

**KORELASI ANTARA SKOR SKRINING GEJALA
KLINIS DENGAN *OUTCOME* PASIEN COVID-19
Studi Observasional pada Pasien Rawat Inap
Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang**

SKRIPSI

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Widad 'Athoillah

30101900203

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG
2024**

SKRIPSI

**KORELASI ANTARA SKOR SKRINING GEJALA KLINIS DENGAN
OUTCOME PASIEN COVID-19**

**Studi Observasional pada Pasien Rawat Inap Rumah Sakit Islam Sultan
Agung Semarang**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Widad 'Athoillah

30101900203

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

pada tanggal 15 November 2024

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I,



dr. Masfiah, M.Si.Med., SpMK(K)

Anggota Tim Penguji



dr. Rahayu, SpMK., M.Biomed

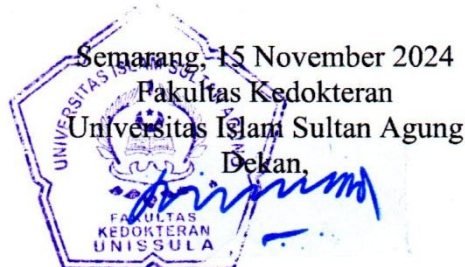
Pembimbing II,



**Prof. Dr. Siti Thomas Zulaikhah,
SKM., M.Kes**



Dr. Rita Kartika Sari, SKM., M.Kes



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, SpKF., S.H

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Widad 'Athoillah

NIM : 30101900203

Dengan ini saya nyatakan bahwa Karya Tulis Ilmiah yang berjudul:

**“KORELASI SKOR SKRINING GEJALA KLINIS DENGAN *OUTCOME*
PASIEN COVID-19 (Studi Observasional pada Pasien Rawat Inap 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 lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan aturan yang berlaku.

Semarang, 10 November 2024
Yang menyatakan,



Widad 'Athoillah

PRAKATA

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji bagi Allah Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala rahmatnya sehingga penulis dapat menyelesaikan Skripsi berjudul **“KORELASI ANTARA SKOR SKRINING GEJALA KLINIS DENGAN *OUTCOME* PASIEN COVID-19 (Studi Observasional pada Pasien Rawat Inap Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang)”** dengan pertolongan-Nya. Karya tulis ini disusun sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Sultan Agung Semarang.

Penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan dan dorongan semua pihak. Pada kesempatan kali ini, penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., SH., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang yang telah memberikan izin terlaksananya penelitian.
2. dr. Masfiah, M.Si,Med., Sp.MK(K) dan Prof. Dr. Siti Thomas Zulaikhah, SKM., M.Kes selaku dosen pembimbing I dan II atas segala waktu, tenaga, bimbingan, arahan, masukan, dan dorongan sehingga terselesaikannya skripsi ini.
3. dr. Rahayu Sp.MK dan Dr. Rita Kartika Sari, S.KM.,M.Kes selaku dosen penguji I dan II atas masukan dan arahan untuk skripsi ini.

4. Dr. dr. Imam Djamaluddin, M.Kes.Epid selaku pembimbing II lama atas segala bimbingan dan motivasi yang sangat berarti bagi penulis.
5. Bagian Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung dan jajarannya atas izin tempat diambilnya data penelitian.
6. Ayah dan ibu atas segala dukungan materi dan emosional, serta kakak yang telah memberi dorongan bagi penulis dalam penyusunan skripsi.
7. Teman-teman penelitian (Fadhil Zaen dan Faisal Ananda), para sahabat (Adam Hibatullah, Putri Dian, Pandu Rian, dan Dyah Saffana), teman-teman asisten mikrobiologi 2019, teman-teman Kedokteran Umum 2019, para jajaran unit skripsi, serta semua pihak yang berperan dalam penyusunan skripsi sehingga dapat terselesaikan dengan baik. Semoga Tuhan membalas segala jasa dan perbuatan baik dan dapat dituai di masa depan.

Penulis sadar akan banyaknya kekurangan dalam karya tulis ini sehingga mengharapkan kritik dan saran membangun. Semoga tulisan ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan di dunia kedokteran.

Semarang, 10 November 2024
Penulis,

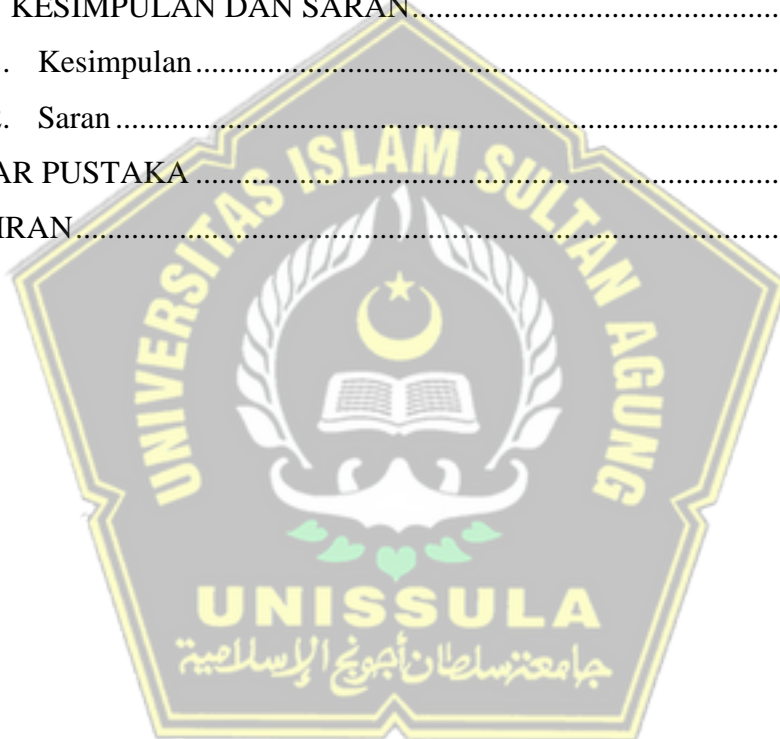
Widad 'Athoillah

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	1
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
INTISARI.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. COVID-19	6
2.1.1. Definisi	6
2.1.2. Epidemiologi.....	6
2.1.3. Patofisiologi.....	7
2.1.4. Etiologi	8
2.1.5. Patogenesis	9
2.1.6. Penegakan Diagnosis	10
2.1.7. Tata Laksana.....	12
2.1.8. Prognosis.....	14

2.1.9. Komplikasi.....	14
2.2. <i>Outcome</i>	15
2.2.1. Definisi <i>Outcome</i>	15
2.2.2. <i>Outcome</i> Pasien COVID-19.....	15
2.3. Faktor-Faktor yang Bisa Memengaruhi <i>Outcome</i> COVID-19.....	18
2.4. Skor Skrining Gejala Klinis COVID-19.....	19
2.4.1. Definisi Gejala Klinis.....	19
2.4.2. Gejala Klinis Pasien COVID-19.....	19
2.4.3. Skrining Gejala Klinis.....	21
2.5. Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.....	22
2.6. Hubungan Skor Skrining Gejala Klinis dengan <i>Outcome</i> Pasien COVID-19.....	24
2.7. Kerangka Teori.....	26
2.8. Kerangka Konsep.....	26
2.9. Hipotesis.....	26
BAB III METODE PENELITIAN.....	27
3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	27
3.2. Variabel dan Definisi Operasional.....	27
3.2.1. Variabel Penelitian.....	27
3.2.2. Definisi Operasional.....	27
3.3. Populasi dan Sampel.....	28
3.3.1. Populasi Penelitian.....	28
3.3.2. Sampel Penelitian.....	28
3.3.3. Besar Sampel.....	29
3.3.4. Aturan Pengambilan Sampel.....	29
3.4. Instrumen Penelitian.....	29
3.5. Cara Penelitian.....	30
3.6. Tempat dan Waktu Penelitian.....	30
3.6.1. Tempat Penelitian.....	30
3.6.2. Waktu Penelitian.....	30
3.7. Alur Penelitian.....	31

3.8. Analisis Hasil.....	32
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	33
4.1. Hasil Penelitian.....	33
4.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian	34
4.1.2. Gambaran Skor Skrining Gejala Klinis Pasien COVID-19.....	36
4.1.3. Korelasi Antara Skor Skrining Gejala Klinis dengan <i>Outcome</i> Pasien COVID-19	37
4.2. Pembahasan	38
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	43
5.1. Kesimpulan.....	43
5.2. Saran.....	43
DAFTAR PUSTAKA.....	44
LAMPIRAN.....	49



DAFTAR SINGKATAN



ACE2	: <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
ALT	: <i>Alanine Transaminase</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
APS	: <i>Atas Permintaan Sendiri</i>
aPTT	: <i>Partial Thromboplastin Time</i>
ARDS	: <i>Accute Respiratory Distress Syndrome</i>
AST	: <i>Aspartate Transferase</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
CXR	: <i>Chest X-ray</i>
DKA	: <i>Diabetic Ketoacidosis</i>
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
DPJP	: <i>Dokter Penanggung Jawab Pelayanan</i>
DPP4	: <i>Dipeptidyl Peptidase</i>
DVT	: <i>Deep Vein Thrombosis</i>
E	: <i>Envelope Protein</i>
ECMO	: <i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i>
ESR	: <i>Erythrocyte Sedimentation Rate</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>
HFNC	: <i>Highflow Nasal Cannula</i>
ICD-10	: <i>International Classification of Diseases, Tenth Revision</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IMV	: <i>Invasive Mechanical Ventilation</i>
KEMENKES	: <i>Kementerian Kesehatan</i>
LDH	: <i>Lactate Dehydrogenase</i>
M	: <i>Membrane Protein</i>
MERS-CoV	: <i>Middle East Respiratory Syndrome Related Coronavirus</i>
N	: <i>Nucleocapsid Protein</i>

NIH	: <i>National Institutes of Health</i>
NIPPV	: <i>Noninvasive Positive Pressure Ventilation</i>
PT	: <i>Prothrombin Time</i>
RAAS	: <i>Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i>
RISA	: <i>Rumah Sakit Islam Sultan Agung</i>
RT-PCR	: <i>Real Time-Polymerase Chain Reaction</i>
S	: <i>Surface Glycoprotein</i>
SARI	: <i>Severe Acute Respiratory Infection</i>
SARS-CoV	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
SARS-CoV-2	: <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SpO2	: <i>Saturasi Oksigen</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. <i>Morfologi SARS CoV-2</i>	9
Gambar 2.2. <i>Patogenesis COVID-19</i>	10
Gambar 2.3. Kerangka Teori	26
Gambar 2.4. Kerangka Konsep	26
Gambar 3.1. Alur Penelitian.....	31



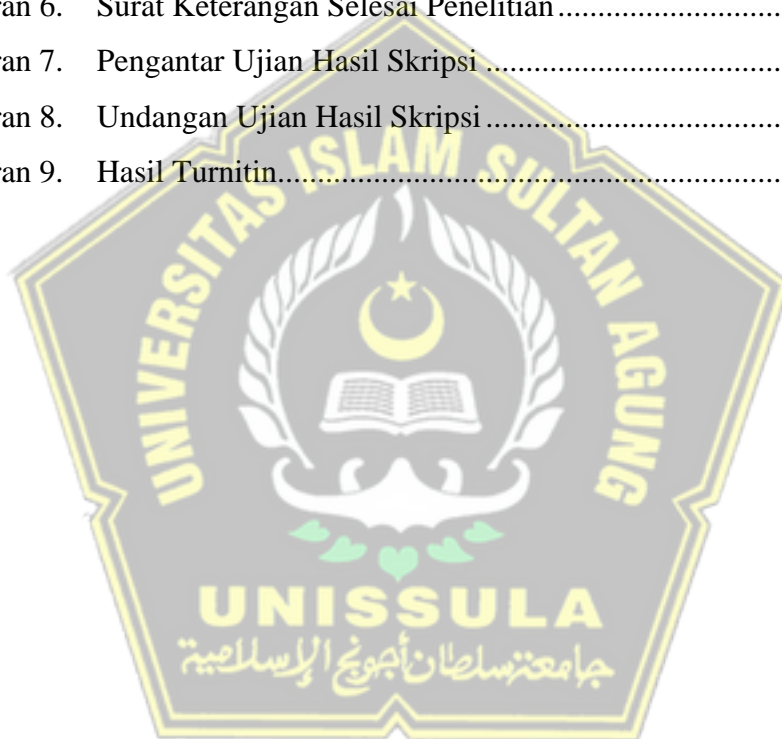
DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Skoring Skrining Gejala Klinis COVID-19 di RISA	23
Tabel 3.1. Keeratan Hubungan.....	32
Tabel 4.1. Karakteristik Pasien COVID-19 di RISA	34
Tabel 4.2. Skor Skrining Gejala Pasien COVID-19 di RISA	36
Tabel 4.3. Korelasi Skor Skrining dengan Outcome Pasien COVID-19 di RISA.....	37



