

**HUBUNGAN ANTARA CT VALUE DENGAN FAKTOR
DETERMINAN PADA PASIEN COVID-19 DENGAN
VENTILATOR DI RSPAD GATOT SOEBROTO
PERIODE BULAN JULI-SEPTEMBER 2021**

Oleh

Hendik Wicaksono, Skep,Ns,MKes

NIDN 0317107303

**PROGRAM STUDI KEPERAWATAN
STIKES RSPAD GATOT SOEBROTO
JAKARTA
AGUSTUS 2022**

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	ii
DAFTAR TABEL	v
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR LAMPIRAN	vii
DAFTAR SINGKATAN	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Manfaat Akademik	6
1.4.2 Manfaat Praktis	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1.1 Definisi	7
2.1.2 Gambaran Klinis dan Diagnosis COVID-19	7
2.1.3 Etiologi COVID-19	10
2.1.4 Faktor Risiko dan Komorbiditas	12
2.1.5 Patogenesis dan Patofisiologi	16
2.1.6 Tatalaksana dan Pengobatan Supportif COVID-19 Berat.....	18
2.1.7 Pemeriksaan Penunjang	20
2.1.8 Komplikasi COVID-19.....	22

2.2 Ventilator	25
2.2.1 Definisi Ventilator	25
2.2.2 Macam-macam Ventilator	26
2.2.3 Indikasi Pemasangan Ventilator	28
2.2.4 Komplikasi Pemasangan Ventilator	29
2.3 Kerangka Pemikiran.....	31
BAB III METODE PENELITIAN.....	33
3.1 Rancangan Penelitian	33
3.2 Subjek Penelitian.....	33
3.2.1 Populasi.....	33
3.2.2 Kriteria Inklusi – Eksklusi.....	33
3.3 Jumlah Sampel	34
3.3.1 Besar sampel	34
3.3.2 Cara pengambilan sampel.....	34
3.4 Variabel Penelitian	34
3.5 Definisi Operasional	34
3.6 Instrumen penelitian.....	37
3.7 Alur Penelitian.....	37
3.8 Analisis Data.....	38
3.9 Aspek Etika Penelitian	38
3.10 Tempat dan Waktu Penelitian	38
3.10.1 Tempat Penelitian	38
3.10.2 Waktu Penelitian	38
3.11 Jadwal Penelitian.....	38
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	40
4.1 Diskripsi Hasil	40

4.1.1	Analisis Deskriptif	40
4.1.2	Analisis Statistik.....	44
4.2.	Pembahasan Hasil Penelitian	50
4.2.1	Deskripsi Faktor yang Berhubungan dengan COVID-19.....	50
4.2.2	Analisis Statistik Faktor-faktor yang berhubungan dengan COVID-19	55
4.3	Keterbatasan Peneliti	56
BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....		58
5.1	Simpulan.....	58
5.2	Saran.....	59
5.2.1	Bagi Rumah Sakit	59
5.2.2	Bagi Peneliti Selanjutnya	59
DAFTAR PUSTAKA.....		60
LAMPIRAN.....		67

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Definisi Operasional.....	34
Tabel 3.2 Jadwal Penelitian.....	39
Tabel 4.1 Karakteristik Usia Dan Jenis Kelamin pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Perode Bulan Juli – September 2021.....	40
Tabel 4.2 Hasil Pemeriksaan Penunjang pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Perode Bulan Juli – September 2021	41
Tabel 4.3 Faktor Komorbid pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Perode Bulan Juli – September 2021.....	42
Tabel 4.4 Mortality Rate pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Perode Bulan Juli – September 2021.....	43
Tabel 4.5 Hasil Uji Korelasi antara Kategori CT dengan Jenis kelamin pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Periode.....	44
Tabel 4. 6 Hasil Uji Korelasi antara Kategori CT dengan Usia pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto	45
Tabel 4.7 Hasil Uji Korelasi antara Kategori CT dengan Nilai Ddimer pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto	46
Tabel 4.8 Hasil Uji Korelasi antara Kategori CT dengan Pemeriksaan Radiologi pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto	46
Tabel 4.9 Hasil Uji Korelasi antara Kategori CT dengan Komorbid Hipertensi pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto	47
Tabel 4.10 Hasil Uji Korelasi antara Kategori CT dengan Komorbid DM pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto	48
Tabel 4.11 Hasil Uji Korelasi antara Kategori CT dengan Komorbid Penyakit Kardiovaskuler pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Perode Bulan Juli – September 2021	48
Tabel 4. 12 Hasil Uji Korelasi antara Kategori CT dengan IMT pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto	49
Tabel 4. 13 Hasil Uji Korelasi antara Kategori CT dengan Status saat Keluar Perawatan pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Periode Bulan Juli – September 2021	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Struktur SARS-CoV-2	11
Gambar 2.2 Siklus Hidup SARS-CoV-2	12
Gambar 2.3 Tinjauan Gejala, Manifestasi Sistemik dan Komplikasi COVID-19.22	
Gambar 2.4 Mekanisme Potensial dari Komplikasi Kardiovaskular Akibat COVID-19.	24
Gambar 2.5 High Flow Nasal Cannula.....	27
Gambar 2.6 Ventilator Mekanikal.....	27
Gambar 2.7 Kerangka Pemikiran.....	32
Gambar 3.1 Alur Penelitian	37

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Jumlah Sampel	67
Lampiran 2. Dummy Table Karakteristik Jenis Kelamin Pasien	67
Lampiran 3. Dummy Table Karakteristik Jenis Kelamin Pasien	67
Lampiran 4. Dummy Table Faktor Komorbid Pasien	68
Lampiran 5. <i>Dummy Table</i> Hasil Pemeriksaan Penunjang Radiologi (Foto thoraks/ CT-Scan)	68
Lampiran 6. Dummy Table Hasil Pemeriksaan Penunjang D-dimer	68
Lampiran 7. Dummy Table Hasil Pemeriksaan Penunjang CT-Value	68

DAFTAR SINGKATAN

SARSCoV- 2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2</i>
COVID-19	<i>Corona virus disease 2019</i>
MERS-CoV	<i>Middle East respiratory syndrome coronavirus</i>
SARS	<i>Severe Acute Respiratory Illness</i>
MV	<i>Mechanical Ventilation</i>
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
CT	<i>Cycle Threshold</i>
IMT	Indeks Masa Tubuh
MODS	<i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i>
IL	Interlukin
IFN	Interferon
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
ACE-2	<i>Angiotensin converting enzyme 2</i>
ARB	<i>Angiotensin Receptor Blocker</i>
DM	Diabetes melitus
TMPRSS2	Protease serin transmembrane tipe 2
PRRs	<i>Pattern Recognition Receptors</i>
APC	<i>Antigen Presenting Cell</i>
SKA	Sindrom Koroner Akut
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
HCU	<i>High Care Unit</i>
MCP-1	Monosit Chemoattractant Protein-1
MIP-1A	Makrofag Inflamasi Protein-1 α
PT	<i>Prothrombin Time</i>
APTT	<i>Activated Partial Thrombo-Plastin Time</i>
IVAC	<i>Infection-related Ventilator-associated Complications</i>
VILI	<i>Ventilator-induced Lung Injury</i>
IMA	Infark miokard akut

rRTPCR	Real-Time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
HFNC	<i>High Flow Nasal Cannula</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CSIS	<i>Centre for Strategic and International Studies</i>
ICTV	<i>International Committee on Taxonomy of Viruses</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARSCoV- 2), pertama kali ditemukan di Wuhan, provinsi Hubei, Cina. Sejak 31 Desember 2019 hingga 3 Januari 2020 kasus ini meningkat pesat, ditandai dengan dilaporkannya sebanyak 44 kasus. Sejak saat itu, virus tersebut menyebar cepat ke seluruh dunia dan pada 12 Maret 2020, WHO mengumumkan COVID-19 sebagai pandemi. Hingga tanggal 29 Maret 2020 telah terdapat 634.835 kasus dengan 33.106 jumlah kematian di seluruh dunia. Indonesia sudah ditetapkan 1.528 kasus COVID-19 dengan 136 kasus kematian. Jumlah kasus per 20 Mei 2020 adalah 4.806.299 orang dan menyebabkan 318.599 kematian di seluruh dunia. SARS-CoV-2 serta SARS-CoV dan *Middle East respiratory syndrome coronavirus* (MERS-CoV) menyebabkan pneumonia berat dengan tingkat kematian masing-masing 2,9%, 9,6% dan 36%.^{1,2} Pada bulan Juli 2021 Indonesia mengalami peningkatan yang sangat tinggi dari bulan sebelumnya yaitu peningkatan 948.467 kasus positif baru dengan 20.877 kematian. Pada bulan Agustus peningkatan menjadi lebih tinggi yaitu 988.567 kasus positif dengan 47.713 kasus kematian. Pada bulan September kasus mulai menurun dengan 284.844 kasus positif dan 17.505 kasus kematian.³

