terdapatnya gambaran konsolidasi pada penderita 50 keatas.

Gejala klinis dapat mempengaruhi gambaran CT scan. Pasien tidak bergejala: biasanya unilateral, multifokal, predomnan cerminan ground-glass. Namun jarang ditemukan seperti penebalan septum interlobularis, efusi pleura, dan limfadenopati (Susilo *et al.*, 2020).

3. Pemeriksaan Diagnostik Covid-19

Pemeriksaan antigen-antibodi meskipun beberapa industri mengklaim telah meningkatkan tes serologis Covid-19, hingga saat ini belum banyak artikel yang dipublikasikan tentang temuan studi tentang alat tes serologis. Saat memilih untuk menjalani tes serologis, penting untuk mempertimbangkan bagaimana pajanan bermanifestasi dan lamanya gejala. IgG ditemukan 10-18 hari setelah gejala pertama kali muncul, sedangkan IgM dan IgA dikatakan terdeteksi 3-6 hari setelah gejala pertama kali muncul. (Susilo *et al.*, 2020)

Individu yang tidak bisa dikatakan suspek atau asimtomatis juga bisa dilakukan pemeriksaan tetapi dipertimbangkan faktor epidemiologi, tata cara tindakan awal sesuai daerahnya, serta ada tidaknya alat. Melakukan pemeriksaan molekuler dibutuhkan ketersediaan biosafety level 2 (BSL-2), sedangkan kultur paling kecil membutuhkan BSL-3 (World Health Organization, 2020).

Diagnosis rutin virus tidak disarankan. Teknik amplifikasi asam nukleat yang disarankan untuk mendeteksi virus menggunakan *real-time reverse transcription polymerase chain reaction* (rRT-PCR) dan sekuens. rRT-PCR dalam kategori positif untuk setidaknya dua target genomik yang spesifik untuk Covid-19, atau jika rRT-PCR positif untuk betacoronavirus didukung oleh sekuens setengah atau seluruh genom virus yang cocok dengan Covid-19, maka sampel dinyatakan positif (terkonfirmasi Covid-19) (*World Health Organization, 2020*).

Tes virologi yang hasilnya negatif palsu bisa terjadi jika sistem pengambilan atau kualitas spesimen tidak baik, sampel yang diambil ketika masih infeksi terlalu awal, atau adanya kesalahan bukan dari pemeriksa di laboratorium. Hasil yang negatif tetap memungkinkan terjadinya infeksi Covid-19, bahkan paling utama pasien yang dicurigai dengan indeks yang tinggi. Pengambilan sampel saluran napas atas dapat dilakukan dengan swab nasofaring atau orofaring, atau pengambilan sampel saluran napas bawah dilakukan dengan dahak, *bronchoalveolar lavage* (BAL), sedangkan aspirasi endotrakeal. Pengambilan sampel dilakukan selama dua hari dan sampel lebih lanjut dapat diambil jika gejalanya lebih buruk (*World Health Organization, 2020*).

2.2.7. Komorbid COVID-19 (DM dan Hipertensi)

Pasien dengan COVID-19 paling sering diamati memiliki diabetes melitus dan hipertensi sebagai kondisi yang menyertai (Sanyaolu *et al.*, 2020). Menurut data tahun 2020, hipertensi merupakan penyakit penyerta yang paling sering menyerang pasien COVID-19 di Indonesia dengan angka prevalensi 52,1%. Dengan prevalensi 33,6%, diabetes melitus merupakan penyakit penyerta tertinggi kedua di antara pasien COVID-19 di Indonesia (Karyono and Wicaksana, 2020).

Reseptor target untuk SARS-CoV2 telah diidentifikasi sebagai *angiotensin converting enzyme type 2* (ACE-2). Infeksi SARS-CoV-2 disebabkan oleh ACE-2, yang juga berfungsi sebagai reseptor pertama untuk COVID-19 (Ni *et al.*, 2020; Parasher, 2021). Peningkatan ekspresi ACE-2 pada pasien hipertensi COVID-19 membuat mereka lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2, terutama ketika mereka menggunakan obat penghambat reseptor angiotensin II (ARB) dan penghambat enzim konversi angiotensin (ACEi) (de Almeida Pititto and Ferreira, 2020; Kario *et al.*, 2020).

Peningkatan pengikatan virus ke sel target yang menggunakan ACE-2, akibatnya infeksi SARS-CoV-2 dapat berkembang dan menjadi lebih serius (Kulkarni *et al.*, 2020). Sel endotel menghasilkan reseptor ACE-2, sehingga kerusakan pada sel endotel vaskular, yang sering terjadi pada pasien hipertensi, dapat

menyebabkan ekspresi reseptor ACE-2 meningkat. Akibatnya, keparahan infeksi dan risiko kematian sama-sama meningkat pada pasien COVID-19 dengan hipertensi akibat disfungsi endotel vaskular (Kario *et al.*, 2020). Faktanya, sejumlah penelitian menunjukkan bahwa ACE-2 memberikan perlindungan terhadap kerusakan paru-paru. Angiotensin II diubah oleh ACE-2 menjadi angiotensin 1-7, yang berpotensi memiliki efek antiinflamasi yang lebih kuat daripada angiotensin II (Schiffrin *et al.*, 2020).

Virus SARS-CoV-2 dapat memasuki tubuh manusia, hal itu memicu respons proinflamasi yang signifikan, atau badai sitokin, yang merupakan patofisiologi utama virus pada manusia (Alkundi and Momoh, 2020). SARS-CoV2 berikatan dengan reseptor ACE-2 untuk memasuki sel tubuh manusia melalui Sglikoprotein yang ada di permukaannya. Virus bisa memasuki sel, sel T penolong yang nantinya menghasilkan interferon memicu reaksi peradangan yang menghasilkan badai sitokin. Studi pada tikus mengungkapkan bahwa ekspresi reseptor ACE-2 meningkat dalam keadaan diabetes (Singh *et al.*, 2020). Penemuan ekspresi ACE-2 yang meningkat pada orang dengan diabetes mellitus tipe 1 dan tipe 2 memberikan kepercayaan lebih lanjut untuk penelitian ini (de Almeida Pititto and Ferreira, 2020). Furin, protease membran tipe 1 yang membantu masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel dan mendorong penggandaan virus, juga hadir dalam jumlah yang lebih tinggi pada pengaturan diabetes (Singh

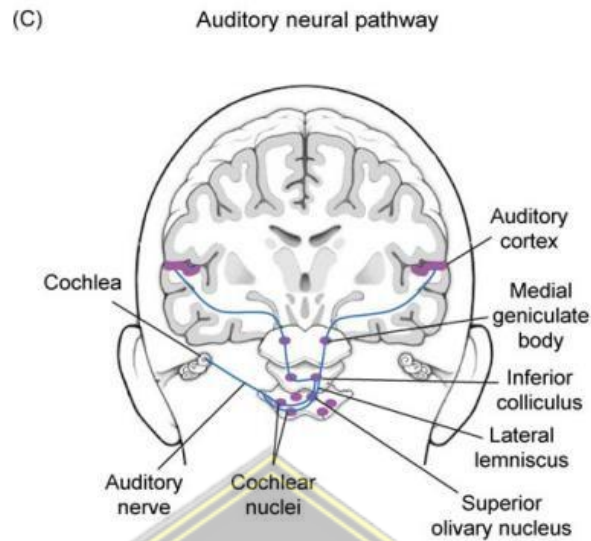
et al., 2020). Lamanya waktu yang dibutuhkan virus untuk membersihkan tubuh dapat membuat infeksi COVID-19 menjadi lebih parah dan berpotensi meningkatkan risiko kematian (Abdi *et al.*, 2020).