DAFTAR LAMPIRAN

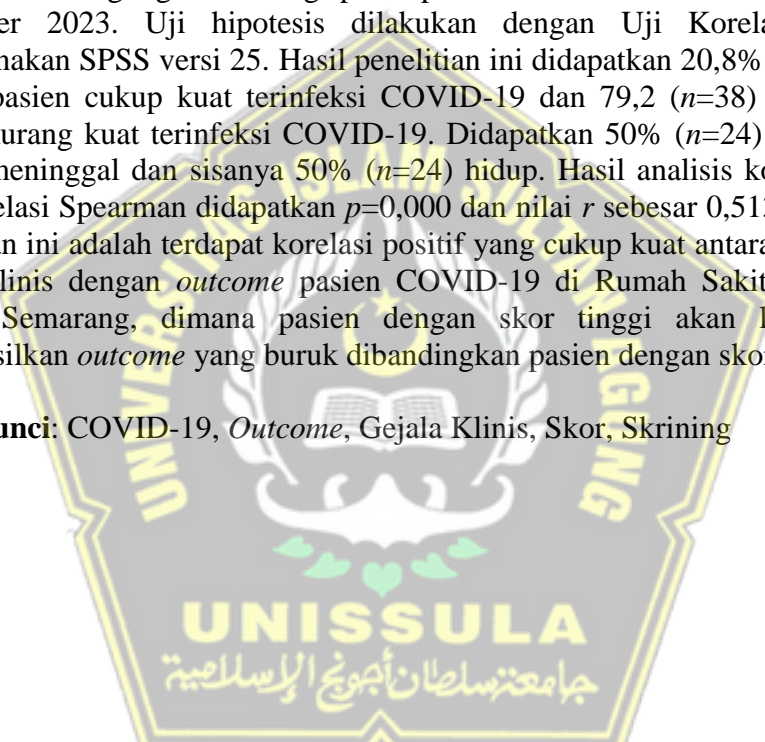
Lampiran 1.	Hasil Analisis Karakteristik Subjek Penelitian.....	49
Lampiran 2.	Hasil Analisis Gambaran Skor Skrining Gejala Klinis	71
Lampiran 3.	Hasil Analisis Korelasi Skor Skrining Gejala Klinis dengan <i>Outcome</i> Pasien COVID-19	73
Lampiran 4.	<i>Ethical Clearance</i>	74
Lampiran 5.	Surat Izin Penelitian	75
Lampiran 6.	Surat Keterangan Selesai Penelitian.....	77
Lampiran 7.	Pengantar Ujian Hasil Skripsi	78
Lampiran 8.	Undangan Ujian Hasil Skripsi.....	79
Lampiran 9.	Hasil Turnitin.....	80



INTISARI

Skrining gejala klinis merupakan skrining yang banyak dilakukan pada saat admisi ke fasilitas kesehatan untuk pasien COVID-19. Tingkat kematian yang tinggi pada COVID-19 menyebabkan perlunya pengetahuan terkait prediktor *outcome* pasien COVID-19. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui korelasi antara skor skrining gejala klinis dengan *outcome* pasien COVID-19. Penelitian yang dilakukan adalah penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross sectional*. Subjek terdiri atas 48 pasien terdiagnosis COVID-19 yang bergejala klinis yang termuat di rekam medis. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada periode Oktober 2023 sampai dengan Desember 2023. Uji hipotesis dilakukan dengan Uji Korelasi Spearman menggunakan SPSS versi 25. Hasil penelitian ini didapatkan 20,8% ($n=10$) pasien adalah pasien cukup kuat terinfeksi COVID-19 dan 79,2 ($n=38$) pasien adalah pasien kurang kuat terinfeksi COVID-19. Didapatkan 50% ($n=24$) pasien adalah pasien meninggal dan sisanya 50% ($n=24$) hidup. Hasil analisis korelasi dengan Uji Korelasi Spearman didapatkan $p=0,000$ dan nilai r sebesar 0,513. Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat korelasi positif yang cukup kuat antara skor skrining gejala klinis dengan *outcome* pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang, dimana pasien dengan skor tinggi akan lebih berisiko menghasilkan *outcome* yang buruk dibandingkan pasien dengan skor rendah.

Kata Kunci: COVID-19, *Outcome*, Gejala Klinis, Skor, Skrining



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Coronavirus disease (COVID-19) ialah suatu penyakit infeksi virus yang diakibatkan oleh adanya suatu transmisi oleh patogen virus bernama *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) dengan kode *International Classification of Diseases, Tenth Revision* (ICD-10): B34.2 dan telah dikategorikan sebagai suatu pandemi oleh *World Health Organization* (WHO) karena telah menimbulkan kasus infeksi pada jutaan orang di ratusan negara (Yuki, Fujiogi dan Koutsogiannaki, 2020). Kemunculan virus ini diawali dengan merebaknya sejumlah kasus pneumonia tanpa etiologi jelas (*pneumonia of unknown etiology*) yang kemudian teridentifikasi agen kausatifnya yang diberi nama *Novel Coronavirus 2019* (2019-N-CoV) lalu kemudian diubah menjadi bernama SARS-CoV-2 (Lotfi, Hamblin dan Rezaei, 2020).

Skrining awal penyakit ini di Indonesia dilakukan dengan skringing skoring gejala klinis dari pengelompokkan gejala klinis oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yang diadaptasi dari WHO dimana skringing itu didasarkan pada gejala klinis yang dirasakan oleh pasien yang kemudian di-*assess* oleh tenaga kesehatan pada saat admisi ke fasilitas layanan kesehatan (KEMENKES, 2020). Gejala klinis sendiri merupakan bukti objektif dari penyakit pasien yang bisa diketahui dari observasi klinis (GEMET, 2021). Gejala klinis COVID-19 terbagi atas asimtomatik, gejala

ringan, gejala sedang, gejala berat, dan pasien kritis (*National Institutes of Health*, 2021). Tingkat kematian yang tinggi pada COVID-19 menyebabkan perlunya pengetahuan terkait prediktor *outcome* pasien COVID-19, dimana *outcome* diartikan sebagai perubahan pada tingkat kesehatan, fungsi, dan kualitas kehidupan yang timbul dari suatu penanganan medis (GOSH NHS, 2020). *Outcome* pada pasien COVID-19 terbagi atas pasien selesai isolasi, pasien alih rawat non isolasi, pasien sembuh, pasien dipulangkan, pasien pindah ke rumah sakit rujukan dan juga pasien meninggal (KEMENKES, 2020). Permasalahan yang muncul adalah belum adanya penelitian yang menghubungkan skor skrining gejala klinis berdasarkan skrining yang diadaptasi dari pengelompokan gejala oleh KEMENKES dengan *outcome* pasien.

Virus SARS-CoV-2 merujuk kepada patogen yang menginfeksi traktus respiratorius bawah dan menghasilkan spektrum gejala beragam, mulai dari flu biasa hingga infeksi parah yang mempunyai risiko kematian mencapai 50% (Alimohamadi *et al.*, 2020). Perbedaan mendasar dari COVID-19 dengan flu musiman ialah tingkat keparahan pada COVID-19 yang jauh lebih tinggi bahkan pada dewasa muda tanpa komorbid sekalipun (Cevik, Bamford dan Ho, 2020). WHO mengeluarkan data bahwa sampai awal November 2024 penyakit ini telah total menginfeksi lebih dari 776 juta orang di seluruh dunia dan mengakibatkan lebih dari 7 juta mortalitas. Data yang sama mengungkap pula sekitar 6,8 juta kasus dan lebih dari 162 ribu kematian di Indonesia (*World Health Organization*, 2024). Transmisi

penyakit yang cepat dan mematikan mengakibatkan pengetahuan terkait risiko dan faktor prognosinya menjadi sangat penting (Tamara dan Tahapary, 2020).

Beberapa penelitian telah mengaitkan gejala klinis COVID-19 dengan *outcome* pasien, misalnya penelitian dari (Shi *et al.*, 2020) yang mengungkap bahwa gejala *dyspnea* meningkatkan risiko mortalitas pasien COVID-19. Penelitian dari (Foster *et al.*, 2020) menyebutkan bahwa gejala anosmia berhubungan dengan keparahan gejala yang ringan, tingkat rawat inap yang rendah, dan prognosis yang baik. Penelitian dari (Ding *et al.*, 2021) berdasarkan penelitian yang dilakukannya menjelaskan bahwa gejala demam di periode awal penyakit berkorelasi positif terhadap lamanya masa penyembuhan pada pasien COVID-19 sedang ataupun parah. Data riset dari (Tariq *et al.*, 2020) menyatakan tingkat mortalitas pada pasien dengan gejala di sistem gastrointestinal adalah sama dengan tingkat mortalitas COVID-19 yang artinya tidak mempunyai pengaruh tertentu. Gagal ginjal akut sebagai salah satu manifestasi ekstrapulmoner yang seringkali ditemui berhubungan dengan tingkat mortalitas yang lebih tinggi (Martinez-Rojas, Vega-Vega dan Bobadilla, 2020).

Skrining gejala klinis merupakan skrining yang banyak dilakukan di fasilitas kesehatan untuk pasien COVID-19 (KEMENKES, 2020). Skrining yang dipakai di penelitian ini merupakan *item* skrining yang bersumber dari pengelompokan gejala oleh KEMENKES yang telah dimodifikasi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung sebagai skrining awal pada pasien COVID-19.

Berjalannya pandemi COVID-19 hingga saat ini yang menyebabkan banyak kasus kematian menjadikan penulis tertarik untuk meneliti “KORELASI ANTARA SKOR SKRINING GEJALA KLINIS DENGAN *OUTCOME* PASIEN COVID-19”. Selanjutnya akan diketahui apakah skor skrining gejala klinis dari kriteria skrining adaptasi KEMENKES berkorelasi dengan *outcome* pasien yaitu sembuh atau meninggal. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung karena merupakan rumah sakit rujukan COVID-19.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat korelasi antara skor skrining gejala klinis dengan *outcome* pasien COVID-19?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui adanya korelasi antara skor skrining gejala klinis dengan *outcome* pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui gejala klinis pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang
2. Mengetahui *outcome* pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

3. Mengetahui keeratan hubungan antara skor skrining gejala klinis dengan *outcome* pasien COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Penelitian ini dapat bermanfaat sebagai acuan bagi ilmu pengetahuan kedokteran di masa yang akan datang terkait infeksi COVID-19.

1.4.2. Manfaat Praktis

Penelitian ini dapat dijadikan masukan kebijakan tentang pengendalian COVID-19 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. COVID-19

2.1.1. Definisi

COVID-19 yaitu sebuah penyakit akibat virus SARS-CoV-2 yang merupakan suatu penyakit yang ditemukan di akhir 2019 dan bermula dari sekelompok orang yang memiliki gejala pernapasan. Transmisi virus ini cepat dan mudah bermanifestasi klinis serta penyebarannya masif hingga berbagai belahan dunia (*CDC Centers for Disease Control and Prevention, 2021*).