Coronavirus merupakan virus RNA yang termasuk dalam genus betacoronavirus. Hasil analisis filogenetik menunjukkan coronavirus termasuk subgenus yang sama dengan virus yang menyebabkan wabah *Severe Acute Respiratory Illness* (SARS) dahulu, yaitu Sarbecovirus. Atas dasar tersebut, *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) mengajukan nama SARS-CoV-2 untuk virus pandemi ini.^{1,4,5} Dalam penelitian yang dilakukan oleh Roedl *et al*, dari 223 pasien kritis dengan COVID-19, terdapat 35% pasien meninggal di ICU. Tingkat kematian berdasarkan penelitian tersebut adalah sebesar 44% pada pasien dengan ventilasi mekanik dan 7% pada pasien dalam kelompok *non-Mechanical Ventilation* (MV).⁶ Penelitian lain yang dilakukan oleh Hobohm *et al* menunjukkan MV sebagai salah satu faktor risiko yang berperan dalam kenaikan

terjadinya komplikasi pada saat pengobatan dan kematian di rumah sakit. Lebih dari 90% pasien yang menggunakan ventilator dengan infeksi COVID-19 menderita pneumonia dan sekitar 40% dari mereka terkena ARDS. Sesuai dengan literatur, mayoritas pasien yang menggunakan ventilator berjenis kelamin laki-laki (sekitar 70%), obesitas dan sebagian besar menderita penyakit hati atau kardiovaskular.⁷

Usia merupakan salah satu faktor yang menyebabkan orang berisiko terkena COVID-19. Orang lanjut usia (lansia) lebih rentan terinfeksi dan dua kali lipat lebih berisiko terkena COVID-19 daripada yang muda.⁸ Periode dari awal mula timbulnya gejala hingga kematian juga tergantung dari usia pasien.⁹ Jenis kelamin juga berpengaruh terhadap risiko seseorang terkena COVID-19. Pada Provinsi DKI Jakarta kasus positif COVID-19 per tanggal 1 juli 2022, lebih banyak didapatkan pada wanita yaitu sebesar 51,3%, namun angka kematian lebih tinggi pada pria yaitu sebesar 52,9%.¹⁰

D-dimer adalah produk akhir dari denaturasi ikatan silang fibrin oleh kerja plasmin dalam sistem fibrinolitik. Tes D-dimer digunakan untuk memeriksa trombosis. Hasil tes positif menunjukkan adanya bekuan darah.¹¹ Peningkatan konsentrasi D-dimer pada serum mengindikasikan terjadi suatu proses koagulasi intravaskular.¹² Hasil nilai tertinggi D-dimer 3.600 ng/mL dan terendah 100 ng/mL dengan rata-rata 1.800 ng/mL.¹¹ D-dimer akan meningkat secara signifikan pada pasien COVID-19 yang parah.¹³

Ambang batas siklus atau biasa disebut Cycle Threshold (CT) adalah jumlah siklus termal dimana sinyal fluoresen melebihi latar belakang dan dengan demikian melintasi ambang positif. Tes RT-PCR tipikal akan memiliki maksimum 40 siklus termal. Semakin rendah nilai CT, semakin tinggi jumlah materi genetik virus dalam sampel. Peningkatan 3 poin nilai CT kira-kira setara dengan penurunan 10 kali lipat dalam materi genetik virus.¹³

Pemeriksaan radiologi memiliki peran penting dalam diagnosis COVID-19. Pemeriksaan radiologi membantu menilai dan melihat perkembangan penyakit. Pada beberapa kasus dengan hasil tes virologi yang negatif, pemeriksaan radiologi dapat menunjukkan adanya infeksi paru-paru. Pemeriksaan radiologi berperan penting dalam penegakkan diagnosis dan penilaian pengobatan pada COVID-19.¹⁴

Tingkat keparahan penyakit COVID-19 dipengaruhi oleh beberapa hal seperti usia dan faktor komorbid. Faktor komorbid umumnya seperti hipertensi, diabetes, penyakit paru-paru (ARDS) dan obesitas.¹⁵ Pasien obesitas memiliki risiko lebih tinggi untuk penyakit lain, seperti diabetes, hipertensi dan penyakit kardiovaskular yang meningkatkan keparahan dan risiko kematian pada pasien COVID-19.¹⁶ Hasil observasi Foncea et al pada tahun 2020 menunjukkan bahwa kebutuhan ventilasi mekanik secara signifikan lebih tinggi pada pasien obesitas yaitu sekitar 81,8% dibandingkan pasien kurus yang hanya 41,9%.¹⁵ Pada penelitian Arthur Simonnet, dkk di Perancis, diketahui proporsi pasien yang membutuhkan ventilator mekanik invasif meningkat pada pasien obesitas dengan IMT > 30 dibandingkan pasien dengan IMT <25.¹⁷

Hipertensi dalam penelitian Wu et al. (2020) adalah komorbid paling umum yang menyebabkan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS). Data dari Satgas COVID-19 menunjukkan hipertensi sebagai faktor komorbid yang paling banyak yaitu sebesar 49,9% dengan kasus kematian sebesar 9,1%.^{10,18} Pada Provinsi DKI Jakarta pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan penyakit penyerta tertinggi yaitu hipertensi dengan persentase 56,2%. Pasien yang meninggal dengan penyakit penyerta hipertensi sebesar 16,1%.¹⁰ Pada Provinsi DKI Jakarta penyakit penyerta tertinggi kedua pada pasien terkonfirmasi COVID-19 adalah penyakit diabetes melitus dengan persentase 36,4%. Pasien yang meninggal dengan penyakit penyerta diabetes melitus sebesar 11,9%.¹⁰

Berdasarkan latar belakang di atas yaitu tingginya kejadian COVID-19 pada periode Juli hingga September dan beberapa faktor yang menyebabkan pasien COVID-19 menggunakan ventilator seperti usia, jenis kelamin, faktor komorbid pasien (Obesitas, Diabetes Melitus, Hipertensi, dan Penyakit Kardiovaskular), serta hasil pemeriksaan penunjang (D-dimer, Radiologi, dan CT-Value), maka penulis tertarik untuk meneliti mengenai “Gambaran Pasien COVID-19 Dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Periode Bulan Juli-September 2021”. Peneliti juga melihat gambaran *outcome* pasien dengan ventilator saat perawatan apakah sembuh atau meninggal. Penelitian ini diambil di RSPAD Gatot Soebroto karena RSPAD

merupakan rumah sakit rujukan pasien COVID-19 dan merupakan rumah sakit rujukan tertinggi di Tentara Nasional Indonesia (TNI).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana karakteristik usia dan jenis kelamin pasien COVID-19 dengan ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Periode Bulan Juli- September 2021?
2. Bagaimana hasil pemeriksaan penunjang (D-dimer, Radiologi dan CT-Value) pasien COVID-19 dengan ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Periode Bulan Juli- September 2021?
3. Bagaimana faktor komorbid (Obesitas, Diabetes Melitus, Hipertensi dan Penyakit Kardiovaskular) pada pasien COVID-19 dengan ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Periode Bulan Juli- September 2021?
4. Berapa *mortality rate* pasien COVID-19 dengan ventilator yang hidup dan meninggal saat perawatan di RSPAD Gatot Soebroto Periode Bulan Juli- September 2021?
5. Bagaimana hubungan CT Value dengan karakteristik usia pasien COVID-19 dengan ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Periode Bulan Juli- September 2021?
6. Bagaimana hubungan CT Value dengan hasil pemeriksaan penunjang (Radiologi dan CT-Value) pasien COVID-19 dengan ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Periode Bulan Juli- September 2021?
7. Bagaimana hubungan CT Value dengan faktor komorbid (Obesitas, Diabetes Melitus, Hipertensi dan Penyakit Kardiovaskular) pasien COVID-19 dengan ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Periode Bulan Juli- September 2021?
8. Bagaimana hubungan CT Value dengan *mortality rate* pasien COVID-19 dengan ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Periode Bulan Juli- September 2021?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui gambaran pasien COVID-19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Periode Bulan Juli-September 2021.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik usia dan jenis kelamin pasien COVID-19 dengan ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Periode Bulan Juli- September 2021.
2. Mengetahui hasil pemeriksaan penunjang (D-dimer, Radiologi dan CT-Value) pada pasien COVID-19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Periode Bulan Juli-September 2021.
3. Mengetahui faktor komorbid (Obesitas, Diabetes Melitus, Hipertensi dan Penyakit Kardiovaskular) pada pasien COVID-19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Periode Bulan Juli-September 2021.
4. Mengetahui *mortality rate* pasien COVID-19 dengan ventilator yang hidup dan meninggal saat perawatan di RSPAD Gatot Soebroto Periode Bulan Juli-September 2021.
5. Mengetahui CT Value dengan karakteristik usia pasien COVID-19 dengan ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Periode Bulan Juli- September 2021?
6. Mengetahui CT Value dengan hasil pemeriksaan penunjang (Radiologi dan CT-Value) pasien COVID-19 dengan ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Periode Bulan Juli- September 2021?
7. Mengetahui CT Value dengan faktor komorbid (Obesitas, Diabetes Melitus, Hipertensi dan Penyakit Kardiovaskular) pasien COVID-19 dengan ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Periode Bulan Juli- September 2021?
8. Mengetahui CT Value dengan *mortality rate* pasien COVID-19 dengan ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Periode Bulan Juli- September 2021?