2.3. Hubungan Tinnitus dengan COVID-19

Infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan berbagai komplikasi ekstrapulmoner, sensorik, dan saraf, seperti disfungsi penciuman dan/atau pengecap, gejala otologis, gejala nonspesifik, dan komplikasi neurologis jangka panjang (Jafari *et al.*, 2022). Invasi saraf yang diprakarsai oleh SARS-CoV-2 dikaitkan dengan mekanisme *angiotensin-converting enzyme* 2 (ACE2) telah membuktikan, sebagai reseptor fungsional untuk virus (Korkmaz *et al.*, 2021). Reseptor enzim ini biasanya ditemukan di alveoli tipe 2 paru. Reseptor selain paru ini juga diekspresikan oleh banyak sel, termasuk sel glial dan neuron, serta di koklea, dan dapat menyebabkan keterlibatan neurologis melalui mekanisme langsung atau tidak langsung (Mao *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020; Jafari *et al.*, 2022). Garis waktu perkembangan virus dari gejala awal hingga komplikasi sedang atau berat, kira-kira lima hari, yang mana cukup lama bagi virus untuk masuk dan merusak saraf kranial dan inti batang otak (Mao *et al.*, 2020).

Sistem pendengaran dan vestibular adalah dua sistem sensorik yang sebagian besar terdapat di batang otak. Input pendengaran ditransfer dari cabang pendengaran saraf kranial kedelapan ke inti koklea, lemniskus lateral, colliculus inferior, dan badan geniculate medial sebelum proyeksi ke

korteks pendengaran (Jafari *et al.*, 2020). Disfungsi batang otak akibat mekanisme peradangan saraf yang dipicu oleh SARS-CoV-2 dapat menghasilkan defisit sensorik seperti gangguan pendengaran (Benghanem *et al.*, 2020). Mekanisme terjadinya gangguan pendengaran akibat covid bisa melalui jalur peradangan yang merupakan mekanisme pertahanan alami melawan patogen (Hussain *et al.*, 2016). Stres oksidatif juga mengacu pada produksi berlebihan spesies oksigen reaktif (ROS) dalam sel dan jaringan, yang dapat merusak molekul seluler seperti DNA, protein, dan lipid. ROS terlibat dalam pengaturan proses yang terlibat dalam homeostasis dan fungsi sel dan biasanya diproduksi dalam jumlah terbatas di dalam tubuh (Schieber and Chandel, 2014). ROS yang berlebihan dan beberapa bahan kimia alami atau buatan dapat merangsang proses inflamasi dan menyebabkan sintesis dan sekresi sitokin proinflamasi (mis. , Interleukin 6 (IL-6), IL-1 β) dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). Dengan demikian, aktivasi kedua proses secara bersamaan ditemukan dalam banyak kondisi patologis, termasuk infeksi SARS-CoV-2 (Delgado-Roche and Mesta, 2020). Studi sebelumnya menunjukkan kontribusi ROS dan sitokin proinflamasi dalam memulai peradangan akut dan kronis pada SNHL dan tinnitus, di mana mereka juga dapat berperan dalam merusak telinga bagian dalam pada pasien dengan (Li *et al.*, 2017).



Gambar 2.8. Jalur Saraf Pendengaran
(Jafari *et al.*, 2022)

2.4. Hubungan Tinnitus dengan DM dan Hipertensi

Berbagai literatur menyatakan, 19-65% pasien dengan diabetes melitus dilaporkan menderita tinnitus. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan di Korea Selatan, masalah ini dilaporkan pada 43% pasien diabetes melitus (DM). Masalah ini timbul karena efek samping neurologis DM yang menyebabkan disfungsi sistem pendengaran (Abramowski A, Ward R, 2022). Studi yang dilakukan oleh Sasso *et al* menunjukkan bahwa, dibandingkan dengan populasi normal, pasien DM memiliki amplitudo emisi otoakustik yang lebih rendah dan gangguan ini terkait dengan durasi DM tipe 2 (T2DM) (Sasso FC, Salvatore T, Tranchino G, 1999). Penelitian Prateek Roy *et al* menunjukkan bahwa DM melibatkan fungsi vestibular dan koklea. Adanya gangguan pendengaran terkait diabetes meningkatkan kemungkinan vestibulopati diabetik. Tampaknya pasien diabetes juga mengalami gangguan masukan vestibular karena mikrosirkulasi yang

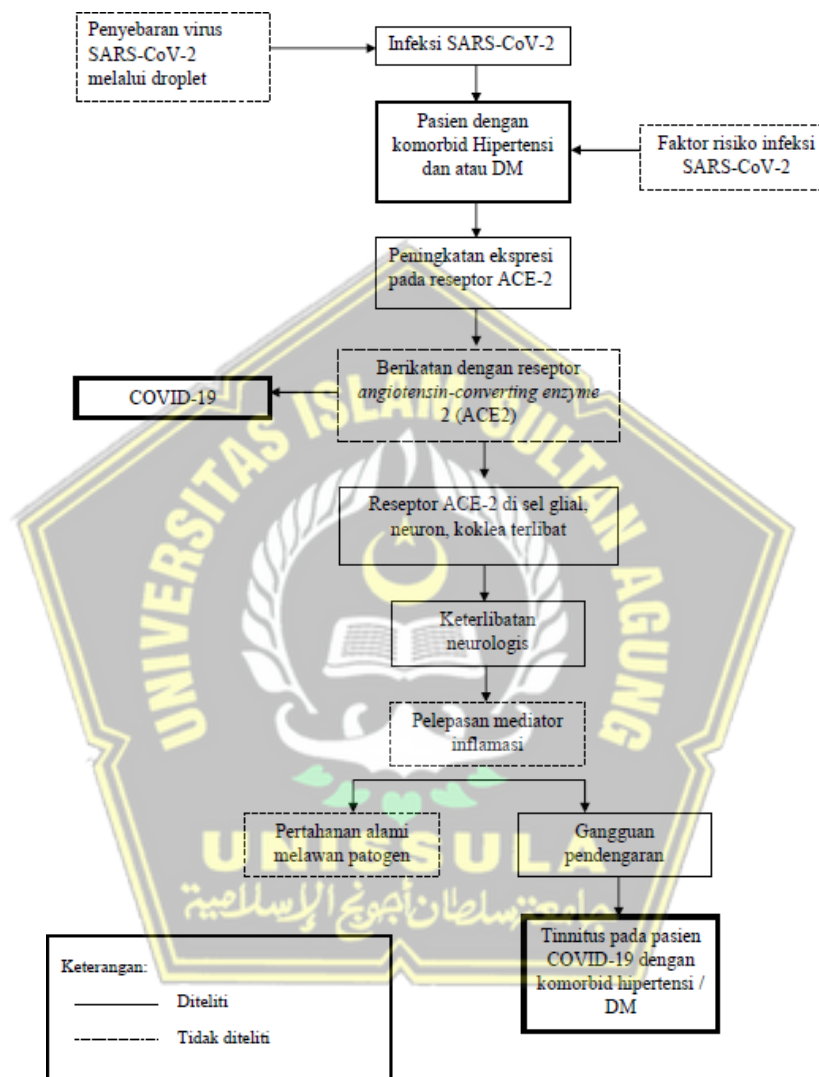
mempertahankan fungsi koklea terlibat dengan sirkulasi organ vestibular (Roy P, Chandra M, Mishra A, 2019). Pada 43% pasien diabetes melitus (DM). Berbeda dengan penelitian Mousavi dkk menunjukkan menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang berarti antara kadar gula darah puasa dan HbA1c dan tinitus serta tingkat keparahannya. Diabetes melitus hanya berhubungan dengan tingkat keparahan tinnitus pasien ('Diabetes Mellitus and Tinnitus: an Epidemiology Study', 2021).

Hipertensi arteri dapat mempengaruhi mikrosirkulasi telinga bagian dalam, dan diketahui bahwa komorbiditas, seperti diabetes melitus dan dislipidemia, dapat meningkatkan kerusakan vaskular akibat hipertensi, meskipun dislipidemia lebih banyak terjadi pada kelompok tinitus, tidak ada perbedaan terkait hipertensi arteri dan dislipidemia. Diabetes melitus juga mempengaruhi mikrosirkulasi telinga bagian dalam, tetapi mungkin juga memiliki efek metabolik langsung pada koklea (Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, 2013; Tunkel DE, Bauer CA, Sun GH, 2014).