2.1.2. Epidemiologi

Kasus COVID-19 bermula sebagai kasus pneumonia dengan etiologi penyakit tidak jelas yang merebak di Wuhan, Provinsi Hubei, Tiongkok yang dengan cepat menyebar ke provinsi-provinsi lain di Tiongkok. Beberapa laporan menyebutkan bahwa pasien adalah orang-orang yang sebelumnya memiliki kontak dengan pasar Huanan, sebuah pasar makanan laut yang menjual berbagai jenis hewan eksotis, termasuk unggas, kelelawar, dan marmut. Penambahan kasus yang meningkat secara cepat menyebabkan WHO mendeklarasikannya sebagai wabah.

Virus dengan masa inkubasi 0-14 hari tersebut secara epidemiologi banyak menyerang orang-orang dengan umur median

41-57 tahun dan pasien cenderung lebih banyak didominasi pria. Kemunculan kasus pada orang-orang yang tidak memiliki kontak dengan pasar Huanan mengindikasikan adanya transmisi antar manusia (Ge *et al.*, 2020). Data hingga November 2024, terdapat 230 teritori yang telah terinfeksi COVID-19. Negara dengan total kumulatif kasus tertinggi ialah Amerika Serikat, disusul Tiongkok dan India. Indonesia berada di peringkat ke-20 di dunia, yaitu peringkat kedua tertinggi di Asia Tenggara setelah Vietnam (*World Health Organization*, 2024).

2.1.3. Patofisiologi

Dua klasifikasi rute transmisi SARS-CoV-2 yaitu langsung dan tak langsung. Transmisi langsung virus ini bisa ditularkan melalui droplet dan juga kontak antar individu. Droplet akan berpindah dari satu individu ke lainnya ketika seseorang batuk, bersin, dan berbicara. Droplet tidak akan mampu untuk menginfeksi dalam jarak lebih dari 6 kaki (hampir 2 meter) tetapi partikel patogen SARS-CoV-2 yang terkandung dalam droplet akan tetap intak dan bertahan di udara sampai 3 jam. Transmisi tak langsung virus ini misalnya karena objek yang terkontaminasi atau bisa pula transmisi dari udara (*airborne*). Transmisi bisa terjadi apabila seseorang menyentuh permukaan yang terkontaminasi SARS-COV-2 kemudian menyentuh tangannya tadi ke membran mukosa

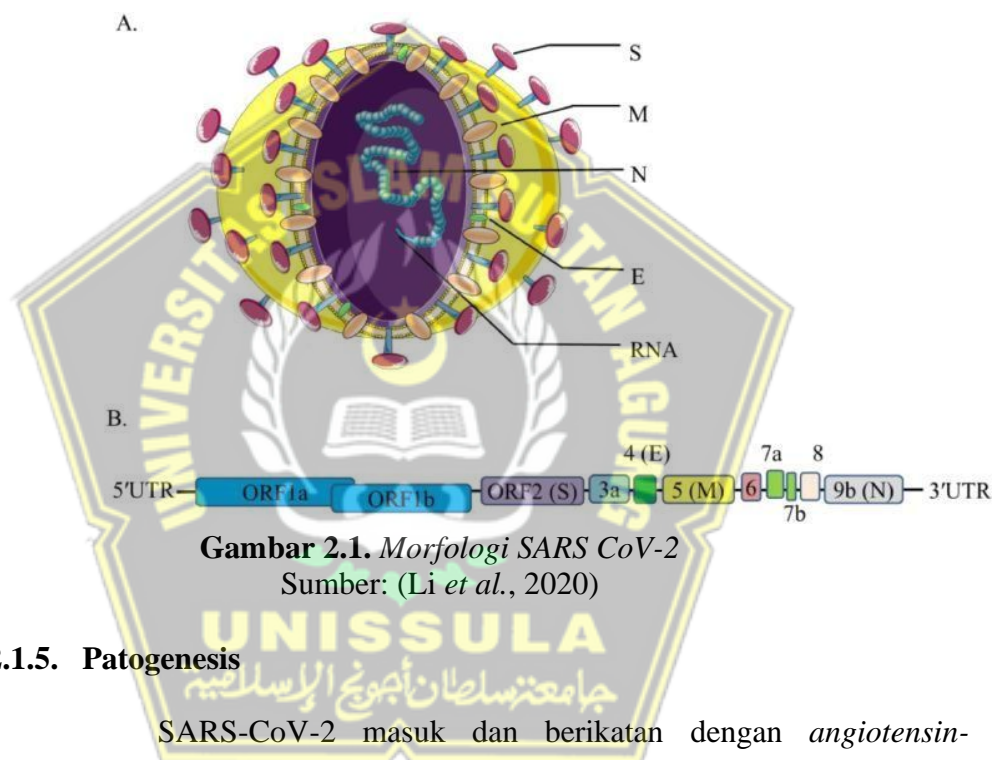
misalnya pada mata, hidung, atau mulut (Lotfi, Hamblin dan Rezaei, 2020).

Virus ini akan menginisiasi adanya badai sitokin dimana akan ada banyak sitokin pro-inflamasi yang diproduksi yang bermanifestasi pada terjadinya *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan kegagalan beberapa organ. Masuknya virus ini pun akan menyebabkan turunnya sel T total, CD4+, dan CD8+, yang menunjukkan adanya penurunan sistem imun tubuh (Li *et al.*, 2020).

2.1.4. Etiologi

COVID-19 disebabkan oleh SARS-CoV-2, yang termasuk ke dalam famili *Coronaviridae*. Famili *Coronaviridae* ini mempunyai ciri adanya *envelope* dan merupakan virus RNA untai tunggal *sense* positif yang punya empat subfamili, yakni α , β , γ , and δ -CoV. Kebanyakan infeksi CoV pada manusia disebabkan karena subfamili α dan β . SARS-CoV-2 sebagai penyebab penyakit COVID-19 dianggap sebagai anggota dari β -CoV. Virus mematikan ini memiliki kesamaan identitas sekuens sebanyak 79,5% dengan SARS-CoV, dan sebanyak 50% dengan MERS-CoV yang ketiganya itu sama-sama masuk ke subfamili β -CoV (Jin *et al.*, 2020). Empat protein struktural yang penting dalam proses perakitan dan infeksi SARS-CoV-2 antaranya adalah *spike* (S) *surface glycoprotein*, *membrane* (M) *protein*, *envelope* (E) *protein*, dan *nucleocapsid* (N) *protein* (Li *et al.*, 2020). Virus yang muncul baru-baru ini tersebut

diperkirakan disebarkan dari kelelawar kemudian ditransmisikan ke manusia dari hasil mutasi pada protein S dan protein nukleokapsid N (Pourbagheri-Sigaroodi *et al.*, 2020). Virus ini merupakan mikroorganisme yang memiliki tampilan seperti mahkota ketika diamati di bawah mikroskop elektron (Casella M, Rajnik M dan Cuomo A, 2021).

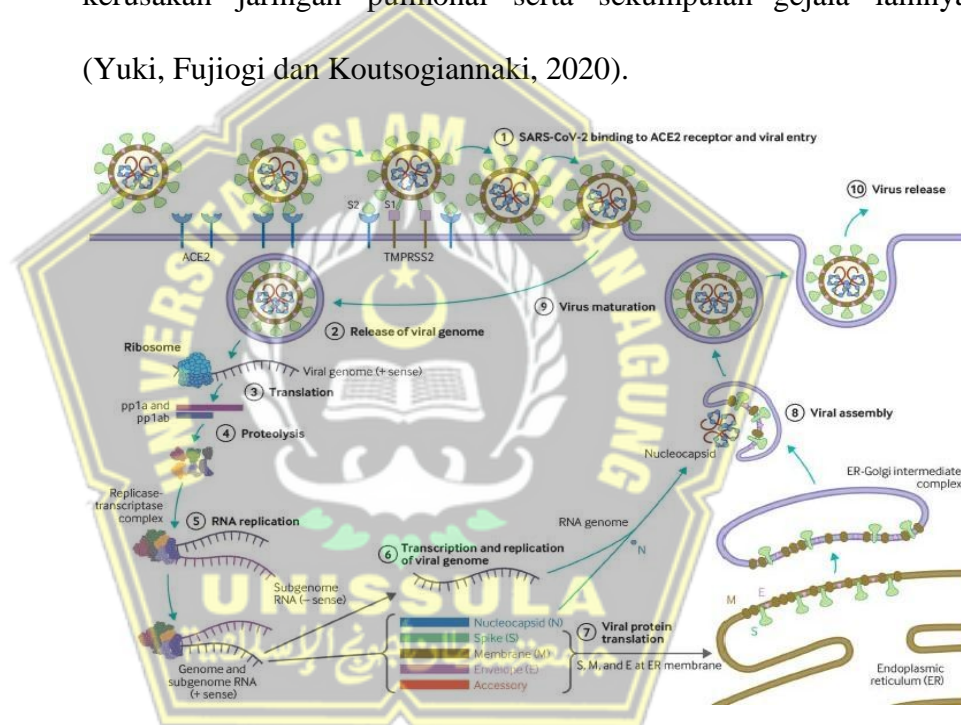


Gambar 2.1. Morfologi SARS CoV-2
Sumber: (Li *et al.*, 2020)

2.1.5. Patogenesis

SARS-CoV-2 masuk dan berikatan dengan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2), yakni reseptor target pada penjamu. Pengikatan ini dimediasi oleh protein S pada virus. Subunit S1 dari protein S mengandung *receptor binding domain* yang bisa berikatan dengan *peptidase domain* dari ACE2. Distribusi reseptor ACE2 sangat meluas di beberapa jaringan, misalnya pada epitel olfaktorius, epitel paru, epitel usus, dan endothel pada ginjal dan pembuluh darah, sehingga akan menyebabkan gejala non-spesifik yang meluas

pada berbagai sistem organ (Cevik *et al.*, 2020). Tubuh akan berespon terhadap antigen SARS-CoV-2 dengan menyajikan ke *antigen presenting cell* (APC) sehingga timbullah respons imun humoral dan seluler. Virus masuk dan bereplikasi secara cepat kemudian virus ini akan mendorong terjadinya mekanisme respons imun yang hebat, yang berakibat pada sindrom badai sitokin dan kerusakan jaringan pulmonal serta sekumpulan gejala lainnya (Yuki, Fujiogi dan Koutsogiannaki, 2020).



Gambar 2.2. Patogenesis COVID-19

Sumber: (Cevik *et al.*, 2020)

2.1.6. Penegakan Diagnosis

Menurut (Cascella M, Rajnik M dan Cuomo A, 2021), penegakan diagnosis COVID-19 dapat dilakukan melalui beberapa langkah penegakan diagnosis:

a. Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Anamnesis pasien dilakukan dengan menanyakan mengenai gejala yang dirasakan serta onset dan durasinya. Informasi tambahan mengenai riwayat bepergian, kontak dengan pasien positif COVID-19, komorbid, serta riwayat konsumsi obat juga harus ditanyakan. Gejala khas yang harus dicurigai sebagai COVID-19 diantaranya adalah demam, batuk, nyeri tenggorok, anosmia dan ageusia, malaise, dan myalgia. Pada pemeriksaan fisik, banyak ditemukan temuan berupa takipneu, saturasi yang menurun, hingga syok septik pada kasus yang parah.

b. Pemeriksaan Penunjang/Diagnostik

1. Uji Molekuler

Baku emas pada diagnosis COVID-19 adalah *swab nasofaring* untuk menemukan asam nukleat virus menggunakan *real time polymerase chain reaction (RT-PCR)*. Ada juga pemeriksaan dengan spesifisitas lebih rendah yaitu dengan tes antigen.

2. Uji Serologis

Uji antibodi dapat digunakan untuk mengevaluasi adanya antibodi yang timbul sebagai respons dari suatu infeksi.