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Penelitian ini diharapkan memberikan data mengenai gambaran pasien COVID-19 dengan ventilator dan dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat Praktis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan pengetahuan yang dapat digunakan dalam lingkup kesehatan untuk penatalaksanaan terhadap pasien COVID-19 dengan ventilator.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 COVID-19

2.1.1 Definisi

Serangkaian kasus pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya muncul di Kota Wuhan Provinsi Hubei China pada akhir tahun 2019.⁹ Kasus tersebut merupakan kasus infeksi virus menular yang disebut Corona virus disease 2019 (COVID-19), yang disebabkan oleh virus baru sindrom pernapasan akut yaitu *Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus 2* (SARS-CoV-2), virus ini merupakan agen penyebab untuk cluster pneumonia yang terjadi. Virus tersebut ditemukan berdasarkan analisis sekuensing mendalam dari saluran pernapasan bagian bawah.^{9,19} Coronavirus akan menggunakan sel epitel dan mukosa saluran napas sebagai target awal dan menyebabkan infeksi pada saluran pernapasan atau kerusakan organ.^{1,20} Virus ini dapat menyebabkan gejala seperti sakit tenggorokan, tremor, kebingungan, demam tinggi, sesak napas, batuk kering, sakit kepala, mual, muntah dan diare pada pasien.²¹ Spektrum klinis COVID-19 beragam, mulai dari gejala mirip flu ringan hingga sindrom gangguan pernapasan akut, kegagalan banyak organ dan kematian. Usia tua, diabetes dan penyakit penyerta lainnya dilaporkan sebagai prediktor bermakna dari morbiditas dan mortalitas.²² Peradangan kronis, peningkatan aktivitas koagulasi, gangguan respons imun dan potensi kerusakan langsung pankreas oleh SARS-CoV-2 mungkin menjadi salah satu mekanisme yang mendasari hubungan antara diabetes dan COVID-19.²³

2.1.2 Gambaran Klinis dan Diagnosis COVID-19

COVID-19 muncul sebagai infeksi akut dari saluran pernapasan yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 dan banyak didiagnosis banding dengan virus pneumonia yang umum seperti influenza, parainfluenza, infeksi adenovirus, infeksi virus pernapasan syncytial, infeksi metapneumovirus dan lain-lain. Oleh karena itu, dalam menegakkan diagnosis penting untuk menanyakan riwayat perjalanan dan kontak kepada pasien yang dicurigai terinfeksi COVID-19.²⁴ Pasien COVID-19

umumnya mengalami gejala utama seperti demam, batuk dan sesak napas. Gejala lain pasien bisa seperti mialgia, anoreksia, malaise, nyeri menelan, mual/muntah, kongesti nasal, sakit kepala dan diare. Pada kasus berat pasien COVID-19 dapat mengalami pneumonia berat, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsis, syok sepsis dan *multiple organ dysfunction syndrome* (MODS).^{4,25} Pasien COVID-19 mengalami demam di atas 38 °C. Pasien juga mengalami batuk, kelelahan dan nyeri otot, mereka yang memiliki sistem kekebalan yang lemah juga mengalami sesak napas yang terus-menerus. Beberapa pasien juga mengalami ekspektorasi (28%), sakit kepala (8%), hemoptisis (5%) dan diare (3%), pasien lanjut usia dan yang memiliki faktor komorbid serta ARDS akan memiliki prognosis lebih buruk setelah terinfeksi virus.²⁶ Gambaran klinis gejala pasien dapat dilihat pada Gambar 2.3.

RT-PCR (*Reverse transcription polymerase chain reaction*) adalah metode untuk mendeteksi ada atau tidaknya virus SAR-Cov-2. RT-PCR adalah teknik laboratorium yang digunakan untuk mengidentifikasi keberadaan materi genetik tertentu melalui sebuah proses amplifikasi biokimia menggunakan enzim dan didasarkan pada target tertentu. RT-PCR hanya mendeteksi RNA. RT-PCR dapat mendeteksi RNA dalam jumlah kecil dengan waktu yang sangat singkat. Hasil dari pemeriksaan RT-PCR akan memunculkan nilai CT atau *cycle threshold*. Ambang batas siklus atau biasa disebut Cycle Threshold (CT) adalah jumlah siklus sampel mulai terbaca yang menunjukkan awal mulainya fase pertumbuhan eksponensial, semakin rendah nilai CT semakin tinggi jumlah DNA target sebaliknya semakin tinggi nilai CT semakin rendah jumlah DNA target. Tes RT-PCR tipikal akan memiliki maksimum 40 siklus termal. Semakin rendah nilai CT, semakin tinggi jumlah materi genetik virus dalam sampel. Peningkatan 3 poin nilai CT kira-kira sama dengan penurunan 10 kali lipat materi genetik virus. Nilai CT yang diperoleh dengan cara ini bersifat semi-kuantitatif dan mampu membedakan viral load tinggi dan rendah. Nilai CT tidak dapat secara langsung dibandingkan antara pengujian dari jenis yang berbeda karena variasi dalam sensitivitas, reagen kimia, gen target, siklus parameter, metode interpretatif analitik, persiapan dan teknik ekstraksi sampel. Nilai CT juga tidak tersedia untuk semua molekul SARS-CoV-2.¹³

Berdasarkan beratnya kasus, COVID-19 dibedakan menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat dan kritis. 12 Dari 55.924 kasus terkonfirmasi di China hingga 20 Februari 2020, sekitar 80% pasien berada dalam kasus ringan hingga sedang, 13,8% kasus berat dan 6,1% dalam keadaan kritis. Pasien tanpa gejala telah dilaporkan namun belum dapat diidentifikasi besarnya proporsi kasus.²⁷

Pada pasien dengan kasus derajat ringan dapat ditemukan gejala seperti demam, batuk, fatigue, anoreksia, mialgia dan napas pendek. Dapat pula muncul gejala atipikal seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, hilang penghidu (anosmia) atau hilang pengecapan (ageusia). Pada pasien dengan kasus derajat sedang untuk pasien anak-anak dapat ditemukan gejala klinis pneumonia tidak berat, seperti batuk atau sulit bernapas dan napas cepat dan/atau adanya tarikan dinding dada. Pada pasien remaja atau dewasa didapatkan gejala klinis pneumonia, seperti demam, batuk, sesak, napas cepat, namun tidak ada tanda dari pneumonia berat termasuk $SpO_2 \geq 93\%$.^{1,28}

Pada pasien dengan kasus derajat berat, untuk pasien anak ditemukan gejala klinis pneumonia seperti batuk atau kesulitan bernapas, ditambah setidaknya satu dari tanda berikut:

- 1) sianosis sentral atau $SpO_2 < 93\%$,
- 2) distres pernapasan berat,
- 3) tanda bahaya umum, seperti tidak mau menyusu atau minum, letargi atau penurunan kesadaran, atau kejang,
- 4) napas cepat/takipnea.

Selanjutnya pada pasien remaja atau dewasa ditemukan gejala klinis pneumonia seperti demam, batuk, sesak, napas cepat, ditambah satu dari tanda berikut:

- 1) frekuensi napas $> 30x$ /menit,
- 2) distres pernapasan berat,
- 3) $SpO_2 < 93\%$.