Penelitian Figueiredo dkk, mendapatkan ada hubungan antara tinnitus dan hipertensi arteri. Asosiasi ini sangat kuat pada pasien yang lebih tua. Pengobatan hipertensi dengan diuretik, penghambat ACE, dan penghambat saluran kalsium lebih lazim pada pasien tinnitus, menunjukkan bahwa ototoksisitas obat ini pada akhirnya mungkin terlibat dalam patofisiologi tinnitus, sebuah hipotesis yang harus dievaluasi dalam penelitian lebih lanjut (Figueiredo RR, Azevedo AA, 2016).

2.5. Kerangka Teori

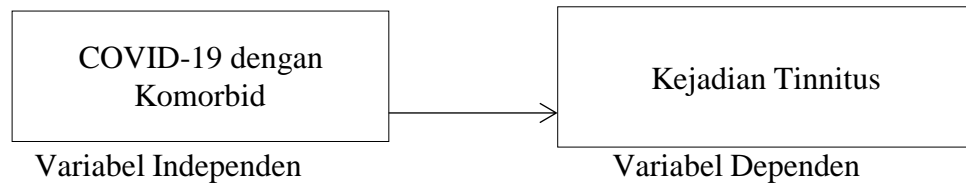
Berdasarkan tinjauan pustaka di atas maka kerangka teori dalam penelitian ini sebagai berikut:



Gambar 2.9. Kerangka Teori

Sumber: (de Almeida Pititto dan Ferreira, 2020; Kario *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2020; Mao *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020; Jafari *et al.*, 2022; Li *et al.*, 2017; Hussain *et al.*, 2016)

2.6. Kerangka Konsep



Gambar 2.10. Kerangka Konsep

2.7. Hipotesa

H1 : Terdapat hubungan kejadian tinnitus dengan COVID-19 yang disertai komorbid DM dan hipertensi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian analitik observasional (kategorik) dengan pendekatan potong lintang atau cross sectional yaitu desain penelitian yang memberikan data hasil atau penentu kesehatan yang diukur pada satu titik waktu atau dalam waktu singkat. Data yang dikumpulkan pada titik tunggal ini dapat diinterogasi secara retrospektif untuk pengalaman kesehatan di masa lalu atau kandidat yang diwawancarai untuk menentukan jawaban atas pertanyaan klinis tertentu. Studi *cross-sectional* juga berguna untuk prevalensi penyakit (Olaleye and Adedeji, 2015). Pada penelitian ini, peneliti mencari hubungan kejadian tinnitus dengan COVID-19 yang disertai komorbid DM dan hipertensi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung. Penelitian dilakukan dengan cara pengambilan data rekam medis pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah COVID-19 dengan komorbid DM dan/atau Hipertensi.

3.2.1.2. Variabel Tergantung

Variabel terikat pada penelitian ini adalah kejadian tinnitus.

3.2.2. Definisi Operasional

Tabel 3.1. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1	COVID-19 dengan komorbid DM dan/atau hipertensi	Penyakit infeksi akut saluran pernapasan yang disebabkan oleh virus corona baru yaitu virus SARS-CoV-2 yang sudah terbukti secara pemeriksaan penunjangn dan disertai penyakit sebelumnya berupa DM dan/atau Hipertensi	Rekam medis	1. COVID-19 2. COVID-19 + DM 3. COVID-19 + HT 4. COVID-19 + DM dan HT	Nominal
2	Tinnitus	Manifesati klinis yang ditemukan pada pasien pasca Covid-19 berupa perasaan mendengar bunyi mendenging tanpa adanya rangsangan bunyi.	Rekam medis	1. Tidak Tinnitus = 0 2. Tinnitus = 1	Nominal

Sumber: Data Pribadi

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi Penelitian

Populasi mengacu pada kumpulan atau kelompok dari semua unit di mana temuan penelitian akan diterapkan. Populasi terdiri dari semua unit tempat temuan penelitian dapat diterapkan. Dengan kata lain, populasi adalah kumpulan dari semua unit yang memiliki

karakteristik variabel yang diteliti dan yang hasil penelitiannya dapat digeneralisasikan (Shukla, 2020). Populasi yang digunakan dalam penelitian ini adalah pasien COVID-19.

3.3.1.1. Populasi Target

Populasi sasaran adalah kelompok peserta potensial yang spesifik dan terikat secara konseptual kepada siapa peneliti mungkin memiliki akses yang mewakili sifat populasi yang diminati. Populasi sasaran juga harus cukup eksklusif untuk menghindari peserta yang tidak mewakili kebutuhan studi, yang akan salah menggambarkan populasi yang diminati (Casteel and Bridier, 2021). Populasi target pada penelitian ini adalah pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Populasi yang dapat diakses tercapai setelah mengambil semua individu dari populasi target yang akan atau mungkin tidak berpartisipasi atau yang tidak dapat diakses pada masa studi. Populasi ini mewakili kerangka pengambilan sampel atau kelompok peserta terakhir dari mana data dikumpulkan dengan mensurvei semua anggotanya atau sampel yang diambil darinya. Populasi terjangkau terdiri dari anggota populasi target yang bersedia untuk berpartisipasi dan akan tersedia pada saat penelitian

(Asiamah *et al.*, 2017). Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung periode April 2023.

3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel adalah bagian dari populasi yang mewakilinya secara lengkap disebut sampel. sampel mewakili semua jenis karakteristik dari berbagai jenis unit populasi (Shukla, 2020). Sampel dari penelitian ini adalah pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, adapun kriterinya adalah

3.3.2.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien COVID-19 yang dirawat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung
2. Pasien COVID-19 yang memiliki komorbid diabetes dan/atau hipertensi
3. Pasien COVID-19 yang memiliki keluhan gangguan organ pendengaran
4. Pasien COVID-19 yang memiliki data rekam medis lengkap terutama data jenis kelamin, usia, riwayat covid sebelumnya, riwayat vaksinasi covid.

3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

1. Pasien dengan riwayat tinnitus sebelumnya dengan sebab yang sudah diketahui

Teknik pengambilan sampel yang digunakan pada penelitian ini ialah Non-probability sampling yaitu metode *Consecutive sampling*. Metode ini menggunakan semua subjek yang datang dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan dimasukkan dalam penelitian hingga jumlah subyek penelitian yang diperlukan terpenuhi. Penentuan besaran sampel dari populasi penelitian ini akan menggunakan rumus sebagai berikut:

$$n_1 = n_2 = \frac{\{Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} (P_1 - P_2)\}^2}{\beta \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}}^2$$

Tabel 3.2. Perhitungan Besar Sampel

	Tinnitus	Tidak Tinnitus
COVID-19	25	15
Tidak COVID-19	0	40

Sumber: Lasheen dan Tomoum, 2023

n = besar sampel minimal

$Z_{1-\alpha/2}$ = derajat kepercayaan, derivat baku α 5% sebesar 1,96

$Z_{1-\beta}$ = kekuatan uji, derivat baku β 10% sebesar 1,28

P_1 = proporsi dispepsia pada kelompok dengan stres akademik = 0,625

P_2 = proporsi dispepsia pada kelompok tanpa stres akademik = 0

$P_1 - P_2$ = selisih proporsi minimal yang dianggap bermakna = 0,62

P = proporsi total = $\frac{p_1 + p_2}{2} = 0,3125$

Didapatkan $n_1 = n_2 = 6,25$, dibulatkan menjadi 7. Sehingga total sampel $n = 14$, dengan ditambahkan 10% untuk menghindari drop-out, didapat total besar sampel minimal sebanyak 16.

3.4. Instrumen Penelitian

Instrumen pada penelitian ini dengan mengumpulkan lembar dokumentasi yang didapatkan dari data sekunder berupa rekam medis. Data rekam medis ini digunakan untuk mengumpulkan data manifestasi klinis tinnitus pada pasien COVID-19 dengan komorbid DM dan hipertensi.