3. Uji Laboratorium Lainnya

Pemeriksaan lain bisa ditambahkan pemeriksaan darah lengkap, tes fungsi ginjal, tes fungsi hepar, dan tes koagulasi darah. Tambahannya bisa pula dilakukan tes untuk mengidentifikasi penanda inflamasi seperti ESR, CRP, ferritin, LDH, *D-dimer*, dan prokalsitonin.

c. Radiologis

1. *X-ray* thoraks

Pemeriksaan *chest X-ray* (CXR) bisa menjadi sarana untuk mencari kelainan di paru pada infeksi yang lebih berat.

2. *CT scan* thoraks

Pemeriksaan dengan tingkat sensitivitas yang lebih tinggi yang bisa digunakan untuk mengevaluasi pneumonia COVID-19.

3. *Ultrasound* paru

Dapat mengevaluasi perkembangan penyakit dari gambaran paru, sehingga bisa digunakan untuk *follow-up* pasien.

2.1.7. Tata Laksana

a. Terapi Farmakologi

1. Antivirus

Beberapa antivirus yang digunakan dalam melawan virus ini diantaranya molnupiravir, paxlovid, remdesivir,

hidroksiklorokuin atau klorokuin, lopinavir atau ritonavir, dan ivermectin.

2. Antibodi Anti-SARS-CoV-2

Seseorang yang telah sembuh dari COVID-19 akan membentuk antibodi penetral untuk melawan virus SARS-CoV-2. Lama durasi bertahannya antibodi tersebut masih belum diketahui namun penggunaan antibodi anti SARS-CoV-2 banyak diteliti. Contoh dari produk antibodi tersebut misalnya seperti plasma konvalesen, REGN-COV-2 (Casirivimab dan Imdevimab), Bamlanivimab dan Etesevimab, Sotrovimab, Bebtelovimab, serta Tixagevimab dan Cilgavimab.

3. Agen *Immunomodulator*

Immunomodulator seperti golongan kortikosteroid, Interferon- β -1a, agonis Interleukin (IL)-1, antibodi *monoclonal Anti-IL-6 receptor* dan beberapa agen immunomodulator lainnya bisa digunakan.

b. Manajemen Oksigenasi dan Ventilasi

1. Terapi Oksigen Konvensional

Pasien COVID-19 diasosiasikan dengan gangguan respiratori sehingga harus dimonitor dengan *pulse oximetry*. Terapi oksigen suplemental digunakan bisa dengan

menggunakan *nasal cannula* atau masker venturi yang digunakan untuk menjaga saturasi.

2. Manajemen Gagal Napas Hipoksemik Akut

Pasien gagal napas hipoksemik akut yang diberi terapi oksigen konvensional tidak membantu dan harus menggunakan *highflow nasal cannula* (HFNC), *noninvasive positive pressure ventilation* (NIPPV), intubasi endotrakheal, dan *invasive mechanical ventilation* (IMV) atau *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) (Casella M, Rajnik M dan Cuomo A, 2021)

2.1.8. Prognosis

Prognosis COVID-19 bergantung pada beberapa faktor seperti usia pasien, keparahan penyakit, komorbid, seberapa cepat dilakukan penanganan, dan respons terhadap terapi yang diberikan. WHO mengestimasi bahwa tingkat mortalitas adalah 2,2% (Casella M, Rajnik M dan Cuomo A, 2021).

2.1.9. Komplikasi

Komplikasi terparah dari COVID-19 diantaranya adalah gagal napas akut dan ARDS yang berujung kematian. Penyakit ini juga bisa menyebabkan komplikasi protrombik seperti emboli paru, *deep vein thrombosis* (DVT), infark miokard, stroke iskemik, dan thrombosis arteri. Komplikasi juga menyerang organ kardiovaskuler

seperti aritmia maligna, kardiomyopati, dan syok kardiogenik. Komplikasi saluran cerna diantaranya *bowel ischemia*, transaminitis, dan perdarahan gastrointestinal. Gagal ginjal akut juga menjadi salah satu komplikasi pada sistem urinaria (Casella M, Rajnik M dan Cuomo A, 2021).

2.2. Outcome

2.2.1. Definisi Outcome

Outcome menurut kamus *Cambridge* didefinisikan sebagai hasil atau efek dari suatu aksi atau situasi (*Cambridge Dictionary*, 2022). *Outcome* klinis bisa diartikan sebagai perubahan pada tingkat kesehatan, fungsi, dan kualitas kehidupan yang timbul dari suatu penanganan medis. *Outcome* klinis bisa diukur dengan suatu data, misalnya dari tingkat re-admisi ke rumah sakit pada pasien tersebut atau dari data-data yang lain (GOSH NHS, 2020).

2.2.2. Outcome Pasien COVID-19

Klasifikasi *outcome* pasien yang harus dievaluasi menurut (KEMENKES, 2020) diantaranya:

a. Pasien Selesai Isolasi

Pasien selesai isolasi terbagi atas:

1. Pasien yang terkonfirmasi tanpa gejala, maka untuk bisa dinyatakan sembuh pasien tersebut harus sudah menjalani isolasi mandiri 10 hari sejak terdiagnosis

2. Pasien yang terkonfirmasi dengan gejala ringan atau sedang, maka untuk bisa dipulangkan maka harus sudah menjalani 10 hari isolasi ditambah minimal 3 hari setelah tidak mengalami demam dan gejala respiratorik.
3. Kasus konfirmasi dengan gejala berat yang dirawat di rumah sakit, terbagi lagi atas:
 - a) Kasus konfirmasi gejala berat di RS akan dinyatakan selesai isolasi bila setelah dilakukan RT-PCR satu kali sudah negatif dan ditambah minimal 3 hari isolasi setelah tidak mengalamidemam dan gejala respiratori.
 - b) Jika tidak dilakukan RT-PCR maka masa isolasi adalah 10 hari sejak onset ditambah 3 hari, maka bisa dipulangkan.
- b. Pasien Alih Rawat Non Isolasi

Pasien yang sudah memenuhi kriteria selesai isolasi tapi perlu dirawat lebih lanjut untuk mengatasi komorbid dan komplikasinya, maka bisa dialihkan ke ruang non-isolasi.
- c. Pasien Sembuh

Pasien dinyatakan sembuh apabila sudah memenuhi kriteria selesai isolasi dan dikeluarkan surat pernyataan selesai pemantauan berdasarkan penilaian dokter di fasilitas layanan kesehatan tempat pemantauan atau oleh DPJP.

d. Pasien Dipulangkan

Pasien dipulangkan, dengan kriteria:

- 1) Hasil penilaian klinis termasuk radiologis dan pemeriksaan darah sudah menunjukkan perbaikan, dan keputusan diambil DPJP.
- 2) Tidak ada lagi perawatan yang dibutuhkan oleh pasien, keputusan diambil oleh DPJP. Khusus pada pasien konfirmasi gejala berat maka tetap melakukan isolasi mandiri minimal 7 hari dalam rangka pemulihan.

e. Pasien Pindah ke Rumah Sakit Rujukan

Pasien bisa dipindahkan ke RS rujukan apabila diperlukan tatalaksana lebih lanjutan.

f. Pasien Meninggal

- 1) Pasien meninggal di RS selama perawatan, maka pengelolaan jenazah dilakukan sesuai dengan tatalaksana COVID-19.
- 2) Pasien meninggal di luar RS/ Meninggal saat kedatangan, jika pasien itu memiliki kontak erat dengan pasien COVID-19, maka pengelolaan jenazah dilakukan sesuai dengan tatalaksana COVID-19

2.3. Faktor-Faktor yang Bisa Memengaruhi *Outcome* COVID-19

Menurut (Casella M, Rajnik M dan Cuomo A, 2021), ada beberapa faktor yang memengaruhi *outcome* pasien COVID-19 diantaranya:

a. Usia

Pasien dengan usia ≥ 60 tahun memiliki risiko lebih besar untuk memiliki *outcome* buruk.

b. Komorbiditas

Beberapa komorbiditas seperti obesitas, penyakit-penyakit kardiovaskuler, penyakit ginjal kronis, diabetes, penyakit paru kronis, kanker, dan transplantasi sel punca hematopoetik atau jaringan padat akan berujung pada tingkat keparahan (*severity*) penyakit yang lebih tinggi.

c. Jenis Kelamin

Keparahan juga meningkat pada pasien laki-laki dibanding perempuan, bahkan tingkat mortalitas pada pasien laki-laki lebih tinggi dibanding pasien perempuan.

d. Kebiasaan Merokok

Kematian meningkat pada pasien yang memiliki kebiasaan merokok.

2.4. Skor Skrining Gejala Klinis COVID-19

2.4.1. Definisi Gejala Klinis

Menurut (GEMET, 2021), gejala klinis diartikan sebagai setiap bukti objektif dari penyakit pasien yang bisa diketahui dari observasi klinis.

2.4.2. Gejala Klinis Pasien COVID-19

National Institutes of Health (NIH) membagi gejala klinis COVID-19 menjadi beberapa spektrum, diantaranya asimtomatik, gejala ringan, gejala sedang, gejala berat, dan pasien kritis (*National Institutes of Health*, 2021). Gejala/manifestasi klinis berdasar sistem organ mengutip (Casella M, Rajnik M dan Cuomo A, 2021) diantaranya:

a. Manifestasi Pulmoner

Manifestasi sistem respirasi diantaranya adalah batuk, dispnea, edema paru, dan ARDS.

b. Manifestasi Ekstrapulmoner

1. Sistem Kardiovaskuler

Manifestasi kardiovaskuler ini oleh karena reseptor ACE2 yang juga ditemukan di sel myokardium mengakibatkan kemungkinan terjadinya myokarditis. Interleukin yang diproduksi akibat paparan virus pun bisa menyebabkan inflamasi vaskuler dan aritmia. Virus ini juga

bisa menyebabkan sindrom koronari akut, infark myokard, kardiomyopati, dan syok kardiogenik.

2. Sistem Hematologi

Pasien COVID-19 ditemukan abnormalitas hasil lab, misalnya limfopenia, trombositopenia, leukopenia, leukositosis, serta kadar ESR, CRP, dan LDH yang meningkat. Virus ini juga bisa meningkatkan *D-dimer*, fibrinogen, *prothrombin time* (PT), dan *partial tromboplastin time* (aPTT).

3. Sistem Neurologi

Keberadaan reseptor ACE2 di otak bisa menyebabkan patologi di susunan saraf pusat. Gejala yang dapat dirasakan diantaranya anosmia, ageusia, nyeri kepala, stroke, gangguan kesadaran, dan kejang.

4. Sistem Digestif

Penyebab dari manifestasi gastrointestinal adalah karena proses sitotoksitas virus yang dimediasi oleh ACE2 yang juga ditemukan di mukosa intestinal. Gejala yang timbul diantaranya diare, mual muntah, anoreksia, dan nyeri abdomen.

5. Sistem Urinaria

Banyak pasien COVID-19 mengalami kelainan pada ginjal, misalnya gagal ginjal akut. Temuan lab pada pasien

COVID-19 juga menunjukkan adanya proteinuria, hematuria, dan abnormalitas elektrolit seperti hiperkalemia, hiponaterima, dan gangguan keseimbangan asam-basa.

6. Sistem Hepatobiliaris

Manifestasi pada sistem hepatobiliaris antara lain peningkatan *aspartate transaminase* (AST) dan *alanine transaminase* (ALT).

7. Sistem Endokrin

Manifestasi klinis pada sistem endokrin antara lain kadar glukosa darah yang abnormal, *euglycemic diabetic ketoacidosis*, dan *diabetic ketoacidosis* (DKA).

8. Sistem Integumentum

Lesi perniois merupakan manifestasi integumentum tersering. Manifestasi lainnya misalnya lesi eritematosa makulopapular, lesi vesikuler, dan lesi urtikaria.