Sedangkan pasien dengan kondisi kritis sudah dalam keadaan ARDS, sepsis, dan syok sepsis.^{1,28}

Fase klinis perjalanan penyakit COVID-19 terbagi 3 tahap atau tingkat keparahan yaitu:^{26,29,30}

a. Tahap 1 (ringan)

Pada tahap ini merupakan masih tahap infeksi dini atau tahap awal pembentukan penyakit. Pada tahap ini melibatkan periode inkubasi terkait dengan gejala ringan dan sering non-spesifik seperti malaise, demam dan batuk kering. Selama periode ini nCov-2019 akan bertempat tinggal di dalam host, terutama berfokus pada sistem pernapasan.

b. Tahap 2 (moderat)

Pada tahap kedua ini akan membuat penggandaan virus dan peradangan lokal di paru. Selama tahap ini, pasien mengalami batuk, demam dan mungkin hipoksia. Hasil Pencitraan dengan roentgenogram dada atau CT scan akan menggambarkan infiltrasi bilateral atau opasitas *ground glass*. Tes darah menunjukkan peningkatan limfopenia. Pada tahap ini sebagian besar pasien dengan COVID-19 akan perlu dirawat di rawat inap untuk pengamatan dan manajemen dekat. Terdapat kemungkinan bahwa pasien akan membutuhkan ventilasi mekanik pada tahap ini.

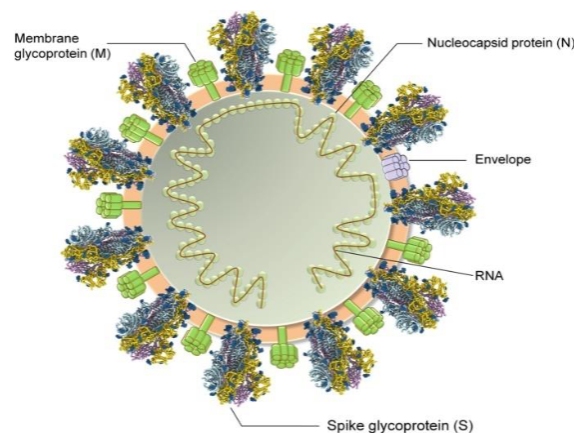
c. Tahap 3 (berat)

Pada tahap ini merupakan tahapan yang paling parah yang memanifestasikan sebagai sindrom hiperperadangan sistemik ekstra-paru, dan penanda peradangan sistemik tampak meningkat. Penelitian telah menunjukkan bahwa sitokin inflamasi dan biomarker seperti *interleukin* (IL)-2, IL-6, IL-7, faktor granulosit koloni merangsang, makrofag protein inflamasi 1- α , tumor nekrosis faktor- α , C-reaktif protein, feritin, dan D-dimer secara signifikan meningkat pada pasien dengan manifestasi yang lebih parah.

2.1.3 Etiologi COVID-19

Coronavirus merupakan virus RNA rantai tunggal dan rantai positif yang masuk keluarga coronaviridae yang dibagi menjadi subfamili menurut serotip dan genotip karakteristik yang meliputi α , β , γ dan δ .^{1,20} Virus corona diselimuti, partikel simetris ikosahedral, berdiameter kira-kira 80-220 nm yang mengandung genom RNA *positif-sense non-segmented*, untai tunggal, berukuran sekitar 26-32 kb.³¹ Struktur virus dapat dilihat pada Gambar 2.1. Virus SARS-CoV-2 menyebar

melalui droplet respiratorik yang dihasilkan saat bersin atau batuk dan dapat juga secara tidak langsung melalui objek atau permukaan yang terkontaminasi. Transmisi dapat terjadi dari pasien simptomatik maupun asimtomatik. Masa inkubasi COVID-19 sekitar 2-14 hari.^{4,25} Pada penelitian lain juga diungkapkan rata-rata masa inkubasinya adalah 4 hari dengan rentang waktu 2 sampai 7 hari.²⁰ Coronavirus mempunyai sampul *enveloped* dengan partikel bulat dan seringkali berbentuk pleomorfik. Dinding coronavirus dilapisi oleh protein S sebagai protein antigenik utama yang berikatan dengan reseptor yang di tubuh hostnya. Terdapat enam jenis coronavirus yang ditemukan di saluran napas pada manusia yaitu 229E, NL63 dari genus *Polyomavirus*, OC43 dan HKU1 dari genus *Betacoronavirus*, MERS-CoV dan SARS-CoV. Coronavirus jenis baru atau SARS-CoV-2 dapat diklasifikasikan dalam kelompok betacoronavirus yang menyerupai SARS-CoV dan MERS-CoV tetapi tidak sama persis.^{1,20}

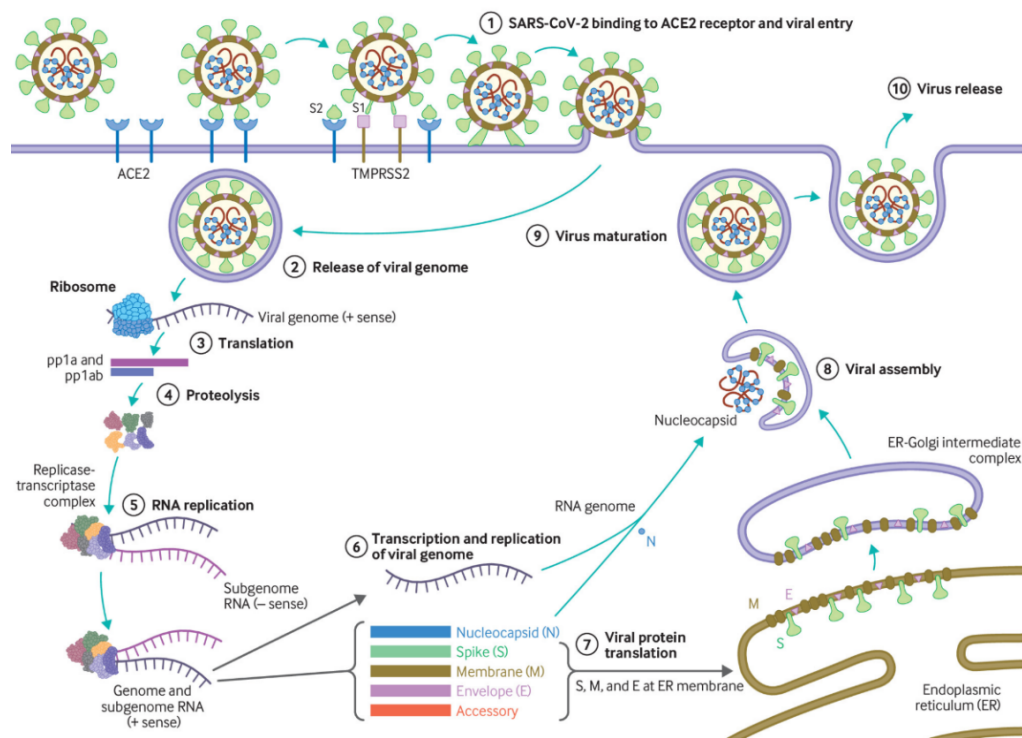


Gambar 2.1 Struktur SARS-CoV-2

Dikutip dari: W. Gunardi, 2020.³²

Materi genetik atau genom dari SARS-CoV-2 adalah *Ribonucleic Acid* (RNA) rantai tunggal *positive sense*. Siklus hidup SARS-CoV-2 dimulai dengan SARS-CoV-2 yang berikatan dengan sel inang dengan cara berikatannya protein spike (S) dengan reseptor *Angiotensin converting enzyme 2* (ACE-2) yang terdapat di permukaan sel pada paru, hepar, saluran pencernaan, dan ginjal, kemudian protein S akan akan membelah menjadi S1 dan S2 dengan bantuan protease. Ketika S1

berikatan dengan reseptor ACE-2, S2 berperan dalam proses fusi membran sel SARS-Cov-2 dengan sel inang sehingga genome SARS-CoV-2 dapat masuk ke dalam sitoplasma sel inang dengan cara endositosis dan memulai proses multiplikasi dengan translasi dan transkripsi selanjutnya setelah terbentuk RNA SARS-CoV-2 yang baru maka akan terjadi penyatuan kembali komponen virus kemudian virus akan mengalami maturasi dan bermigrasi ke membran sel host dan akhirnya SARS-CoV-2 yang baru akan keluar dari sel inang dengan cara eksositosis. Siklus Hidup SARS-CoV-2 dapat dilihat pada Gambar 2.2.³²⁻³⁴