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Persiapan

1. Mengurus permohonan ijin penelitian pada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.
2. Pengajuan permohonan ijin penelitian pada Direktur Rumah Sakit Islam Sultan Agung.
3. Pengajuan permohonan ijin penelitian pada Kepala Ruangan Rekam Medik Rumah Sakit Islam Sultan Agung.
4. Pendekatan formal pada Kepala Ruangan Rekam Medik Rumah Sakit Islam Sultang Agung.
5. Pendekatan formal pada Petugas Rekam Medik Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

3.5.2. Pengambilan Data Dokumentasi Pasien COVID-19

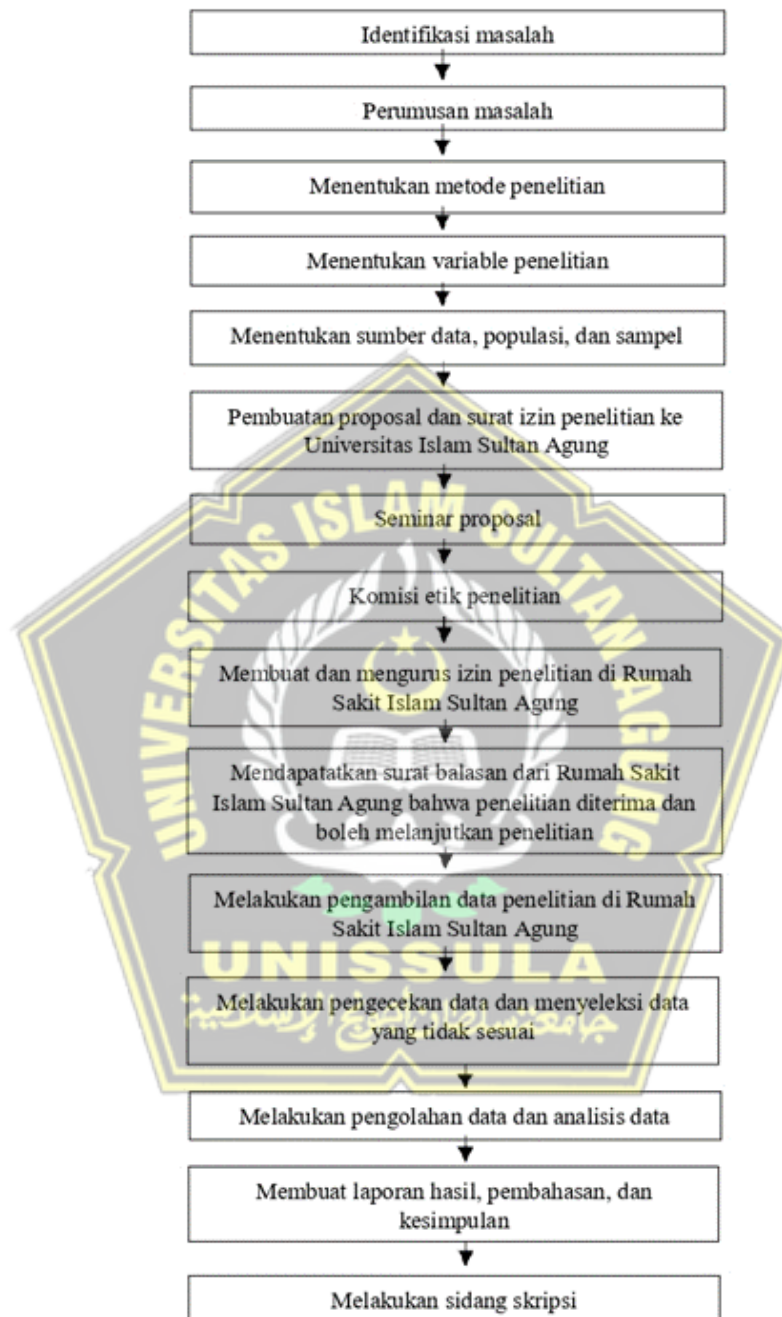
1. Pengambilan data tinnitus pada pasien COVID-19 dengan komorbid.

3.5.3. Penelitian

1. Melakukan *Editing*, *Coding* dan *Entry* data yang didapatkan dari rekam medis sebagai sumber data sekunder pada penelitian.
2. Mentabulasikan data hasil dokumentasi menjadi data siap olah.



3.6. Alur Penelitian



Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.7. Tempat dan Waktu

Pengambilan data pada penelitian ini dilakukan selama satu bulan yaitu pada bulan April 2023 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

3.8. Analisis Data Penelitian

Pada penelitian ini menggunakan variabel kejadian COVID-19 dan kejadian tinnitus akan dianalisis secara analisis bivariat. Analisis bivariat dilakukan dengan cara menilai korelasi hubungan COVID-19 terhadap kejadian tinnitus pada di Rumah Sakit Islam Sultan Agung, Semarang. Sampel berjumlah 16 responden, untuk analisis bivariat menggunakan uji *Chi square* untuk mengetahui korelasi antara kejadian tinnitus dengan COVID-19 yang disertai komorbid Dm dan Hipertensi toraks terhadap kejadian tinnitus. Hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat ditentukan dengan batas kemaknaan 5%. Apabila nilai $p < 0,05$ H_0 ditolak, maka ada korelasi/hubungan yang bermakna antara dua variabel yang diuji dan apabila nilai $p > 0,05$ H_0 gagal ditolak, maka tidak ada korelasi atau hubungan yang bermakna antara kedua variabel yang diuji. Dilakukan analisis tambahan uji *Fisher exact test* apabila hasil *expected count* $> 20\%$. Analisis statistik akan dilakukan dengan komputer menggunakan program *Statistical Product and Service Solution (SPSS)*.

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Penelitian tentang hubungan kejadian tinnitus dengan Covid-19 yang disertai komorbid diabetes mellitus dan hipertensi-penelitian observasional terhadap pasien Covid-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang telah dilaksanakan pada bulan April 2023. Sampel yang digunakan berjumlah 16 sampel. Penelitian dilaksanakan untuk mengetahui hubungan kejadian tinnitus dengan Covid-19 yang disertai komorbid DM dan hipertensi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung. Hasil penelitian dapat diuraikan sebagai berikut:

4.1.1. Distribusi Karakteristik Responden

Tabel 4.1. Distribusi Karakteristik Jenis Kelamin, Usia dan Penyakit Komorbid Responden.

Variabel	Jumlah	Persentase
Jenis kelamin		
Laki-laki	6	37.5
Perempuan	10	62.5
Total	16	100
Usia		
46-55 Tahun	4	25
56-65 Tahun	12	75
Total	16	100
Penyakit Komorbid		
HT	1	6.3
DM	11	68.8
HT+DM	4	25
Total	16	100

Berdasarkan tabel 4.1 diketahui bahwa responden pada penelitian ini terdiri dari 6 (37.5%) berjenis kelamin laki-laki dan 10

(62.5%) dengan jenis kelamin perempuan. Dilihat dari usia responden diketahui bahwa sebanyak 4 (35%) dengan usia 46-55 tahun dan 12 (75%) dengan usia 56-65 tahun. Sebagian besar responden dengan penyakit komorbid paling banyak diabetes mellitus yaitu 11 (68.8%) responden, adapun 4 (25%) responden dengan penyakit komorbid hipertensi disertai diabetes mellitus dan hanya 1 (6.3%) responden dengan penyakit komorbid hipertensi.

4.1.2. Distribusi Kejadian Tinnitus pada Pasien Covid-19

Tabel 4.2. Distribusi Kejadian Tinnitus pada Pasien Covid-19 di RS Islam Sultan Agung Semarang.

Variabel	Jumlah	Persentase
Kejadian Tinnitus		
Tidak Tinnitus	10	62.5
Tinnitus	6	37.5
Total	16	100

Tabel 4.2 menunjukkan bahwa dari jumlah sampel yang digunakan yaitu 16 sampel, diketahui bahwa 6 (37.5%) responden menderita tinnitus, sedangkan 10 (62.5%) tidak menderita tinnitus.