2.4.3. Skrining Gejala Klinis

Pembagian kriteria gejala dan manifestasi klinis yang digunakan sebagai dasar formulir skrining COVID-19 di berbagai fasilitas layanan kesehatan, yang dikeluarkan oleh (KEMENKES, 2020) adalah sebagai berikut:

a. Pasien Tanpa Gejala (Asimtomatik)

Pasien yang tidak menunjukkan gejala klinis apapun.

b. Pasien Sakit Ringan

Pasien dengan gejala non-spesifik seperti demam, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, malaise, sakit kepala, nyeri otot dan tidak mengalami komplikasi.

c. Pasien Sakit Sedang

Pasien dengan tanda klinis pneumonia misalnya demam, batuk, dispnea, namun tidak ditemukan tanda pneumonia berat.

d. Pasien Sakit Berat

Pasien dengan demam atau pengawasan infeksi saluran napas, ditambah satu dari: frekuensi napas > 30 x/menit, distress pernapasan berat, atau saturasi oksigen (SpO₂) $< 90\%$ pada udara kamar.

e. Pasien Kritis

Pasien dengan ARDS. Onsetnya baru terjadi atau ada perburukan dalam waktu satu minggu. Pada radiologis terdapat opasitas bilateral, efusi pluera yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya, kolaps paru, kolaps lobus atau nodul. Ditemukan pula edema.

2.5. Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

Rumah Sakit Islam Sultan Agung ialah rumah sakit yang berada di Kecamatan Genuk, Kota Semarang yang menjadi salah satu rumah sakit rujukan bagi penderita COVID-19. Rumah sakit ini telah ditetapkan sebagai rumah sakit pendidikan utama Fakultas Kedokteran Universitas Islam

Sultan Agung pada 25 Juni 2011 dan merupakan rumah sakit Syariah pertama di Indonesia (RSI Sultan Agung, 2022). Sebagai rumah sakit rujukan, Rumah Sakit Islam Sultan Agung mengadaptasi kriteria KEMENKES dalam membuat skoring gejala dengan menjumlahkan skoring di tiap gejala sebagai berikut:

Tabel 2.1. Skoring Skrining Gejala Klinis COVID-19 di RISA

No	Gejala Klinis	Skor
1.	Anosmia (hilangnya kemampuan indera penciuman)	3
2.	Ageusia (hilangnya kemampuan indera perasa)	3
3.	<i>Severe Acute Respiratory Infections</i> (SARI) / ISPA berat / demam akut (≥ 38 °C) / riwayat demam dan batuk, dan tidak lebih dari 10 hari sejak <i>onset</i> , dan membutuhkan perawatan rumah sakit	3
4.	Demam (≥ 38 °C) atau riwayat demam dalam 14 hari terakhir	1,5
5.	Batuk	1,5
6.	Flu coryza / pilek / hidung tersumbat	1
7.	Lemah, letih, lesu (<i>fatigue</i>)	1
8.	Sakit / nyeri kepala	1
9.	Myalgia	1
10.	Nyeri telan / nyeri tenggorokan	1
11.	<i>Dyspneu</i> / sesak napas	1
12.	Anoreksia / <i>nausea</i> / <i>vomit</i>	1
13.	Diare	1
14.	Penurunan kesadaran	1
15.	Orang dewasa yang meninggal dengan distress pernapasan dan memiliki riwayat kontak erat dengan kasus <i>probable</i> atau terkonfirmasi, atau berkaitan dengan <i>cluster</i> COVID-19 (untuk kasus <i>death on arrival</i>)	3
16.	Saturasi pasien $< 94\%$	3

Jumlah skor tersebut kemudian diakumulasikan, apabila skor didapatkan ≥ 3 ditentukan sebagai simptomatik *suspect* COVID-19. Mengutip (Arifin, 2021), skor skrining COVID-19 di layanan kesehatan dapat dibagi menjadi 3 kategori yaitu pasien terinfeksi kuat (skor 19-27),

pasien terinfeksi cukup kuat (skor 10-18), dan pasien terinfeksi kurang kuat (skor 1-9).

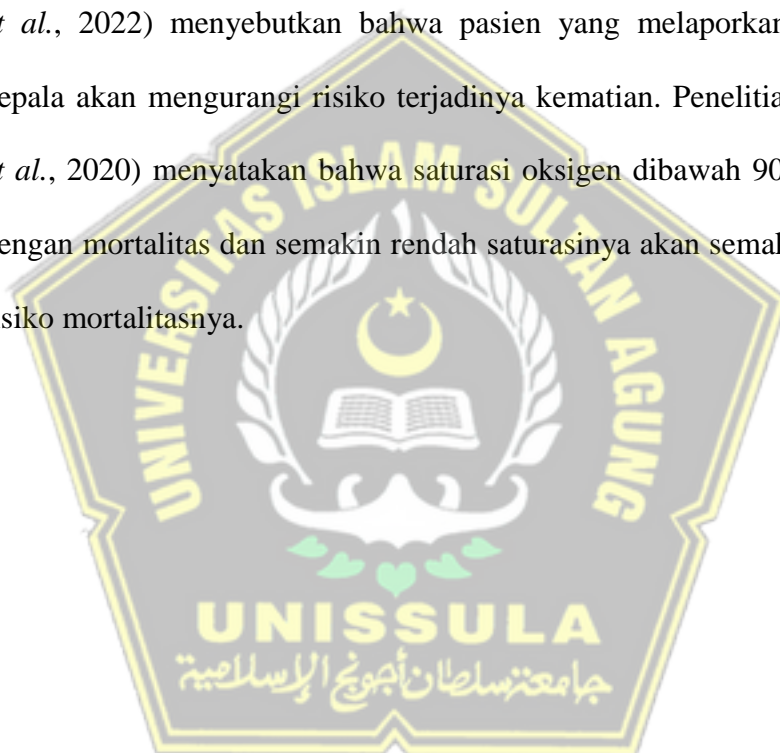
2.6. Hubungan Skor Skrining Gejala Klinis dengan *Outcome* Pasien COVID-19

Skor skrining gejala klinis yang didapatkan dari *assessment* gejala pada pasien nantinya menentukan derajat/tingkat keparahan penyakit. Keparahannya COVID-19 menurut gejala klinisnya tersebut terbagi atas asimtomatik, gejala ringan, gejala sedang, gejala berat, dan pasien kritis (*National Institutes of Health, 2021*)

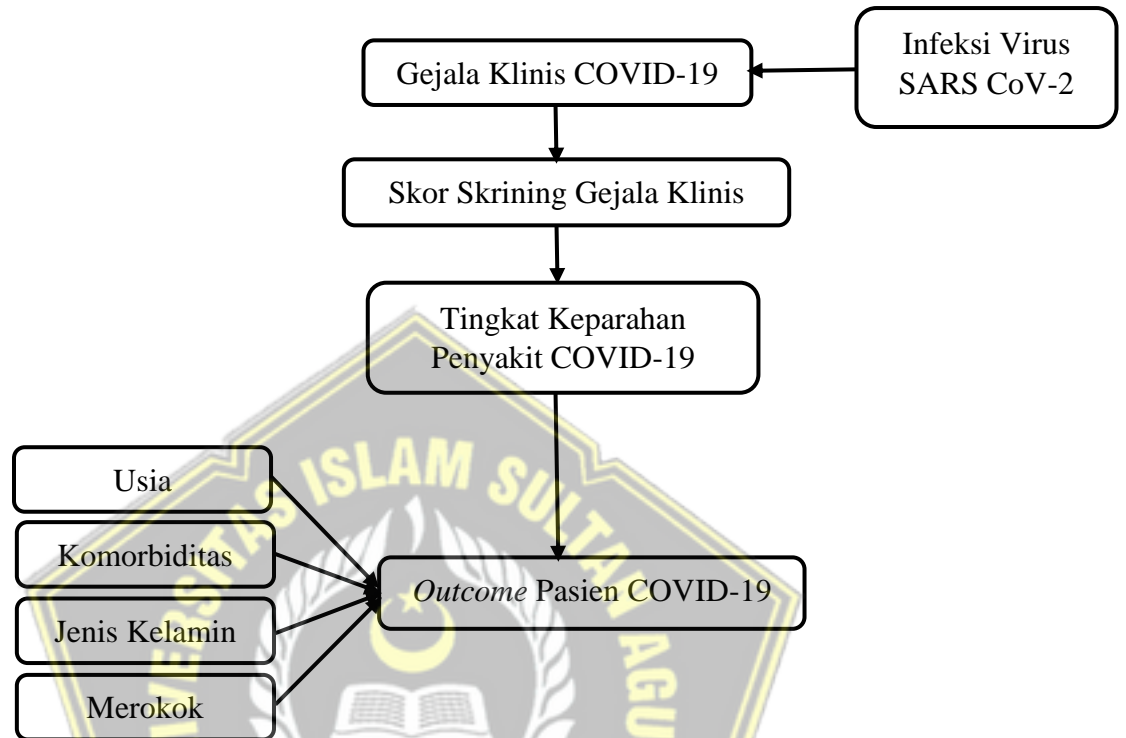
Keparahan gejala dan derajat penyakit dihubungkan dengan ekspresi reseptor ACE2. Ekspresi reseptor tersebut nantinya akan berhubungan dengan tingkat *viral load* pada sel-sel tubuh. Jumlah reseptor ACE2 dan tingkat *viral load* itulah yang akan menjadi manifestasi gejala klinis dari COVID-19. Jumlah reseptor ACE2 pada pria sedikit lebih banyak daripada wanita. Peningkatan jumlah reseptor terjadi pula pada populasi dewasa tua yang sehat. Hal-hal tersebut yang diperkirakan menjadi faktor risiko bagi keparahan gejala COVID-19 yang akan berdampak pada *outcome*-nya (Zheng, 2022).

Hubungan gejala klinis kepada *outcome* pasien COVID-19 sudah diteliti oleh beberapa penelitian, namun tidak secara umum dengan menggunakan skoring melainkan hanya meneliti satu gejala atau satu sistem organ saja. Shi *et al* menyatakan bahwa sesak napas akan membuat risiko kematian pasien COVID-19 menjadi naik (Shi *et al.*, 2020). Foster *et al*

meneliti tentang anosmia dengan *outcome* pasien dan mendapatkan bahwa anosmia termasuk gejala yang mempunyai prognosis baik (Foster *et al.*, 2020). Ding *et al* menyebutkan bahwa demam bisa sebagai prediktor masa penyembuhan (Ding *et al.*, 2021). Tariq *et al* dalam penelitian yang dilakukannya menyatakan bahwa gejala pencernaan tidak begitu berpengaruh terhadap *outcome* (Tariq *et al.*, 2020). Penelitian dari (Gallardo *et al.*, 2022) menyebutkan bahwa pasien yang melaporkan gejala nyeri kepala akan mengurangi risiko terjadinya kematian. Penelitian oleh (Mejía *et al.*, 2020) menyatakan bahwa saturasi oksigen dibawah 90% berkorelasi dengan mortalitas dan semakin rendah saturasinya akan semakin tinggi pula risiko mortalitasnya.

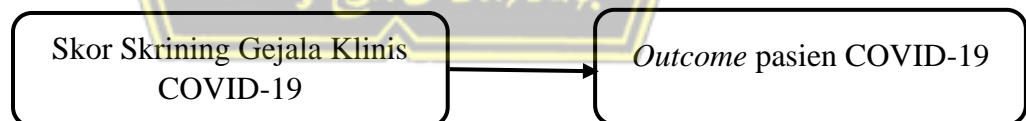


2.7. Kerangka Teori



Gambar 2.3. Kerangka Teori

2.8. Kerangka Konsep



Gambar 2.4. Kerangka Konsep

2.9. Hipotesis

Terdapat korelasi antara skor skrining gejala klinis dengan *outcome* pasien COVID-19 pada pasien rawat inap di ruang isolasi RSI Sultan Agung Semarang.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yaitu observasional analitik. Rancangan penelitian yang digunakan adalah *cross sectional*.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Skor skrining gejala klinis pasien COVID-19

3.2.1.2. Variabel Terikat

Outcome pasien COVID-19

3.2.1.3. Variabel Pengganggu

Kebiasaan merokok

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Skor Skrining Gejala Klinis COVID-19

Skor yang dibuat oleh DPJP Rumah Sakit Islam Sultan Agung untuk menentukan apakah seseorang merupakan *suspect* COVID-19. Pasien dibagi 2 kelompok yakni pasien terinfeksi cukup kuat (skor 10-18) dan pasien terinfeksi kurang kuat (skor 1-9). Skala data: ordinal.