Gambar 2.2 Siklus Hidup SARS-CoV-2

Dikutip dari: M. Cevik et al, 2020.³⁴

2.1.4 Faktor Risiko dan Komorbiditas

Pasien yang sudah memiliki penyakit bawaan seperti diabetes mellitus, hipertensi, dan penyakit kardiovaskular terdapat peningkatan pada reseptor ACE2.^{35,36} Menurut *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), faktor risiko yang paling penting adalah kontak langsung dengan penderita Covid-19. Baik

itu tinggal serumah atau memiliki riwayat berpergian ke tempat pandemik. Tenaga medis adalah salah satu risiko paling tinggi tertular SARS-CoV-2 ini.²⁰

Faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan COVID-19 terdiri dari:

a. Usia

Pada usia produktif memiliki kemungkinan besar terkena COVID-19 karena mobilitas dan aktifitas yang tinggi di luar rumah. *Centre for Strategic and International Studies* (CSIS) mengungkapkan bahwa transmisi infeksi berasal dari kelompok dengan mobilitas dan aktifitas yang tinggi, yaitu kelompok usia yang muda.⁸ Pada pasien lanjut usia juga memiliki kemungkinan risiko lebih besar terkena SARS-CoV-2 karena lansia memiliki komorbiditas seperti penyakit kardiovaskular, hipertensi, penyakit ginjal kronis, dan diabetes mellitus.³⁵ Coronavirus menginfeksi semua usia, namun jarang terjadi pada orang berusia di bawah 14 tahun dan jarang disertai gejala. Risiko terinfeksi COVID-19 meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Berdasarkan penelitian bivariat dan multivariat, umur di atas 62 tahun berisiko 1,31 kali lebih besar dibandingkan umur di bawah 62 tahun. Kaitan penuaan dengan COVID-19 adalah penuaan berdampak buruk pada fungsi paru-paru dan menunda aktivasi sistem imun yang menyebabkan replikasi virus lebih mudah terjadi, virus lebih banyak menghasilkan respon proinflamasi, dan meningkatkan risiko kematian. Orang yang lanjut usia juga mengalami proses degenerative anatomi dan fisiologi tubuh sehingga rentan terhadap penyakit dan imunitas yang menurun.³⁷ Penelitian di RS Aminah Kota Tangerang berdasarkan jenis kelamin laki-laki berisiko 1,37 kali dibandingkan individu berjenis kelamin perempuan.³⁸

b. Jenis Kelamin

Laki-laki perokok aktif adalah faktor risiko dari infeksi COVID-19. Jenis kelamin laki-laki lebih berisiko terinfeksi COVID-19 dibandingkan dengan jenis kelamin perempuan, berhubungan dengan tingkat merokok yang jauh lebih tinggi pada laki-laki daripada perempuan pada penelitian di China karena merokok diduga ada peningkatan ekspresi reseptor ACE2.³⁶ Pria diketahui memiliki ekspresi ACE2 lebih tinggi yang telah dikaitkan dengan hormon seks yang membuat pria lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2. Ekspresi ACE2 dikodekan oleh gen pada

kromosom X, perempuan heterozigot dan laki-laki homozigot sehingga berpotensi meningkatkan ekspresi ACE2. Infeksi SARS-CoV-2 dan beberapa gejala klinis lainnya dapat dinetralisir karena wanita membawa alel X heterozigot yang disebut metamorfosis seksual. Dibandingkan dengan hubungan seks-mortalitas, pria memiliki risiko kematian 1,86 kali lebih tinggi daripada wanita.³⁹ Hasil penelitian COVID-19 di RS Haji Jakarta didapatkan pasien terkonfirmasi COVID-19 lebih banyak ditemukan pada laki-laki dibandingkan perempuan.¹¹

c. Obesitas

Obesitas mempengaruhi ukuran, fungsi dan perluasan paru-paru yang juga mempengaruhi tingkat keparahan penyakit. Pada obesitas, volume ekspirasi paksa dalam satu detik (FEV1) dan kapasitas volume paksa (FVC) berkurang dan menyebabkan kontraktibilitas diafragma berkurang.¹⁶ *Obesity and its implications for COVID-19 mortality* mengatakan obesitas dapat menurunkan volume cadangan ekspirasi, kapasitas fungsional dan penyesuaian sistem respirasi.¹⁷ Ini mengarah pada prognosis yang buruk dan pasien COVID-19 yang obesitas berisiko mengalami komplikasi paru.¹⁶ Pada studi kasus yang dilakukan di Shenzhen, China mendapatkan bahwa pasien obesitas cenderung memiliki gejala batuk dan demam sebagai gejala awal terutama pada laki-laki akan meningkatkan risiko keparahan penyakit pada COVID-19.¹⁷ Obesitas itu sendiri adalah keadaan inflamasi kronis tingkat rendah yang berdampak langsung dan tidak langsung pada penyakit menular. Jaringan adiposa menghasilkan sejumlah besar adipokin yang bertindak sebagai molekul pemberi sinyal dengan berbagai efek pada sistem organ termasuk paru-paru. Pasien obesitas memiliki kadar adiponektin yang lebih rendah dan peningkatan leptin yang lebih tinggi. Kelebihan leptin menyebabkan lebih banyak kondisi pro-inflamasi, yang menyebabkan disfungsi kekebalan bawaan. Telah dilaporkan bahwa pasien COVID-19 dapat mengembangkan sindrom inflamasi berlebihan seperti terjadinya badai sitokin. Produksi sitokin dapat menyebabkan ARDS dan kegagalan multi-organ.¹⁵

d. Faktor komorbid Diabetes Melitus

Diabetes melitus (DM) akan meningkatkan tingkat keparahan dan mortalitas dari pasien COVID-19 terutama DM tipe 2. Hal tersebut terjadi karena faktor-faktor

risiko seperti adanya mekanisme hubungan antara diabetes melitus dengan COVID-19 terkait dengan usia lanjut, obesitas, peradangan sistemik kronis, aktivitas koagulasi yang meningkat, potensi kerusakan pancreas secara langsung, perubahan ekspresi reseptor ACE2, disregulasi aktivitas dan jumlah sel imun, terjadinya disfungsi alveolar dan disfungsi endotel yang dapat secara tidak langsung memengaruhi komplikasi yang lebih parah akibat penyakit COVID-19.⁴⁰

Penelitian pada tikus telah menunjukkan bahwa ekspresi reseptor ACE-2 meningkat pada kondisi diabetes. Ekspresi ACE-2, furin, protease tripsin tipe 1 akan meningkat pada pasien dengan diabetes tipe 1 dan tipe 2. Hal tersebut berperan dalam masuknya SARS-CoV-2 ke dalam tubuh dan mendorong replikasi virus. Gangguan fungsi sel T dan peningkatan kadar interleukin 6 (IL-6) juga berperan penting dalam meningkatkan keparahan penyakit COVID-19 pada penderita diabetes. Diabetes dapat meningkatkan keparahan infeksi COVID-19 dan bahkan meningkatkan risiko kematian akibat pembersihan virus yang berkepanjangan dari tubuh. Pemanjangan ini dapat terjadi karena terhentinya aktivitas enzim Dipeptidyl Peptidase IV (DPP4) melalui penggunaan obat antidiabetes.¹⁶ Pasien COVID-19 dengan hiperglikemia terbukti memiliki masalah klinis yang parah, mengalami peningkatan masuk ICU dan menggunakan ventilator.⁴¹ Tingginya gula darah dapat memengaruhi kemampuan virus untuk menginfeksi. Diabetes yang tidak terkontrol dapat menyebabkan peradangan sitokin yang berakibat kerusakan multi organ. Kadar serum biomarker yang berhubungan dengan peradangan seperti IL-6, protein C-reaktif, serum ferritin dan indeks koagulasi, D-dimer, secara signifikan lebih tinggi pada pasien diabetes dibandingkan dengan pasien yang tidak diabetes.^{37,40,42}

e. Faktor komorbid Hipertensi

Gugus tugas percepatan penanganan COVID-19 menggambarkan penyakit penyerta penderita COVID-19 dengan presentase tertinggi yaitu risiko penyakit hipertensi (52,4%). Hasil riset menunjukkan pasien COVID-19 dengan riwayat hipertensi memiliki jumlah limfosit yang secara signifikan lebih rendah, sehingga komorbiditas hipertensi dapat bersama-sama merupakan faktor risiko prognosis buruk pada pasien dengan COVID-19.⁴² Pengguna *angiotensin receptor blocker* (ARB) berisiko tinggi terkena COVID-19.⁴³ Data dari Satgas COVID-19

menunjukkan bahwa hipertensi sebagai kondisi penyerta positif paling banyak sebesar 49,9%. Hipertensi juga menjadi komorbid yang memiliki tingkat kesembuhan paling tinggi di Indonesia.^{10,18}