4.1.3. Distribusi Kejadian Tinnitus berdasarkan Jenis Kelamin, Usia dan Komorbid Pasien Covid-19

Tabel 4.3. Distribusi Kejadian Tinnitus berdasarkan Jenis Kelamin

K. Tinnitus	Tidak Tinnitus		Tinnitus		Total	
	N	%	N	%	N	%
J. Kelamin						
Laki-laki	5	31.3	1	6.3	6	37.5
Perempuan	5	31.3	5	31.3	10	62.5
Total	10	62.5	6	37.5	16	100

Berdasarkan tabel 4.3 diketahui bahwa kejadian tinnitus paling banyak diderita responden dengan jenis kelamin perempuan yaitu 5 (31.3%) responden. Terdapat 5 (31.3%) responden perempuan tidak menderita tinnitus, hanya 1 (6.3%) responden laki-laki yang menderita tinnitus, sedangkan 5 (31.3%) responden laki-laki lainnya tidak menderita tinnitus.

Tabel 4.4. Distribusi Kejadian Tinnitus berdasarkan Usia

K. Tinnitus	Tidak Tinnitus		Tinnitus		Total	
	N	%	N	%	N	%
Usia						
46-55 Tahun	3	18.8	1	6.3	4	25
56-65 Tahun	7	43.8	5	31.3	12	75
Total	10	62.5	6	37.5	16	100

Berdasarkan tabel 4.4 diketahui bahwa kejadian tinnitus paling banyak diderita responden dengan usia 56-65 tahun yaitu 5 (31.3%) responden. Terdapat 7 (43.8%) responden usia 56-65 tahun tidak menderita tinnitus, hanya 1 (6.3%) responden usia 46-55 tahun yang menderita tinnitus, sedangkan 3 (18.8%) responden usia 46-55 tahun tidak menderita tinnitus.

Tabel 4.5. Distribusi Kejadian Tinnitus berdasarkan Komorbid Pasien

K. Tinnitus	Tidak Tinnitus		Tinnitus		Total	
	N	%	N	%	N	%
Komorbid						
HT	1	6.3	0	0	1	6.3
DM	5	31.3	6	37.5	11	68.8
HT+DM	4	25	0	0	4	25
Total	10	62.5	6	37.5	16	100

Berdasarkan tabel 4.5 diketahui bahwa kejadian tinnitus paling banyak diderita responden dengan komorbid diabetes mellitus yaitu 6 (37.5%) responden. Terdapat 5 (31.3%) responden dengan komorbid diabetes mellitus tidak menderita tinnitus, 1 (6.3%) responden dengan komorbid hipertensi tidak menderita tinnitus, 4 (25%) responden dengan komorbid DM+HT tidak menderita tinnitus. Tidak terdapat responden dengan komorbid hipertensi menderita tinnitus dan tidak pula responden dengan komorbid HT+DM menderita tinnitus.

4.1.4. Hubungan kejadian tinnitus dengan COVID-19 yang disertai komorbid DM dan Hipertensi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

Tabel 4.6. Hubungan Kejadian Tinnitus dengan Covid-19 yang disertai komorbid DM dan Hipertensi.

K. Covid-19	Covid-19+DM		Covid-19+HT		Covid-19+DM+HT		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
K. Tinnitus								
Tidak Tinnitus	3	18.8	1	6.3	6	37.5	10	62.5
Tinnitus	6	37.5	0	0	0	0	6	37.5
Total	9	56.3	1	6.3	6	37.5	16	100

P-value= 0.024

Berdasarkan tabel 4.6 dapat dilihat bahwa paling banyak dijumpai responden dengan gangguan tinnitus diderita oleh pasien Covid-19 dengan komorbid diabetes mellitus yaitu 6 (37.5%). Hasil uji statistik chi-square diperoleh nilai *p-value* 0.024 <0.05 yang dapat diartikan bahwa terdapat hubungan antara kejadian tinnitus

dengan Covid-19 yang disertai komorbid di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

4.2. Pembahasan

Tinnitus merupakan suara yang didengar seseorang yang dihasilkan oleh tubuh, bukan dari sumber luar (Chung & Lee, 2016). Tinnitus adalah sensasi telinga berdenging yang bisa berlangsung sesaat atau dalam waktu yang lama (Wang *et al.*, 2020). Pada penelitian ini kejadian tinnitus dikaitkan dengan Covid-19. Telah dilakukan observasi kejadian tinnitus pada pasien Covid-19 dimana diperoleh kejadian tinnitus di RS Islam Sultan Agung Semarang 6 (37.5%) responden menderita tinnitus, sedangkan 10 (62.5%) tidak menderita tinnitus. Berbagai laporan menjelaskan tinitus menjadi salah satu gejala Covid-19. Studi yang dilakukan di Inggris menemukan bahwa dari pasien yang mengalami gejala Covid-19, 14,8% dilaporkan mengalami tinnitus. Studi lain yang diterbitkan oleh Pusat Ilmu Saraf Perilaku Kanada menemukan peningkatan kasus tinnitus yang muncul di antara mereka yang terinfeksi Covid-19 dibandingkan dengan mereka yang tidak (Al-Lahham *et al.*, 2022).

Kejadian tinnitus paling banyak diderita oleh responden dengan jenis kelamin perempuan. Hasil penelitian sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Al-Lahham *et al.*, (2022) menjelaskan bahwa tinnitus lebih banyak terjadi pada wanita (35%) dibandingkan pada pria (25,4%). Peningkatan prevalensi tinnitus dan gangguan tinnitus pada wanita juga ditunjukkan dalam survei pada populasi Korea Selatan. Penulis tersebut

mengaitkan temuan mereka dengan situasi budaya perempuan Korea Selatan yang lebih menegangkan yang menuntut kepatuhan perempuan dan lebih banyak peran perempuan dalam keluarga. Disebutkan tinnitus muncul sebagai akibat interaksi sejumlah subsistem saraf. Jalur pendengaran berperan dalam persepsi tinitus, sedangkan sistem limbik bertanggung jawab atas perkembangan gangguan tinnitus. Oleh karena itu, stres psikologis, kecemasan, dan suasana hati depresi dapat dikaitkan dengan perkembangan dan tingkat keparahan tinnitus. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa stres, kecemasan, suasana hati depresi, dan kurang tidur berhubungan dengan tinitus, dan 36%–62 % pasien tinitus ditemukan mengalami depresi pada penelitian sebelumnya dan kebanyakan terjadi pada perempuan. Ada kemungkinan bahwa penurunan prevalensi tinnitus terjadi pada laki-laki Palestina muncul dari kecenderungan laki-laki untuk tidak menyatakan masalah kesehatannya. Maulinda dalam Park *et al.*, (2021) dalam penelitiannya membuktikan pula bahwa tinnitus lebih banyak terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki (Park *et al.*, 2021).

Kejadian tinnitus lebih banyak terjadi pada responden usia 56-65 tahun yaitu 5 (31.3%) responden. Haider *et al.*, (2021) dalam penelitiannya menyebutkan tinnitus adalah kondisi yang sering tidak disadari yang mempengaruhi banyak orang, dengan orang lanjut usia khususnya lebih berisiko karena gangguan pendengaran normal yang berkaitan dengan usia yang biasanya menyertai penuaan. Lansia dengan tinnitus dapat meningkatkan kualitas hidup mereka dan menghentikan gangguan

pendengaran lebih lanjut dengan memahami kondisinya dengan benar dan menggunakan teknik manajemen yang efektif (Mazurek *et al.*, 2022).

Kejadian tinnitus paling banyak diderita responden dengan komorbid diabetes mellitus yaitu 6 (37.5%) responden. Samocho-Bonet *et al.*, (2021) dalam penelitiannya menyebutkan kadar glukosa darah yang tinggi akibat diabetes yang tidak diobati dapat melemahkan pembuluh darah telinga serta sel saraf di telinga bagian dalam yang dikenal sebagai sel rambut. Sel-sel rambut bergantung pada sirkulasi yang baik, apabila rusak atau mati, pendengaran akan terpengaruh secara permanen. Seseorang dengan diabetes, dua kali lebih mungkin untuk memiliki ringan sampai sedang gangguan pendengaran frekuensi tinggi dari pada mereka yang tidak memiliki penyakit. Diabetes merusak pembuluh darah kecil di telinga bagian dalam dan sistem vestibular, yang merupakan bagian telinga dalam yang membantu keseimbangan (Kumar *et al.*, 2022). Hasan *et al.*, (2021) menyebutkan pula bahwa tinnitus terjadi bersamaan dengan masalah lain pada tingkat telinga atau penyakit sistematis seperti DM dan tekanan darah tinggi. Efek samping neurologis dari DM dapat menyebabkan disfungsi sistem pendengaran. dibandingkan dengan populasi normal, pasien DM memiliki amplitudo emisi otoakustik yang lebih rendah dan gangguan ini berhubungan dengan durasi DM tipe 2 (T2DM). Orang yang menderita DM lebih mungkin menderita tinitus dibandingkan orang sehat pada usia yang sama.

Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan antara kejadian tinnitus dengan Covid-19 yang disertai komorbid. Paling banyak dijumpai responden dengan gangguan tinnitus diderita oleh pasien Covid-19 dengan komorbid diabetes mellitus. Berkurangnya pendengaran pada pasien Covid-19 dicurigai sebagai akibat dari iskemia, factor imun dan inflamasi pada koklea (rumah siput) akibat virus. Keadaan ini akan menyebabkan keluhan tuli mendadak pada satu sisi telinga disertai telinga berdenging (Jafari *et al.*, 2022). Dikatakan bahwa 1 dari 10 pasien dewasa Covid-19 mengalami tinnitus setelah 8 minggu keluar dari rumah sakit. Keluhan tinnitus pada pasien Covid-19 dilaporkan dapat terjadi pada awal gejala Covid-19 atau sebagai gejala sisa dari Covid-19 (gejala yang timbul setelah 12 minggu). Keluhan tinnitus dapat terjadi beberapa hari sampai beberapa minggu. Karakteristik tinnitus yang terjadi bervariasi, dapat terus menerus atau hilang timbul bahkan ada dilaporkan bunyi yang terdengar muncul sesuai dengan denyut nadi (Beukes *et al.*, 2021).

Wanita dan usia dewasa muda dilaporkan lebih sering terjangkit penyakit ini. Faktor kecemasan dan stress lebih dikaitkan sebagai penyebab dari tinnitus pada pasien Covid-19 dikarenakan adanya lockdown sehingga banyaknya berita yang simpang siur tentang Covid-19. Namun, harus dipastikan dahulu bahwa tidak ada kelainan di telinga bagian luar dan telinga bagian tengah seperti adanya serumen (kotoran telinga), infeksi atau pembengkakan pada liang telinga atau gendang telinga yang berlubang (Husna *et al.*, 2021). Penelitian yang dilakukan oleh Xia *et al.*, (2021)

membuktikan bahwa derajat keparahan tinnitus meningkat pada pasien yang diterapi tinitusnya saja tanpa dilakukan konseling untuk kecemasannya. Hal yang dianjurkan untuk mengurangi kecemasan pada pasien Covid-19 dengan tinnitus adalah dengan mendengarkan music lembut atau yang menenangkan setiap 2 (dua) kali 30 menit setiap harinya selama 8 minggu, olahraga ringan seperti tai-chi, kurangi nikotin dan kafein serta kurangi mendengarkan berita buruk di media sosial.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Penelitian tentang hubungan kejadian tinnitus dengan Covid-19 yang disertai komorbid diabetes mellitus dan hipertensi-penelitian observasional terhadap pasien Covid-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang telah dilakukan dapat disimpulkan sebagai berikut:

- 5.1.1.** Responden pada penelitian ini yaitu pasien Covid-19 diketahui paling banyak dengan jenis kelamin perempuan yaitu 10 (62.5%) responden. Dilihat dari usia responden diketahui paling banyak dengan usia 56-65 tahun sebanyak 12 (75%) responden. Responden dengan penyakit komorbid paling banyak diabetes mellitus yaitu 11 (68.8%) responden, adapun 4 (25%) responden dengan penyakit komorbid hipertensi disertai diabetes mellitus dan hanya 1 (6.3%) responden dengan penyakit komorbid hipertensi.
- 5.1.2.** Kejadian tinnitus dilihat dari jenis kelamin paling banyak diderita oleh responden perempuan sebanyak 5 (31.3%) responden. Berdasarkan usia, kejadian tinnitus banyak diderita oleh responden dengan usia 56-65 tahun sebanyak 5 (31.3%) responden. Berdasarkan dari komorbid, kejadian tinnitus banyak diderita oleh pasien Covid-19 dengan komorbid diabetes mellitus sebanyak 6 (37.5%) responden.

- 5.1.3.** Kejadian tinnitus pada pasien Covid-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung diketahui 6 (37.5%) responden menderita tinnitus, sedangkan 10 (62.5%) tidak menderita tinnitus.
- 5.1.4.** Hasil uji statistik chi-square diperoleh nilai p-value $0.024 < 0.05$ yang dapat diartikan bahwa terdapat hubungan antara kejadian tinnitus dengan Covid-19 yang disertai komorbid di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

5.2. Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh disarankan untuk melakukan pengkajian lebih lanjut terkait faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian tinnitus selain faktor yang dikaji dalam penelitian ini, sehingga dapat menjadi acuan tindak lanjut tinnitus yang tepat dan mengurangi prevalensi kejadian tinnitus pada penderita Covid-19. Tambahkan variabel yang lebih banyak terkait kemungkinan-kemungkinan yang dapat menjadi faktor risiko terjadinya tinnitus diantaranya stress akibat lockdown, sosial ekonomi dan lain sebagainya. Gunakan jumlah sampel yang lebih banyak.

DAFTAR PUSTAKA

- 'Diabetes Mellitus and Tinnitus: an Epidemiology Study' (2021) *Maedica - A Journal of Clinical Medicine*, 16(4). doi:10.26574/maedica.2021.16.4.580.
- Abdi, A. *et al.* (2020) 'Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences', *Diabetes Research and Clinical Practice*. doi:10.1016/j.diabres.2020.108347.
- Abramowski A, Ward R, H.A. (2022) *Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery*.
- Al-Lahham, S., Nazzal, Z., Massarweh, A., Saymeh, D., Al-Abed, S., Muhammad, D., Alawni, R., Bouzya, N., Alqub, M., Ghanim, M., & Ellahham, N. (2022). Prevalence and associated risk factors of tinnitus among adult Palestinians: a cross-sectional study. *Scientific Reports*, 12(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24015-w>
- Alkundi, A. and Momoh, R. (2020) 'COVID-19 infection and diabetes mellitus', *Journal of Diabetes, Metabolic Disorders & Control*, 7(4), pp. 119–120. doi:10.15406/jdmcd.2020.07.00212.
- Almufarrij, I. and Munro, K.J. (2021) 'One year on: an updated systematic review of SARS-CoV-2, COVID-19 and audio-vestibular symptoms', *International Journal of Audiology*, pp. 935–945. doi:10.1080/14992027.2021.1896793.
- Asiamah, N., Mensah, H.K. and Oteng-Abayie, E.F. (2017) 'General, target, and accessible population: Demystifying the concepts for effective sampling', *Qualitative Report*, 22(6), pp. 1607–1621. doi:10.46743/2160-3715/2017.2674.
- Backer, J.A., Klinkenberg, D. and Wallinga, J. (2020) 'Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020', *Eurosurveillance*. doi:10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062.
- Belouzard, S. *et al.* (2012) 'Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein.', *Viruses*, pp. 1011–1033. doi:10.3390/v4061011.
- Benghanem, S. *et al.* (2020) 'Brainstem dysfunction in critically ill patients', *Critical Care*. doi:10.1186/s13054-019-2718-9.
- Beukes, E., Ulep, A. J., Eubank, T., & Manchaiah, V. (2021). the Impact of Covid-19 on Protected Areas: a Systematic Review. *Revista*

Kawsaypacha: Sociedad y Medio Ambiente, 2021(8), 81–100.
<https://doi.org/10.18800/kawsaypacha.202102.004>