3.2.2.2. *Outcome* Pasien COVID-19

Kondisi pasien COVID-19 saat keluar dari rumah sakit yang diketahui dari rekam medis. Pasien dibagi atas 2 kelompok, sembuh dan meninggal. Skala data: nominal.

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi Penelitian

3.3.1.1. Populasi Target

Populasi yang digunakan yaitu pasien rawat inap di ruang isolasi Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Populasi yang digunakan adalah pasien rawat inap di ruang isolasi Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada Maret 2021 hingga Maret 2022.

3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan adalah pasien rawat inap di ruang isolasi RSI Sultan Agung Semarang Maret 2021 hingga Maret 2022 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

3.3.2.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien berusia 18-60 tahun
2. Pasien terkonfirmasi COVID-19 dari hasil RT-PCR

3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

1. Pasien dengan data rekam medis tidak lengkap

2. Pasien pulang paksa, APS (atas permintaan sendiri)

3.3.3. Besar Sampel

Besar sampel dihitung dengan rumus korelasi analitik numerik-numerik dari (Dahlan, 2016) sebagai berikut:

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

$$n = \left(\frac{1,960 + 1,280}{0,5 \ln \frac{1+0,45}{1-0,45}} \right)^2 + 3$$

$$n = 48$$

Keterangan:

n = Jumlah total sample yang dibutuhkan

$Z\alpha$ = Deviat baku dari alpha (1,960)

α = Kesalahan tipe I (0,05 = 5%)

$Z\beta$ = Deviat baku beta (1,280)

β = Kesalahan tipe II (0,1 = 10%)

\ln = Eksponensial atau log dari bilangan natural

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

3.3.4. Aturan Pengambilan Sampel

Teknik pengambilan sample yang digunakan adalah teknik *purposive sampling*.

3.4. Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan yaitu data rekam medis pasien di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.5. Cara Penelitian

1. Persiapan Penelitian

Persiapan dimulai dengan mengajukan judul penelitian kemudian melakukan penyusunan proposal penelitian sampai dengan seminar proposal penelitian.

2. Pelaksanaan Penelitian

Sebelum pelaksanaan penelitian dilakukan, terlebih dahulu mengurus surat izin penelitian di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3. Pengambilan Data

Mengambil sampel yaitu berupa data rekam medis pasien COVID-19 yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

4. Analisis Data

Menganalisis data yang diperoleh.

5. Pengolahan Data

Penyusunan laporan hasil penelitian.

3.6. Tempat dan Waktu Penelitian

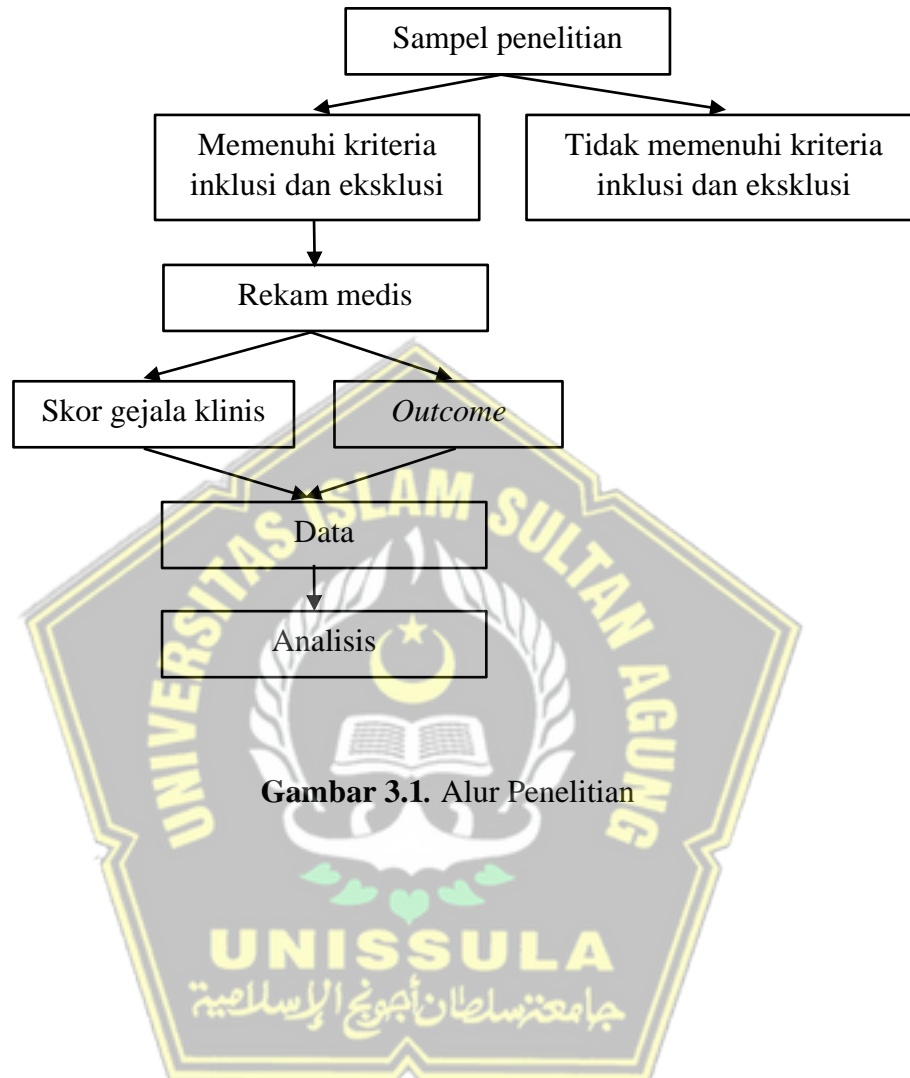
3.6.1. Tempat Penelitian

Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.6.2. Waktu Penelitian

Penelitian ini dimulai pada September 2023 hingga Desember 2023.

3.7. Alur Penelitian



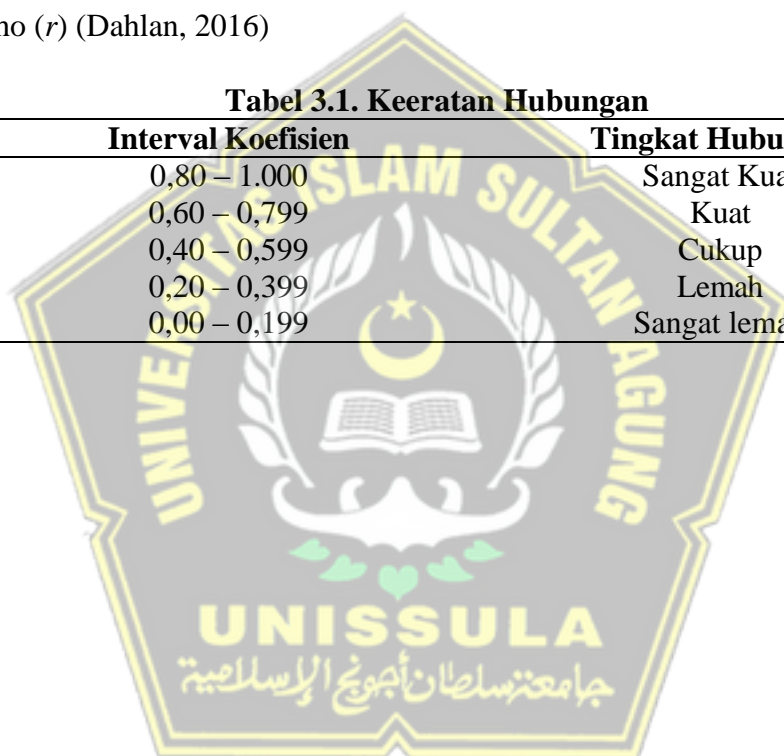
Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.8. Analisis Hasil

Data gejala klinis diakumulasikan sebagai skor skrining gejala klinis, sedangkan *outcome* terbagi atas sembuh atau meninggal. Data kemudian dilakukan *coding*, entri, dan editing lalu di analisis dengan *software*. Analisis hasil data yang digunakan adalah analisis korelasi. Uji yang digunakan Uji Korelasi Spearman. Kekuatan dapat dinilai dengan menilai rho (r) (Dahlan, 2016)

Tabel 3.1. Keeratan Hubungan

Interval Koefisien	Tingkat Hubungan
0,80 – 1,000	Sangat Kuat
0,60 – 0,799	Kuat
0,40 – 0,599	Cukup
0,20 – 0,399	Lemah
0,00 – 0,199	Sangat lemah

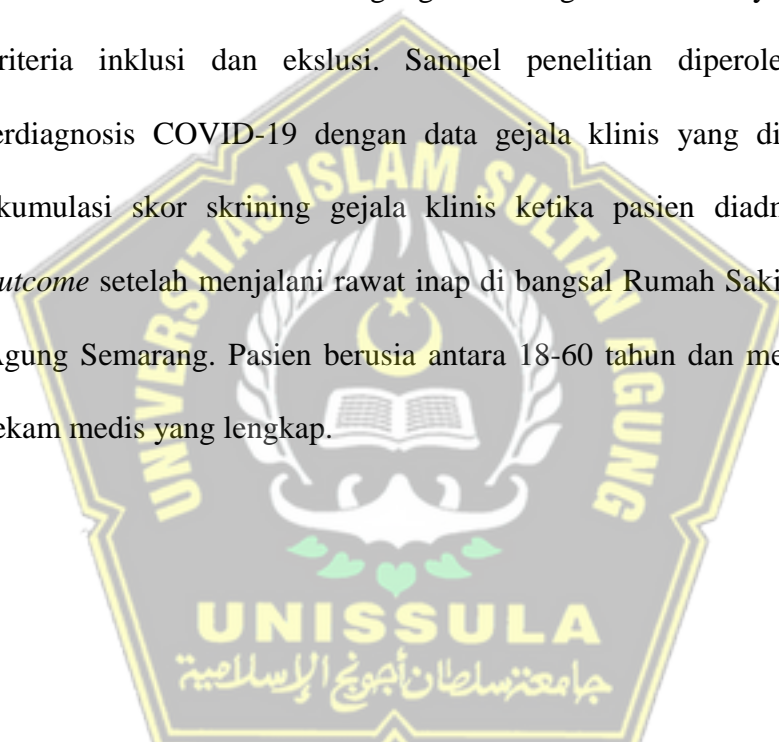


BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Data penelitian korelasi skor skrining gejala klinis dengan *outcome* pasien COVID-19 didapatkan dengan menggunakan hasil rekam medis di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang tahun 2021 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel penelitian diperoleh 48 pasien terdiagnosis COVID-19 dengan data gejala klinis yang didapatkan dari akumulasi skor skrining gejala klinis ketika pasien diadmisi dan juga *outcome* setelah menjalani rawat inap di bangsal Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Pasien berusia antara 18-60 tahun dan memiliki catatan rekam medis yang lengkap.