Pada penderita hipertensi yang menderita COVID-19 akan meningkatkan ekspresi ACE-2, hal itu menyebabkan kerentanan tinggi terhadap infeksi SARS-CoV-2, terutama dengan penggunaan *angiotensin receptor blocker* II (ARB) dan pengobatan angiotensin dengan penghambat enzim pengubah ACE (ACEi). Hal ini dapat berkontribusi pada eksaserbasi dan keparahan infeksi SARS-CoV-2 karena peningkatan pengikatan virus ke sel target yang menggunakan ACE-2. Reseptor ACE-2 diekspresikan oleh sel endotel, sehingga disfungsi sel endotel vaskular yang sering terlihat pada pasien hipertensi dapat meningkatkan ekspresi reseptor ACE-2. Oleh karena itu, disfungsi sel endotel pada pasien COVID-19 dengan hipertensi meningkatkan keparahan infeksi hingga meningkatkan risiko kematian.¹⁶

f. Faktor komorbid Gangguan Kardiovaskular

Pada system kardiovaskular ACE-2 berperan penting sebagai reseptor fungsional coronavirus yang dapat mengikat protein spike permukaan virus secara langsung. Virus SARS-CoV-2 memasuki sel inang melalui reseptor ACE2 yang banyak terdapat di paru-paru. ACE2 juga banyak terdapat jantung. Selain itu, ACE2 juga ditemukan di epitel usus, endotel pembuluh darah dan ginjal. Hal tersebut menjadi dasar mekanisme disfungsi multiorgan yang dapat terjadi pada infeksi SARS-CoV-2. Pasien akan rentan terinfeksi SARS-CoV-2 dengan pasien komorbid kardiovaskular dan dapat mengalami manifestasi klinis yang lebih berat karena meningkatnya ekspresi ACE2. Pasien riwayat penyakit kardiovaskular relatif tidak stabil saat terinfeksi SARS-CoV-2. Pasien dengan sindrom koroner akut (SKA) yang terinfeksi SARS-CoV-2 memiliki prognosis buruk. Pada pasien SKA, cadangan fungsional jantung berkurang akibat iskemia atau nekrosis miokard, sehingga ketika terinfeksi SARS-CoV-2, insufisiensi jantung dapat terjadi, menyebabkan perburukan mendadak.⁴

2.1.5 Patogenesis dan Patofisiologi

Coronavirus terdiri dari empat protein struktural; Spike (S), membran (M), amplop (E) dan nukleokapsid (N). Spike terdiri dari glikoprotein trimetrik

transmembran yang menonjol dari permukaan virus yang menentukan keragaman coronavirus dan tropisme inang. Spike terdiri dari dua subunit fungsional; Subunit S1 bertanggung jawab untuk mengikat reseptor sel inang dan subunit S2 adalah untuk fusi membran virus dan seluler.⁴⁴ Protein S virus akan berikatan dengan reseptor ACE2 yang berada di plasma membran sel yang melapisi saluran napas bagian atas: sel epitel hidung, bronkial, dan pneumosit, esofagus bagian atas, kolangiosit, enterosit usus halus, kolon, sel tubulus proksimal ginjal, sel miokard, endotelium vascular, serta kandung kemih untuk dapat menginfeksi manusia. Protease serin transmembran tipe II (TMPRSS2) yang berada di permukaan sel host mendukung pengambilan virus dengan memotong ACE2 dan merangsang protein S. Aktivasi protein S ini yang menyebabkan terjadinya mediasi masuknya SARS-CoV-2 masuk ke dalam sel yang ada di tubuh manusia.^{44,45}

Siklus hidup virus ke manusia terdiri dari lima langkah: perlekatan, penetrasi, biosintesis, pematangan, dan pelepasan. Setelah virus melekat ke reseptor host, virus akan masuk ke sel host melalui endositosis atau fusi membran (penetrasi). Setelah virus melepas konten-konten virus ke dalam sel host, replikasi akan terjadi karena RNA virus akan memasuki nukleus. mRNA virus akan digunakan untuk pembuatan protein virus (biosintesis) dan partikel virus baru akan dibuat (pematangan) dan akhirnya akan dilepaskan. Pada saat virus masuk ke dalam sel, antigen virus akan dipresentasikan ke *Antigen Presenting Cell* (APC) dan selanjutnya akan mengaktifasi sistem imun humoral dan seluler yang diperantarai oleh sel T dan sel B. Sistem imun humoral membentuk IgM dan IgG, IgM terhadap SARS-CoV-2 akan hilang dalam 12 hari sedangkan IgG akan bertahan di dalam tubuh lebih lama. Virus mempunyai cara untuk menghindari dari sistem imun, dengan cara menginduksi vesikel membrane ganda yang tidak mempunyai *pattern recognition receptors* (PRRs) sehingga dapat melakukan replikasi di dalam vesikel dan tidak dapat dikenali oleh sel imun.^{44,46}

Pada fase Asintomatis SARS-CoV-2 yang diterima melalui aerosol pernapasan berikatan dengan sel epitel hidung di saluran pernapasan bagian atas. Reseptor pejamu utama untuk masuknya virus ke dalam sel adalah ACE-2, yang terlihat sangat diekspresikan pada sel epitel hidung dewasa. Virus akan mengalami

replikasi dan propagasi lokal, bersama dengan infeksi sel bersilia di saluran udara konduksi. Tahap ini berlangsung beberapa hari dan respon imun yang dihasilkan selama fase ini terbatas. Meskipun memiliki *viral load* yang rendah saat ini, individu tersebut sangat menular dan virus dapat dideteksi melalui tes usap hidung.⁴⁷

Pada tahap invasi dan infeksi saluran pernapasan atas akan terjadi migrasi virus dari epitel hidung ke saluran pernapasan bagian atas melalui saluran udara penghantar karena keterlibatan saluran udara bagian atas, penyakit ini bermanifestasi dengan gejala demam, malaise dan batuk kering. Ada respon imun yang lebih besar selama fase ini yang melibatkan pelepasan C-X-C 10 motif ligan kemokin (CXCL-10) dan interferon (IFN- β dan IFN- λ) dari sel yang terinfeksi virus. Sebagian besar pasien tidak berkembang lebih dari ini. fase sebagai respon imun terpasang cukup untuk menahan penyebaran infeksi.⁴⁷

Seperlima dari semua pasien yang terinfeksi berkembang ke tahap saluran pernapasan bawah, progresi ke ARDS dan akan menimbulkan gejala yang berat. Virus menginvasi dan memasuki sel epitel alveolus tipe 2 melalui reseptor host ACE-2 dan mulai mengalami replikasi untuk menghasilkan lebih banyak nukleokapsid virus. Pneumosit yang sarat virus sekarang melepaskan banyak sitokin dan penanda inflamasi yang berbeda seperti *interleukin* (IL-1, IL-6, IL-8, IL-120 dan IL-12), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), IFN - λ dan IFN- β , CXCL-10, *monosit chemoattractant protein-1* (MCP-1) dan makrofag inflamasi protein-1 α (MIP-1 α). Badai sitokin bertindak sebagai *chemoattractant* untuk neutrofil, sel T helper CD4 dan sel T sitotoksik CD8. Sel-sel ini bertanggung jawab untuk melawan virus, tetapi dengan melakukan itu bertanggung jawab atas peradangan dan cedera paru-paru berikutnya. Sel inang mengalami apoptosis dengan pelepasan partikel virus baru, yang kemudian menginfeksi sel epitel alveolus tipe 2 yang berdekatan dengan cara yang sama. Karena cedera persisten yang disebabkan oleh sel-sel inflamasi yang diasingkan dan replikasi virus yang menyebabkan hilangnya pneumosit tipe 1 dan tipe 2, ada kerusakan alveolar difus yang akhirnya berpuncak pada sindrom gangguan pernapasan akut.^{47,48}

2.1.6 Tatalaksana dan Pengobatan Supportif COVID-19 Berat

Isolasi untuk pasien dengan gejala berat dilakukan di ruang isolasi *Intensive Care Unit* (ICU) atau *High Care Unit* (HCU) di rumah sakit rujukan. Kriteria perawatan ICU adalah

- Kebutuhan terapi oksigen > 4 L/menit
- Adanya gagal napas,
- Sepsis,
- Syok,
- Disfungsi organ akut,
- Pasien dengan risiko tinggi perburukan ARDS (umur >65 tahun, demam 39°C, adanya neutrofilia, limfositopenia, peningkatan petanda disfungsi hepar dan gagal ginjal, peningkatan CRP, PCT, dan Ferritin, peningkatan fungsi koagulasi meliputi prothrombin time, fibrinogen, dan D dimer).