- Bradley, M. (2020) ‘Corona Virus 2020 : The Essential Guide To The Wuhan Virus (Symptoms, Transmission And Prevention)’, *Journal of Petrology*, 369(1), pp. 1689–1699.
- Casteel, A. and Bridier, N.L. (2021) ‘Describing populations and samples in doctoral student research’, *International Journal of Doctoral Studies*, 16, pp. 339–362. doi:10.28945/4766.
- Chan, H.B.Y. *et al.* (2020) ‘Tinnitus-ringing in the ears’, *Singapore Medical Journal*, 61(9), pp. 448–452. doi:10.11622/smedj.2020128.
- Channappanavar, R. *et al.* (2019) ‘IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes’, *Journal of Clinical Investigation*, 129(9), pp. 3625–3639. doi:10.1172/JCI126363.
- Chen, X., Fu, Y.Y. and Zhang, T.Y. (2019) ‘Role of viral infection in sudden hearing loss’, *Journal of International Medical Research*, pp. 2865–2872. doi:10.1177/0300060519847860.
- Chirakkal, P. *et al.* (2021) ‘COVID-19 and Tinnitus’, *Ear, Nose and Throat Journal*, 100(2_suppl), pp. 160S-162S. doi:10.1177/0145561320974849.
- Chung, J. H., & Lee, S. H. (2016). The Pathophysiologic Mechanism of Tinnitus. *Hanyang Medical Reviews*, 36(2), 81. <https://doi.org/10.7599/hmr.2016.36.2.81>
- Cure, E. and Cure, M.C. (2020) ‘COVID-19 May Predispose to Thrombosis by Affecting Both Vascular Endothelium and Platelets’, *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. doi:10.1177/1076029620933945.
- de Almeida Pititto, B. and Ferreira, S.R.G. (2020) ‘Diabetes and covid-19: More than the sum of two morbidities’, *Revista de Saude Publica*, pp. 1–9. doi:10.11606/S1518-8787.2020054002577.
- De Wit, E. *et al.* (2016) ‘SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses’, *Nature Reviews Microbiology*, pp. 523–534. doi:10.1038/nrmicro.2016.81.
- Delgado-Roche, L. and Mesta, F. (2020) ‘Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection’, *Archives of Medical Research*, pp. 384–387. doi:10.1016/j.arcmed.2020.04.019.
- Fehr, A.R. and Perlman, S. (2015) ‘Coronaviruses: An overview of their replication

and pathogenesis', in *Coronaviruses: Methods and Protocols*, pp. 1–23. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1.

Figueiredo RR, Azevedo AA, P.N. (2016) 'Positive Association between Tinnitus and Arterial Hypertension', *Front Neurol*, 7. doi:10.3389/fneur.2016.00171.

Guan, W. *et al.* (2020) 'Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China', *New England Journal of Medicine*, 382(18), pp. 1708–1720. doi:10.1056/nejmoa2002032.

Haider, H. F., Ribeiro, S. F., Hoare, D. J., Fialho, G., Hall, D. A., Antunes, M., Caria, H., & Paço, J. (2021). Quality of life and psychological distress in portuguese older individuals with tinnitus. *Brain Sciences*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/brainsci11070953>

Hasan, S., Mousavi, G., Sajadinejad, B., Khorsandi, S., Farhadi, A., Sciences, M., & Sciences, M. (2021). Diabetes Mellitus and Tinnitus: an Epidemiology Study. *Maedica - A Journal of Clinical Medicine*, 16(4), 580–584. <https://doi.org/10.26574/maedica.2021.16.4.580>

Hong, H. *et al.* (2020) 'Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children', *Pediatrics and Neonatology*, pp. 131–132. doi:10.1016/j.pedneo.2020.03.001.

Hopkins, C. *et al.* (2020) 'Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic - An observational cohort study', *Journal of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*, 49(1). doi:10.1186/s40463-020-00423-8.

Huang, C. *et al.* (2020) 'Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China', *The Lancet*, 395(10223), pp. 497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

Husna, P. H., Ratnasari, N. Y., & Marni. (2021). Related Factors of Anxiety Level in Covid-19 Patient during Self Quarantine. *Kesehatan Masyarakat KEMAS*, 17(2), 625–634.

Hussain, T. *et al.* (2016) 'Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us?', *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. doi:10.1155/2016/7432797.

Iqbal, A. *et al.* (2021) 'The COVID-19 Sequelae: A Cross-Sectional Evaluation of Post-recovery Symptoms and the Need for Rehabilitation of COVID-19 Survivors', *Cureus* [Preprint]. doi:10.7759/cureus.13080.

Jafari, Z., Kolb, B.E. and Mohajerani, M.H. (2020) 'Auditory Dysfunction in Parkinson's Disease', *Movement Disorders*, pp. 537–550.

doi:10.1002/mds.28000.

- Jafari, Z., Kolb, B.E. and Mohajerani, M.H. (2022) 'Hearing Loss, Tinnitus, and Dizziness in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis', *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 49(2), pp. 184–195. doi:10.1017/cjn.2021.63.
- Jeffers, S.A. *et al.* (2004) 'CD209L (L-SIGN) is a receptor for severe acute respiratory syndrome coronavirus', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(44), pp. 15748–15753. doi:10.1073/pnas.0403812101.
- Kario, K. *et al.* (2020) 'COVID-19 and hypertension—evidence and practical management: Guidance from the HOPE Asia Network', *Journal of Clinical Hypertension*, pp. 1109–1119. doi:10.1111/jch.13917.
- Karyono, D.R. and Wicaksana, A.L. (2020) 'Current prevalence, characteristics, and comorbidities of patients with COVID-19 in Indonesia', *Journal of Community Empowerment for Health*, 3(2), p. 77. doi:10.22146/jcoemph.57325.
- Kenneth McIntosh (2020) 'Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Epidemiology, virology, and prevention', *Uptodate*, 1(February), pp. 1–27.
- Korkmaz, M.Ö. *et al.* (2021) 'Otolaryngological manifestations of hospitalised patients with confirmed COVID-19 infection', *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 278(5), pp. 1675–1685. doi:10.1007/s00405-020-06396-8.
- Krauss, P. *et al.* (2019) 'Models of tinnitus development: From cochlea to cortex', *HNO*, pp. 172–177. doi:10.1007/s00106-019-0612-z.
- Kulkarni, S., Jenner, B.L. and Wilkinson, I. (2020) 'COVID-19 and hypertension', *JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. doi:10.1177/1470320320927851.
- Kumar, P., Singh, N. K., Apeksha, K., Ghosh, V., Kumar, R. R., & Muthaiah, B. K. (2022). Auditory and Vestibular Functioning in Individuals with Type-2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *International Archives of Otorhinolaryngology*, 26(2), E281–E288. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1726041>
- Lasheen, R.M. and Tomoum, M.O. (2023) 'Association between tinnitus and anxiety in the convalescent COVID-19 patients: A single-center observational study', *Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences*, 24(24), pp. 1–7. doi:10.21608/ejentas.2022.140705.1527.
- Lauer, A.M. *et al.* (2019) 'Effects of Non-traumatic Noise and Conductive Hearing

- Loss on Auditory System Function', *Neuroscience*, pp. 182–191. doi:10.1016/j.neuroscience.2019.01.020.
- Li, X. *et al.* (2020) 'Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19', *Journal of Pharmaceutical Analysis*, pp. 102–108. doi:10.1016/j.jpha.2020.03.001.
- Li, Y. *et al.* (2017) 'Coronavirus Infections in the Central Nervous System and Respiratory Tract Show Distinct Features in Hospitalized Children', *Intervirology*, 59(3), pp. 163–169. doi:10.1159/000453066.
- Lu, Q. and Shi, Y. (2020) 'Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know', *Journal of Medical Virology*, pp. 564–567. doi:10.1002/jmv.25740.
- Lu, R. *et al.* (2020) 'Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding', *The Lancet*, 395(10224), pp. 565–574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- Mao, L. *et al.* (2020) 'Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China', *JAMA Neurology*, 77(6), pp. 683–690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- Mazurek, B., Hesse, G., Sattel, H., Kratzsch, V., Lahmann, C., & Dobel, C. (2022). S3 Guideline: Chronic Tinnitus: German Society for Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery e. V. (DGHNO-KHC). Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, D.R.D. (2013) 'Tinnitus: causes and clinical management', *Lancet Neurol*, 12(9), pp. 920–930. doi:10.1016/S1474-4422(13)70160-1. *Hno*, 70(11), 795–827. <https://doi.org/10.1007/s00106-022-01207-4>
- National Institute for Health and Care Excellence (2020) 'COVID-19 rapid guideline : critical care', *NICE guideline*, COVID 19.(March), p. 11.
- Ni, W. *et al.* (2020) 'Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19', *Critical Care*. doi:10.1186/s13054-020-03120-0.
- Olaleye, O. and Adedeji, O. (2015) 'Guidelines, Methods and Study Types', (June), pp. 1–18.
- Ong, S.W.X. *et al.* (2020) 'Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a Symptomatic Patient', *JAMA - Journal of the American Medical Association*, pp. 1610–1612. doi:10.1001/jama.2020.3227.
- Parasher, A. (2021) 'COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment', *Postgraduate Medical Journal*, pp.