4.1.1. Karakteristik Subjek Penelitian

Tabel 4.1. Karakteristik Pasien COVID-19 di RISA

Variabel	Outcome	
	Sembuh (n=24)	Meninggal (n=24)
Usia (tahun)	44 (20-60)	46 (24-58)
Jenis Kelamin		
Laki-laki	12 (50,0%)	12 (50,0%)
Perempuan	12 (50,0%)	12 (50,0%)
Gejala		
Anosmia	2 (66,7%)	1 (33,3%)
Ageusia	0	0
ISPA berat	0	0
Demam	18 (46,2%)	21 (53,8%)
Batuk	11 (36,7%)	19 (63,3%)
Flu/pilek/hidung tersumbat	3 (27,3%)	8 (72,7%)
Lemah	17 (51,5%)	16 (48,5%)
Nyeri Kepala	7 (38,9%)	11 (61,1%)
Myalgia	4 (33,3%)	8 (66,7%)
Disfagia	4 (50,0%)	4 (50,0%)
Dispnea	9 (31,0%)	20 (69,0%)
Anoreksia/nausea/vomit	14 (56,0%)	11 (44,0%)
Diare	4 (44,4%)	5 (55,6%)
Penurunan kesadaran	0	1 (100%)
Kontak erat	0	0
Saturasi <94	5 (19,2%)	21 (80,8%)
Komorbiditas		
Diabetes Melitus	6 (31,6%)	13 (68,4%)
Hipertensi	3 (25,0%)	9 (75,0%)
Gangguan kardiovaskuler	5 (50,0%)	5 (50,0%)
Gangguan pada ginjal	3 (75,0%)	1 (25,0%)
Neoplasma	2 (66,7%)	1 (33,3%)
Anemia	3 (75,0%)	1 (25,0%)
Obesitas	0	2 (100%)

Tabel 4.1 menunjukkan karakteristik sampel penelitian. Rerata umur pasien sembuh adalah 44 dengan usia tertua adalah 60 dan termuda 20. Pasien yang meninggal rerata usianya 46 dengan usia tertua 58 dan termuda 24. Tidak ada perbedaan bermakna umur pasien yang sembuh dan meninggal. Jumlah pasien laki-laki dan

perempuan pada kelompok sembuh dan meninggal adalah seimbang, yakni 50% ($n=12$) pasien laki-laki dan 50% ($n=12$) pasien perempuan pada kedua kelompok. Beberapa gejala seperti anosmia, demam, flu, lemah, nyeri kepala, myalgia, disfagia, anoreksia, diare, dan penurunan kesadaran tidak memiliki perbedaan pada kelompok yang sembuh maupun meninggal. Gejala batuk, dispnea, dan penurunan saturasi memiliki perbedaan pada kedua kelompok, dimana gejala-gejala tersebut lebih banyak ditemukan pada pasien yang meninggal daripada yang sembuh. Pasien dengan gejala batuk berjumlah 30, dimana 63,3% ($n=19$) meninggal dan 36,7% ($n=11$) sembuh. Dispnea ditemukan pada total 29 pasien, dengan 69,0% ($n=20$) diantaranya pasien meninggal dan 31,0% ($n=9$) pasien sembuh. Penurunan saturasi terjadi pada 26 pasien, dengan rincian 80,8% ($n=21$) adalah pasien meninggal dan 19,2% ($n=5$) kasus adalah pasien sembuh.

Terdapat dua komorbiditas yang memiliki perbedaan pada kedua kelompok, yakni diabetes mellitus dan hipertensi yang keduanya lebih banyak ditemukan pada pasien meninggal. Komorbid DM ditemukan pada 31,6% ($n=6$) pasien sembuh dan 68,4% ($n=13$) pasien meninggal. Hipertensi ditemukan pada 25,0% ($n=3$) pasien sembuh dan 75,0% ($n=9$) pasien meninggal. Beberapa komorbiditas lainnya, seperti penyakit kardiovaskuler, ginjal, neoplasma, anemia,

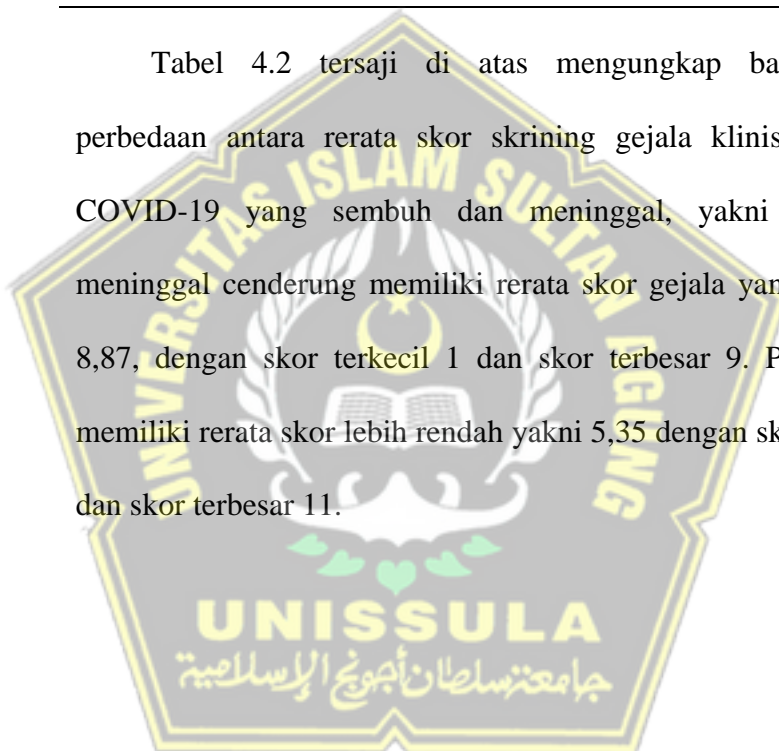
dan obesitas tidak memiliki perbedaan pada pasien yang sembuh dan meninggal.

4.1.2. Gambaran Skor Skrining Gejala Klinis Pasien COVID-19

Tabel 4.2. Skor Skrining Gejala Pasien COVID-19 di RISA

Variabel	Outcome	
	Sembuh	Meninggal
Skor skrining gejala COVID-19	Rerata skor	
	5,35 (1-9)	8,87 (5,5-11)

Tabel 4.2 tersaji di atas mengungkap bahwa terdapat perbedaan antara rerata skor skrining gejala klinis pada pasien COVID-19 yang sembuh dan meninggal, yakni pasien yang meninggal cenderung memiliki rerata skor gejala yang tinggi yaitu 8,87, dengan skor terkecil 1 dan skor terbesar 9. Pasien sembuh memiliki rerata skor lebih rendah yakni 5,35 dengan skor terkecil 5,5 dan skor terbesar 11.



4.1.3. Korelasi Antara Skor Skrining Gejala Klinis dengan *Outcome* Pasien COVID-19

Tabel 4.3. Korelasi Skor Skrining dengan *Outcome* Pasien COVID-19 di RISA

Variabel			<i>Outcome</i>		Total	Nilai <i>p</i>	Nilai <i>r</i>
			Sembuh	Meninggal			
Skor Skrining Gejala COVID-19	Pasien kurang kuat terinfeksi (skor 1-9)	<i>n</i>	24	14	38	0,000 ^s	0,513 ^s
		%	50,0	29,2	79,2		
	Pasien cukup kuat terinfeksi (skor 10-18)	<i>n</i>	0	10	10		
		%	0	20,8	20,8		
Total	<i>n</i>	24	24	48			
	%	50,0	50,0	100			

s = Spearman's Correlation Test

Tabel 4.3 menunjukkan bahwa pasien yang kurang kuat terinfeksi berjumlah 38 dan 14 diantaranya menghasilkan *outcome* meninggal, sedangkan sisanya sebanyak 24 adalah pasien sembuh. Pasien cukup kuat terinfeksi berjumlah 10 orang, dan kesemuanya meninggal. Uji Spearman menghasilkan $p=0,000$ ($p<0,05$) yang berarti terdapat korelasi antara skor skrining gejala klinis dengan *outcome* pasien COVID-19. Nilai koefisien korelasi (*r*) yang didapatkan adalah sebesar 0,513 yang artinya berkorelasi cukup kuat.

4.2. Pembahasan

Penelitian ini menghasilkan suatu korelasi antara skor skrining gejala klinis dengan *outcome* pasien COVID-19. Skor skrining gejala yang tinggi berkorelasi dengan *outcome* yang buruk karena skor tersebut menggambarkan derajat penyakit COVID-19 yang semakin berat. Skoring yang dibuat di Rumah Sakit Islam Sultan Agung menyesuaikan derajat keparahan penyakit oleh KEMENKES, misalnya ialah skoring gejala anosmia dan ageusia yang bernilai masing-masing skor 3 karena menunjukkan derajat penyakit yang lebih berat dan memang sejalan dengan penelitian oleh (Vaira *et al.*, 2020), yang mana menyatakan bahwa anosmia dan ageusia dirasakan oleh mayoritas pasien dengan derajat berat karena berhubungan dengan pathogenesis virus yang menyebabkan disfungsi sistem limbik.

Klasifikasi derajat keparahan penyakit oleh (KEMENKES, 2020) ini sejalan dengan beberapa penelitian, misalnya oleh (Al-Ani dan Acharya, 2022) menyatakan bahwa memang ditemukan perbedaan karakteristik gejala pada pasien derajat ringan dan berat, yang mana pasien derajat berat akan menghasilkan gejala seperti anosmia, ageusia, dan penurunan saturasi oksigen. Gejala-gejala tersebut menghasilkan fatalitas yang lebih tinggi pula, dilihat dari banyaknya jumlah pasien meninggal. Gejala-gejala yang diberi skor 1 menunjukkan gejala tersebut bernilai lebih rendah sehingga menunjukkan derajat penyakit yang lebih ringan dan gejala tersebut adalah gejala nonspesifik, misalkan gejala flu/pilek dan nyeri kepala, sejalan

dengan penelitian (Sampaio Rocha-Filho, 2022) yang menyatakan bahwa nyeri kepala lebih banyak ditemukan pada pasien bergejala ringan yang tidak perlu dihospitalisasi.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa batuk, dispnea, dan turunnya saturasi berhubungan dengan *outcome* yang buruk. Batuk dan dispnea bukanlah suatu gejala spesifik COVID-19 sehingga tidak bisa dijadikan prediktor keparahan maupun *outcome*, sesuai dengan penelitian (Watase *et al.*, 2023) yang menemukan bahwa meskipun batuk ini termasuk gejala nonspesifik, batuk banyak pula ditemukan pada pasien COVID-19 dengan derajat berat, bahkan efeknya dirasakan oleh pasien *long COVID* (sindrom yang muncul setelah infeksi COVID-19) pada *follow up* 12 bulan. Batuk pada COVID-19 disebabkan oleh munculnya virus yang menginduksi mekanisme *neuroinflammatory* dan *neuroimmune*, dimana infeksi dikenali oleh neuron sensorik vagal dan menyebabkan neuroinflamasi serta munculnya mediator yang merespon terhadap virus dan mengaktivasi sensor vagal yang kesemuanya ini akan menghasilkan keluaran berupa batuk. Batuk ini dirasakan oleh 70% pasien COVID-19 simptomatik (Ramanathan *et al.*, 2020).

Dispnea sebagai gejala yang diberikan skor 1 justru banyak ditemukan pada pasien meninggal, hal itu dimungkinkan karena dispnea adalah gejala nonspesifik dan subjektif yang menurut penelitian oleh (Huang *et al.*, 2020) ditemukan pada 92% pasien bergejala berat. Dispnea terjadi dengan melibatkan aktivasi reseptor di dinding dada, parenkim paru, jalan napas,

dan stimulasi sistem limbik, menghasilkan persepsi sesak (Hentsch *et al.*, 2021). Sejalan dengan penelitian oleh (Mejía *et al.*, 2020) yang menyatakan bahwa saturasi oksigen dibawah 90% berkorelasi dengan mortalitas dan semakin rendah saturasinya akan semakin tinggi pula risiko mortalitasnya. Penelitian oleh (Susanti *et al.*, 2023) mengungkap bahwa saturasi oksigen pada pasien COVID-19 dipengaruhi oleh gejala muntah, takipneu, dan komorbid hipertensi.

Penelitian ini mengungkap bahwa 2 komorbid menghasilkan *outcome* buruk, yakni diabetes mellitus dan hipertensi. Komorbid DM dinilai berpengaruh terhadap *outcome* COVID-19, dimana dari 282 studi, menyatakan orang dengan DM yang terkena COVID-19 lebih berisiko 2,3 kali lipat untuk menghasilkan *outcome* kematian daripada orang tanpa diabetes. COVID-19 berefek pada gula darah pasien COVID-19 dimana secara langsung akan mengubah metabolisme pasien diakibatkan pelepasan sitokin dan mediator inflamatorik sehingga berefek pada resistensi insulin. COVID-19 juga dinilai dapat berperan dalam DM akut dengan mentarget reseptor ACE2 pada islet Langerhans (Nassar *et al.*, 2020). Pasien DM juga terjadi disregulasi sistem imun ditandai biasanya dengan kenaikan profil sitokin seperti interferon- γ dan G-CSF yang akan memperparah kejadian COVID-19. Hubungan antara DM dan COVID-19 juga diprediksi terjadi akibat patogenesis keduanya yang sama-sama melibatkan reseptor ACE2 dan DPP4 (Kumar *et al.*, 2020).