Pengobatan pada pasien derajat berat dengan dilakukan istirahat total, asupan kalori yang adekuat, kontrol elektrolit rutin, pemantauan status hidrasi atau terapi cairan dan pemantauan oksigen. Pemeriksaan foto toraks serial hanya dilakukan bila terjadi perburukan. Pemantauan laboratorium meliputi darah perifer lengkap, hitung jenis dan bila fasilitas rumah sakit rujukan memadai dapat ditambahkan dengan CRP, fungsi ginjal, fungsi hati, hemostasis, LDH dan D-dimer. Selalu dimonitor bila ada tanda-tanda takipne (frekuensi napas ≥ 30 x/menit), saturasi oksigen $\leq 93\%$, PaO₂ ≤ 300 mmHg, limfopenia progresif, peningkatan CRP yang progresif, dan adanya asidosis laktat progresif. Selain memonitor tanda-tanda tersebut, harus dilakukan monitor keadaan kritis seperti gagal napas yang membutuhkan ventilasi mekanik, syok atau keggagalan multiorgan yang memerlukan perawatan ICU, tiga langkah pencegahan perburukan penyakit meliputi penggunaan *high flow nasal cannula* (HFNC) atau *non-invasive mechanical ventilation* (NIV) pada pasien dengan ARDS atau efusi paru luas, pembatasan resusitasi cairan terutama pada pasien dengan edema paru, dan posisikan pasien selalu pada keadaan sadar dan dalam posisi tengkurap (*awake prone position*). Penggunaan HFNC dijadikan sebagai terapi awal pasien kritis COVID-19 untuk menghindari penggunaan intubasi tanpa memperlambat penggunaan intubasi jika ada indikasi untuk menggunakan intubasi. Penggunaan

HFNC dapat digunakan digunakan pada ARDS dengan memberikan FiO₂ yang tinggi.⁴⁹

Pedoman penanganan pasien COVID-19 kritis meliputi:^{1,28}

- Terapi cairan konservatif;
- Resusitasi cairan dengan kristaloid;
- Norepinefrin sebagai lini pertama agen vasoaktif pada COVID-19 dengan syok;
- Antibiotik spektrum luas sedini mungkin pada dugaan koinfeksi bakteri sampai ditemukan bakteri spesifik;
- Pilihan utama obat demam adalah acetaminofen;
- Penggunaan imunoglobulin intravena (IVIg) dan plasma konvalesen COVID-19 telah dilaporkan, tetapi belum direkomendasikan rutin;
- Mobilisasi pasien setiap 2 jam untuk mencegah ulkus dekubitus;
- Berikan nutrisi enteral dalam 24-48 jam pertama.
- Pada kondisi pelayanan tidak memadai untuk ventilasi invasif, dapat dipertimbangkan pemberian oksigen nasal dengan aliran tinggi (HFNC) atau ventilasi noninvasif dengan tetap mengutamakan kewaspadaan karena risiko dispersi dari aerosol virus lebih tinggi.

2.1.7 Pemeriksaan Penunjang

a. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan hematologi rutin, hitung jenis, fungsi ginjal, elektrolit, analisis gas darah, D-dimer, hemostasis, laktat dan prokalsitonin dapat dikerjakan sesuai dengan indikasi. Trombositopenia juga kadang dijumpai, sehingga kadang diduga sebagai pasien dengue, karena gejala awal COVID-19 tidak khas, hal ini harus diwaspadai.¹ Peningkatan D-dimer yang signifikan biasa ditemukan pada pasien COVID-19 berat. D-dimer merupakan produk degradasi fibrin yang terbentuk selama proses degradasi bekuan darah oleh fibrinolisis. Peningkatan D-dimer dalam darah merupakan penanda kecurigaan trombosis. D-dimer telah seringkali dilaporkan menjadi biomarker yang berguna terkait dengan tingkat keparahan penyakit.¹³

b. Pencitraan

Pencitraan utama yang menjadi pilihan adalah foto toraks dan *Computed Tomography Scan* (CT-scan) toraks. Pada foto toraks dapat ditemukan gambaran seperti opasifikasi *ground-glass*, infiltrat, penebalan peribronkial, konsolidasi fokal, efusi pleura dan atelectasis. Foto toraks kurang sensitif dibandingkan CT scan, karena sekitar 40% kasus tidak ditemukan kelainan pada foto toraks.^{1,50}

Gambaran CT scan dipengaruhi oleh perjalanan klinis:⁵¹

- 1) Pasien asimtomatis: cenderung unilateral, multifokal, dominan gambaran *ground-glass*. Penebalan septum interlobularis, efusi pleura, dan limfadenopati jarang ditemukan.
- 2) Satu minggu sejak onset gejala: lesi bilateral dan difus, dominan gambaran *ground-glass*. Efusi pleura 5%, limfadenopati 10%.
- 3) Dua minggu sejak onset gejala: masih dominan gambaran *ground-glass* namun mulai terdeteksi konsolidasi
- 4) Tiga minggu sejak onset gejala: dominan gambaran *ground-glass* dan pola retikular. Dapat ditemukan bronkiektasis, penebalan pleura, efusi pleura dan limfadenopati.

c. Pemeriksaan Diagnostik SARS-CoV-2

- Pemeriksaan Serologi

Salah satu kesulitan utama dalam melakukan uji diagnostik tes cepat adalah memastikan negative palsu karena angka deteksi virus pada rRT-PCR tidak ideal. Selain itu, perlu mempertimbangkan onset paparan dan durasi gejala sebelum memutuskan pemeriksaan serologi. IgM dan IgA dilaporkan terdeteksi mulai hari 3-6 setelah onset gejala, sementara IgG mulai hari 10-18 setelah onset gejala. Pemeriksaan jenis ini tidak direkomendasikan WHO sebagai dasar diagnosis utama. Pasien negatif serologi masih perlu observasi dan diperiksa ulang bila dianggap ada faktor risiko tertular.⁵²

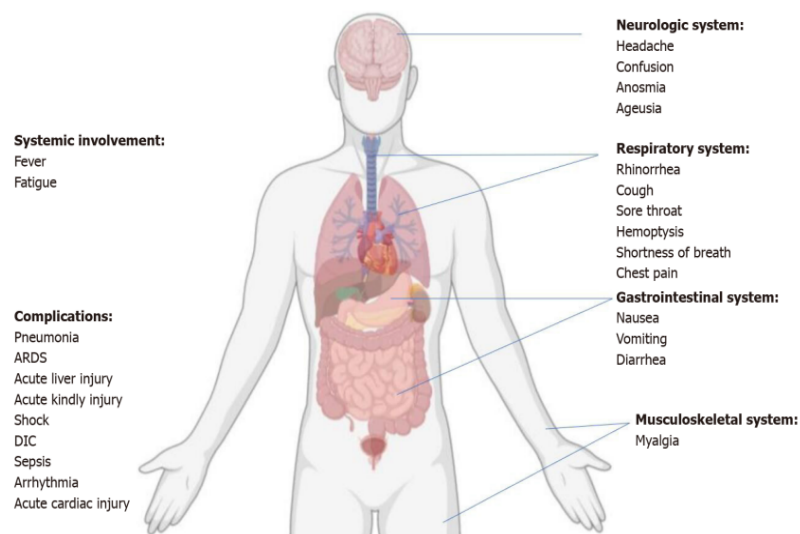
- Pemeriksaan Virologi

Saat ini WHO merekomendasikan pemeriksaan molekuler untuk seluruh pasien yang termasuk dalam kategori suspek. Pemeriksaan pada

individu yang tidak memenuhi kriteria suspek atau asimtomatis juga boleh dikerjakan dengan mempertimbangkan aspek epidemiologi, protokol skrining setempat, dan ketersediaan alat. Pengerjaan pemeriksaan molekuler membutuhkan fasilitas dengan *biosafety level 2* (BSL-2), sementara untuk kultur minimal BSL-3. Kultur virus tidak direkomendasikan untuk diagnosis rutin. Metode yang dianjurkan untuk deteksi virus adalah amplifikasi asam nukleat dengan *Real-Time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (rRT-PCR) dan dengan sequencing. Sampel dikatakan positif (konfirmasi SARS-CoV-2) bila rRT-PCR positif pada minimal dua target genom (N, E, S, atau RdRP) yang spesifik SARSCoV-2; ATAU rRT-PCR positif betacoronavirus, ditunjang dengan hasil sequencing sebagian atau seluruh genom virus yang sesuai dengan SARS-CoV-2.⁵²

2.1.8 Komplikasi COVID-19

COVID-19 adalah penyakit multi-sistemik, yang dapat terjadi dengan komplikasi saat baru muncul atau berkembang selama fase akut penyakit. Komplikasi pada sistem kardiovaskular, sistem hematologi dan sistem respirasi.⁵³ Gejala klinis dan komplikasi dapat dilihat pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Tinjauan Gejala, Manifestasi Sistemik dan Komplikasi COVID-19.