312–320. doi:10.1136/postgradmedj-2020-138577.

- Park, M., Kang, S. H., Nari, F., Park, E. C., & Jang, S. I. (2021). Association between tinnitus and depressive symptoms in the South Korean population. *PLoS ONE*, *16*(12 December), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261257>
- et al.* (2020) ‘Can lung US Help critical care clinicians in the early diagnosis of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia?’, *Radiology*. doi:10.1148/radiol.2020200847.
- Puopolo, K. *et al.* (2020) ‘Management of Infants Born to Mothers with COVID-19 Date of Document: April 2, 2020’, *American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, Section on Neonatal Perinatal Medicine, and Committee on Infectious Disease*, pp. 1–13.
- Rhee, J. *et al.* (2020) ‘Prevalence, associated factors, and comorbidities of tinnitus in adolescents’, *PLoS ONE*, *15*(7 July). doi:10.1371/journal.pone.0236723.
- Roy P, Chandra M, Mishra A, *et al* (2019) ‘Otological and Visual Implications of Diabetes Mellitus in North Indian Population’, *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, *71*(S2), pp. 1639–1651. doi:10.1007/s12070-019-01705-y.
- Samelli, A.G. *et al.* (2021) ‘Hearing loss, tinnitus, and hypertension: Analysis of the baseline data from the Brazilian longitudinal study of adult health (elsa-brasil)’, *Clinics*, *76*. doi:10.6061/CLINICS/2021/E2370.
- Samocha-Bonet, D., Wu, B., & Ryugo, D. K. (2021). Diabetes mellitus and hearing loss: A review. *Ageing Research Reviews*, *71*, 101423. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101423>
- Sanyaolu, A. *et al.* (2020) ‘Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19’, *SN Comprehensive Clinical Medicine*, *2*(8), pp. 1069–1076. doi:10.1007/s42399-020-00363-4.
- Saraf, A. *et al.* (2022) ‘COVID-19 and tinnitus—a tertiary care Centre experience’, *Egyptian Journal of Otolaryngology*, *38*(1). doi:10.1186/s43163-022-00255-5.
- Sasso FC, Salvatore T, Tranchino G, *et al* (1999) ‘Cochlear dysfunction in type 2 diabetes: A complication independent of neuropathy and acute hyperglycemia’, *Metabolism*, *48*(11), pp. 1346–1350. doi:10.1016/S0026-0495(99)90141-5.
- Schieber, M. and Chandel, N.S. (2014) ‘ROS function in redox signaling and oxidative stress’, *Current Biology*. doi:10.1016/j.cub.2014.03.034.

- Schiffrin, E.L. *et al.* (2020) 'Hypertension and COVID-19', *American Journal of Hypertension*, pp. 373–374. doi:10.1093/ajh/hpaa057.
- Schmidt, C.J. *et al.* (2018) 'Cognitive Behavioral Therapy for Veterans With Tinnitus.', *Federal practitioner: for the health care professionals of the VA, DoD, and PHS*, 35(8), pp. 36–46.
- Sedley, W. (2019) 'Tinnitus: Does Gain Explain?', *Neuroscience*, pp. 213–228. doi:10.1016/j.neuroscience.2019.01.027.
- Shen, K. *et al.* (2020) 'Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement', *World Journal of Pediatrics*, pp. 223–231. doi:10.1007/s12519-020-00343-7.
- Shukla, S. (2020) 'Concept of Population and Sample', *How to Write a Research Paper*, (June), pp. 1–6.
- Singh, A.K. *et al.* (2020) 'Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations', *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(4), pp. 303–310. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.004.
- Susilo, A., Rumende, C Martin, *et al.* (2020) 'Coronavirus Disease 2019 : Tinjauan Literatur Terkini Coronavirus Disease 2019 : Review of Current Literatures', 7(1), pp. 45–67.
- Susilo, A., Rumende, Cleopas Martin, *et al.* (2020) 'Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini', *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(1), p. 45. doi:10.7454/jpdi.v7i1.415.
- Taneja, N. (2017) 'Tinnitus , Hearing Impairment and Diabetes : A Mini-Review', *OTOLARYNGOLOGY*, pp. 6–9. doi:10.17140/OTLOJ-SE-5-102.
- Tunkel DE, Bauer CA, Sun GH, *et al* (2014) 'Clinical Practice Guideline: Tinnitus', *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 151(S2). doi:10.1177/0194599814545325.
- Vahdatinia, R. *et al.* (2017) 'Tinnitus: Diagnosis and treatment options', *Heighpubs Otolaryngology and Rhinology*, 1(2), pp. 053–059. doi:10.29328/journal.hor.1001010.
- Wang, D. *et al.* (2020) 'Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China', *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(11), pp. 1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
- Wang, J., Zhou, M. and Liu, F. (2020) 'Reasons for healthcare workers becoming infected with novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China',

Journal of Hospital Infection, pp. 100–101.
doi:10.1016/j.jhin.2020.03.002.

- Wang, T. C., Chang, T. Y., Tyler, R., Lin, Y. J., Liang, W. M., Shau, Y. W., Lin, W. Y., Chen, Y. W., Lin, C. Der, & Tsai, M. H. (2020). Noise induced hearing loss and tinnitus—new research developments and remaining gaps in disease assessment, treatment, and prevention. *Brain Sciences*, *10*(10), 1–11. <https://doi.org/10.3390/brainsci10100732>
- World Health Organization (2020) ‘Laboratory testing of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases: interim guidance, 17 January 2020’, *WHO - Interim guidance*, 2020(January), p. 6.
- World Health Organization (2023) ‘Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - Situation Report – 98’, in. doi:10.1111/jmwh.13196.
- Wu, V. *et al.* (2018) ‘Approach to tinnitus management’, *Canadian Family Physician*, pp. 491–495.
- Wu, Z. and McGoogan, J.M. (2020) ‘Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China’, *JAMA*, *323*(13), p. 1239. doi:10.1001/jama.2020.2648.
- Xia, L., He, G., Feng, Y., Yu, X., Zhao, X., Yin, S., Chen, Z., Wang, J., Fan, J., & Dong, C. (2021). COVID-19 associated anxiety enhances tinnitus. *PLoS ONE*, *16*(2 February), 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246328>
- Xia, W. *et al.* (2020) ‘Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults’, *Pediatric Pulmonology*, *55*(5), pp. 1169–1174. doi:10.1002/ppul.24718.
- Xu, Z. *et al.* (2020) ‘Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome’, *The Lancet Respiratory Medicine*, *8*(4), pp.420–422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Yan, G. *et al.* (2020) ‘Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore’, *The Lancet Infectious Diseases*, p. 536. doi:10.1016/S1473-3099(20)30158-4.
- Yelvi, L., Dwi, P.A. and Siska, M. (2021) ‘Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Pilihan Terapi’, *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, *17*(1), pp. 44–57.
- Yong, S.J. (2021) ‘Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis’, *ACS Chemical Neuroscience*, pp. 573–580. doi:10.1021/acscchemneuro.0c00793.

Zhu, N. *et al.* (2020) 'A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019', *New England Journal of Medicine*, 382(8), pp. 727–733. doi:10.1056/nejmoa2001017.

Zimmermann, P. and Curtis, N. (2020) 'Coronavirus infections in children including COVID-19: An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children', *Pediatric Infectious Disease Journal*, pp. 355–368. doi:10.1097/INF.0000000000002660.