Penelitian (Wu dan McGoogan, 2020) mengungkap bahwa tingkat mortalitas akan meningkat sebanyak 6% pada pasien COVID-19 dengan hipertensi. Penelitian (Wang *et al.*, 2020) menjelaskan bahwa sebanyak 58,3 pasien dengan hipertensi harus diadmi ke *intensive care unit* (ICU) dibanding pada pasien normotensif sebanyak 21,6%. Pengaruh hipertensi terhadap *outcome* pasien COVID-19 menurut penelitian (Peng *et al.*, 2021) menyebut bahwa hipertensi memperburuk *outcome* COVID-19 karena berperan dalam RAAS, inflamasi, respon imun, dan sistem gastrointestinal pada pasien COVID-19. Riset dari (Rucker, Rudemiller dan Crowley, 2018) mengungkap bahwa hipertensi juga mengaktifasi sistem imun bawaan dan adaptif yang menghasilkan pelepasan sitokin dan meningkatnya inflamasi, sehingga dapat memperburuk *outcome* pasien COVID-19.

Hubungan skor skrining gejala dengan *outcome* dilihat dari spektrum gejala yang luas di berbagai jaringan yang menghasilkan keparahan gejala yang berbeda banyak dihubungkan dengan ekspresi reseptor ACE2 di masing-masing organ (Beyerstedt, Casaro dan Rangel, 2021). ACE2 yang banyak terkandung di dalam jaringan traktus respiratorius bawah dan parenkim paru menjadikan 2 jaringan tersebut berisiko tinggi terhadap paparan virus SARS-CoV-2, hal itu menjelaskan manifestasi gejala pada sistem organ tersebut sebagai manifestasi tersering (Zou *et al.*, 2020). Ekspresi ACE2 menurut (Daniel *et al.*, 2022) juga lebih banyak ditemukan pada jenis kelamin lelaki, usia tua, dan orang dengan kebiasaan merokok,

yang mana pada penelitian ini faktor jenis kelamin dan usia telah dikendalikan.

Terdapat suatu keterbatasan pada penelitian ini yakni tidak didapatkan informasi terkait kebiasaan merokok, yang mana merokok dimungkinkan dapat memengaruhi jumlah reseptor ACE2 yang mungkin berpengaruh kepada *outcome* pasien.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1.** Terdapat korelasi antara skor skrining gejala klinis dengan *outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang, dilihat dari nilai p yakni $p=0,000$ ($p<0,005$).
- 5.1.2.** Terdapat 20,8% ($n=10$) pasien terinfeksi cukup kuat dan 79,2% ($n=38$) pasien terinfeksi kurang kuat dan didapatkan rerata skor skrining gejala klinis pasien COVID-19 adalah 5,35 pada pasien sembuh dan 8,87 pada pasien meninggal.
- 5.1.3.** Terdapat 50% ($n=24$) total pasien sembuh dan 50% ($n=24$) pasien meninggal.
- 5.1.4.** Keeratan hubungan antara skor skrining gejala klinis dengan *outcome* pasien COVID-19 yang dirawat inap di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang adalah cukup kuat ($r=0,513$).

5.2. Saran

Penelitian selanjutnya disarankan untuk mempertimbangkan komorbiditas diabetes mellitus, hipertensi, serta kebiasaan merokok pasien yang dapat pula memengaruhi *outcome*.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Ani, R.M. dan Acharya, D. (2022) "Prevalence of Anosmia and Ageusia in Patients with COVID-19 at a Primary Health Center, Doha, Qatar," *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 74(s2), hal. 2703–2709. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1007/s12070-020-02064-9>.
- Alimohamadi, Y. *et al.* (2020) "Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis," *Journal of preventive medicine and hygiene*, 61(3), hal. E304.
- Arifin, S. (2021) *Pengendalian COVID-19 Klaster Nakes*, *ulm.ac.id*. Tersedia pada: <https://covid19.ulm.ac.id> (Diakses: 21 Oktober 2024).
- Beyerstedt, S., Casaro, E.B. dan Rangel, É.B. (2021) "COVID-19 : angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection," 2, hal. 905–919.
- Cascella M, Rajnik M dan Cuomo A (2021) *Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) Continuing Education Activity*.
- CDC Centers for Disease Control and Prevention (2021) *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*, *cdc.gov*. Tersedia pada: <https://www.cdc.gov/dotw/covid-19/index.html> (Diakses: 24 Juni 2022).
- Cevik, M. *et al.* (2020) "Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2," *The BMJ*, 371. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3862>.
- Cevik, M., Bamford, C.G.G. dan Ho, A. (2020) "COVID-19 pandemic—a focused review for clinicians," *Clinical Microbiology and Infection*. Elsevier B.V., hal. 842–847. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.023>.
- Dahlan, M.S. (2016) "Besarnya sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan," *Jakarta: epidemiologi indonesia*, 14.
- Daniel, G. *et al.* (2022) "Epigenetic mechanisms and host factors impact ACE2 gene expression: Implications in COVID-19 susceptibility," *Infection, Genetics and Evolution*, 104, hal. 105357. Tersedia pada: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.meegid.2022.105357>.
- Ding, F.M. *et al.* (2021) "Early Fever Is Associated With Clinical Outcomes in Patients With Coronavirus Disease," *Frontiers in Public Health*, 9. Tersedia pada: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.712190>.

- Foster, K.J. *et al.* (2020) “Smell loss is a prognostic factor for lower severity of coronavirus disease 2019,” *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2020/07/24, 125(4), hal. 481–483. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.07.023>.
- Gallardo, V.J. *et al.* (2022) “The relationship of headache as a symptom to COVID-19 survival: A systematic review and meta-analysis of survival of 43,169 inpatients with COVID-19,” *Headache: The Journal of Head and Face Pain* [Preprint]. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1111/head.14376>.
- Ge, H. *et al.* (2020) “The epidemiology and clinical information about COVID-19,” *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Springer, hal. 1011–1019. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03874-z>.
- GEMET (2021) *Clinical Symptom*, www.eionet.europa.eu. Tersedia pada: <https://www.eionet.europa.eu/gemet/en/concept/1482> (Diakses: 10 April 2022).
- GOSH NHS (2020) *Clinical Outcomes*, www.gosh.nhs.uk. Tersedia pada: <https://www.gosh.nhs.uk/conditions-and-treatments/clinical-outcomes/> (Diakses: 10 April 2022).
- Hentsch, L. *et al.* (2021) “Breathlessness and COVID-19: A call for research,” *Respiration*, 100(10), hal. 1016–1026. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1159/000517400>.
- Huang, C. *et al.* (2020) “Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China,” *Lancet (London, England)*, 395(10223), hal. 497–506. Tersedia pada: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Jin, Y. *et al.* (2020) “Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19,” *Viruses*. MDPI AG. Tersedia pada: <https://doi.org/10.3390/v12040372>.
- KEMENKES (2020) “Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/413/2020 tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease 2019 (COVID-19),” infeksiemerging.kemkes.go.id [Preprint]. Tersedia pada: https://infeksiemerging.kemkes.go.id/download/KMK_No._HK.01.07-MENKES-413-2020_ttg_Pedoman_Pencegahan_dan_Pengendalian_COVID-19.pdf (Diakses: 10 April 2022).

- Kumar, A. *et al.* (2020) “Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information,” *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(January), hal. 535–545. Tersedia pada: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402120301090?via%3Dihub>.
- Li, H. *et al.* (2020) “Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives,” *International Journal of Antimicrobial Agents*, 55(5). Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105951>.
- Lotfi, M., Hamblin, M.R. dan Rezaei, N. (2020) “COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities,” *Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V., hal. 254–266. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.044>.
- Martinez-Rojas, M.A., Vega-Vega, O. dan Bobadilla, N.A. (2020) “Is the kidney a target of SARS-CoV-2?,” *American journal of physiology. Renal physiology*. 2020/05/15, 318(6), hal. F1454–F1462. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00160.2020>.
- Mejía, F. *et al.* (2020) “Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru,” *PLoS ONE*, 15(12 December). Tersedia pada: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244171>.
- Nassar, M. *et al.* (2020) “Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ’ s public news and information ,” (January).
- National Institutes of Health (2021) *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*, www.covid19treatmentguidelines.nih.gov.
- Peng, M. *et al.* (2021) “Role of Hypertension on the Severity of COVID-19: A Review,” *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 78(5), hal. 648–655. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001116>.
- Pourbagheri-Sigaroodi, A. *et al.* (2020) “Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis,” *Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V., hal. 475–482. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.08.019>.
- Ramanathan, K. *et al.* (2020) “Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the

novel coronavirus COVID- research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use a,” (January), hal. 19–21.

- RSI Sultan Agung (2022) *Sejarah*, www.rsisultanagung.co.id. Tersedia pada: <https://www.rsisultanagung.co.id/sejarah/> (Diakses: 28 Juni 2022).
- Rucker, A.J., Rudemiller, N.P. dan Crowley, S.D. (2018) “Salt, Hypertension, and Immunity,” *Annual review of physiology*, 80, hal. 283–307. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021317-121134>.
- Sampaio Rocha-Filho, P.A. (2022) “Headache associated with COVID-19: Epidemiology, characteristics, pathophysiology, and management,” *Headache*, 62(6), hal. 650–656. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1111/head.14319>.
- Shi, L. *et al.* (2020) “Dyspnea rather than fever is a risk factor for predicting mortality in patients with COVID-19,” *The Journal of infection*. 2020/05/15, 81(4), hal. 647–679. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.013>.
- Susanti, E. *et al.* (2023) “Clinical determinants of oxygen saturation and length of hospitalisation of COVID-19 patients: A cross-sectional study in Indonesia,” *Enfermeria Clinica*, 33(January), hal. S38–S44. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2023.01.007>.
- Tamara, A. dan Tahapary, D.L. (2020) “Obesity as a predictor for a poor prognosis of COVID-19: A systematic review,” *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(4), hal. 655–659. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.020>.
- Tariq, R. *et al.* (2020) “Prevalence and Mortality of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis,” *Mayo Clinic proceedings*. 2020/06/10, 95(8), hal. 1632–1648. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.003>.
- Vaira, L.A. *et al.* (2020) “Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases,” *Head and Neck*, 42(6), hal. 1252–1258. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1002/hed.26204>.
- Wang, D. *et al.* (2020) “Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China.,” *JAMA*, 323(11), hal. 1061–1069. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

- Watase, M. *et al.* (2023) “Cough and sputum in long COVID are associated with severe acute COVID-19: a Japanese cohort study,” *Respiratory Research*, 24(1), hal. 1–10. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02591-3>.
- World Health Organization (2024) *WHO Coronavirus*, *WHO website*. Tersedia pada: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br/%0Ahttps://www.who.int/health-topics/coronavirus> (Diakses: 5 November 2024).
- Wu, Z. dan McGoogan, J.M. (2020) “Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention,” *JAMA*, 323(13), hal. 1239–1242. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- Yuki, K., Fujiogi, M. dan Koutsogiannaki, S. (2020) “COVID-19 pathophysiology: A review,” *Clinical Immunology*. Academic Press Inc. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>.
- Zheng, M. (2022) “ACE2 and COVID-19 Susceptibility and Severity,” *Aging and Disease*, 13(2), hal. 360–372. Tersedia pada: <https://doi.org/10.14336/AD.2021.0805>.
- Zou, X. *et al.* (2020) “Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection,” *Frontiers of Medicine*, 14(2), hal. 185–192. Tersedia pada: <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.