Dikutip dari A. Krishnan et al, 2021.⁴⁵

2.1.8.1 Komplikasi Kardiovaskular pada COVID-19

COVID-19 memicu terjadinya komplikasi kardiovaskular, risiko komplikasi ini lebih tinggi pada pasien usia tua atau memiliki komorbid kardiovaskular. Mekanisme potensial dari komplikasi kardiovaskular dapat dilihat pada Gambar 2.4 dibawah. Komplikasi-komplikasi yang dapat terjadi meliputi:^{4,54}

- Jaringan parut pada miokardium dan miokarditis

Pada pasien COVID-19 banyak telah dilaporkan mengalami komplikasi jaringan parut pada miokardium. Jaringan parut ini ditandai dengan peningkatan biomarker jantung yaitu troponin. Pasien dengan komorbid kardiovaskular seperti hipertensi, penyakit jantung koroner dan kardiomiopati memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami jaringan parut pada miokardium.

- Infark miokard akut (IMA)

Infark miokard akut dapat terjadi pada COVID-19 dengan berbagai mekanisme. Pada sel endotel vascular terdapat ACE-2 yang akan membuat infeksi virus secara langsung. Hal tersebut memicu instabilitas dan ruptur plak serta infark miokard tipe 1. Instabilitas dan ruptur plak juga dapat dipicu oleh respon inflamasi sistemik berat. Peningkatan kebutuhan kardiometabolik pada pasien yang sakit kritis dapat membuat terjadinya infark miokard tipe II akibat ketidakseimbangan kebutuhan dan pasokan oksigen. Demam dan takikardia yang disebabkan sepsis dan hipoksia akan semakin memperburuk fungsi jantung.

- Gagal jantung akut

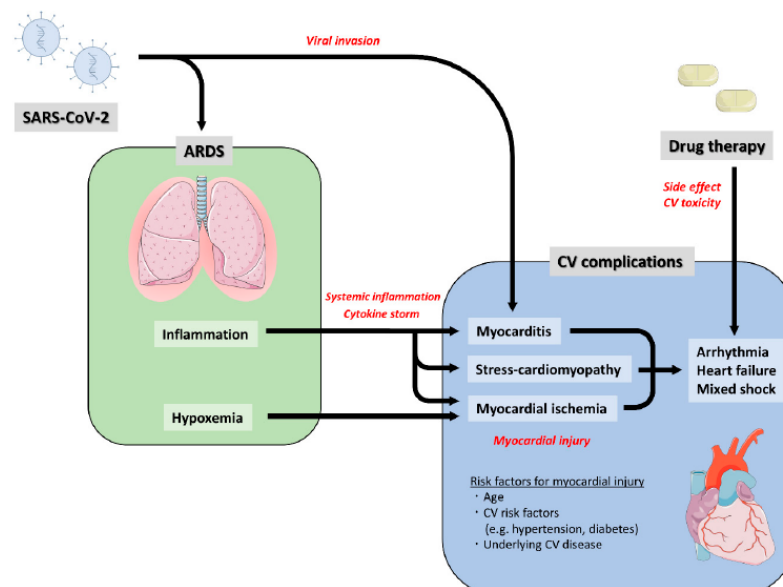
Gagal jantung akut dapat menjadi manifestasi primer pada COVID-19. Namun belum diketahui apakah gagal jantung akut pada pasien COVID-19 terjadi akibat kardiomiopati onset baru atau eksaserbasi dari gagal jantung yang tidak terdiagnosis sebelumnya. Penting untuk dicermati bahwa gagal jantung akut dapat menjadi komplikasi potensial yang terjadi pada COVID-19 ketika memberikan terapi cairan intravena. Pemberian cairan yang berlebihan perlu dihindari pada keadaan ini.

- Tromboemboli

Gangguan koagulasi sering ditemukan pada pasien COVID-19 berat dan berprognosis buruk. Peningkatan D-dimer, pemanjangan *prothrombin time* (PT) dan *activated partial thrombo-plastin time* (APTT), serta trombositopenia merupakan parameter koagulopati yang sering ditemukan. Hiperinflamasi sistemik dan jejas endotel diduga menjadi mekanisme terjadinya koagulopati pada COVID-19. Koagulopati menyebabkan keadaan hiperkoagulasi yang dapat meningkatkan risiko terjadinya komplikasi trombotik dan tromboemboli vena maupun arteri.

- Aritmia

Kejadian aritmia banyak ditemukan pada pasien dengan jejas miokardium. Berbagai mekanisme dapat memicu terjadinya aritmia pada COVID-19, meliputi jejas miokardium, miokarditis, iskemia/infark miokard, gangguan elektrolit terutama hipokalemia, efek samping terapi obat misalnya azitromisin dan klorokuin/hidroksiklorokuin yang dapat menyebabkan pemanjangan interval QTc dan memicu terjadinya takiaritmia ventrikel serta demam yang dapat memicu kasus kanalopati jantung seperti sindrom Brugada dan sindrom QT panjang.



Gambar 2.4 Mekanisme Potensial dari Komplikasi Kardiovaskular Akibat COVID-19.

Dikutip dari K. Matsushita, 2020.⁵⁴

2.1.8.2 Komplikasi Sistem Hematologi

Patofisiologi infeksi yang disebabkan oleh COVID-19 melibatkan beberapa sistem organik penting untuk mempertahankan homeostasis. Efek langsung dari hiperinflamasi SARS-CoV-2 menginduksi produksi zat kimia endogen yang mendorong perubahan hemostasis vaskular. Pembekuan darah secara langsung dipengaruhi oleh pelepasan sitokin prokoagulan dan proinflamasi yang mengaktifkan koagulasi intravaskular diseminata dan pembentukan keadaan tromboemboli yang secara agresif dapat mempengaruhi berbagai jaringan, terutama yang lebih sensitif terhadap proses iskemik, seperti paru, kardiovaskular dan jaringan serebrovaskular.⁵⁵

2.1.8.3 Komplikasi Sistem respirasi

Disfungsi yang melibatkan sistem pernapasan adalah salah satu peristiwa paling agresif yang terkait dengan perbutukan respon imun yang disebabkan oleh infeksi virus. ARDS adalah suatu bentuk cedera jaringan paru sebagai respons inflamasi terhadap berbagai faktor penyebab dan ditandai dengan adanya inflamasi, peningkatan permeabilitas vaskular, dan penurunan aerasi jaringan paru. Salah satu ciri utama ARDS pada COVID-19 adalah adanya badai sitokin. Badai sitokin merupakan respons inflamasi sistemik yang tidak normal karena produksi sitokin dan kemokin proinflamasi yang berlebihan.⁵⁶ Badai sitokin mengaktifkan proses pertahanan, merangsang jalur biokimia dan menyebabkan produksi penanda cedera jaringan dan runtuhnya jaringan paru-paru. COVID-19 juga dapat menyebabkan kegagalan pernapasan, tromboemboli paru, emboli paru, pneumonia, kerusakan pembuluh darah paru dan fibrosis paru pasca virus. Dalam sebuah penelitian, temuan klinis dan patologis menunjukkan adanya kerusakan alveolar bilateral difus pada semua pasien dengan SARS-CoV-2.^{55,57-59}

2.2 Ventilator

2.2.1 Definisi Ventilator

Ventilator atau biasa disebut *mechanical ventilation* adalah alat yang digunakan untuk membantu pasien gagal napas.⁶⁰ Ventilator mekanik adalah alat yang

dimasukkan melalui mulut dan hidung atau lubang didepan leher dan masuk ke dalam paru-paru pasien.⁶¹ Pasien yang mengalami distres pernafasan, gagal napas, henti napas maupun hipoksemia yang tidak dapat diatasi dengan pemberian oksigen termasuk dalam indikasi pemberian ventilasi mekanik. Distres pernafasan atau gagal napas disebabkan oleh ketidaklancaran ventilasi atau oksigenasi. Prosesnya dapat berupa adanya kerusakan paru pada kasus pneumonia maupun kelemahan otot pernafasan dada atau kegagalan memompa udara karena adanya distrofi otot. Prinsipnya ventilator adalah suatu alat yang dapat menghembuskan gas seperti oksigen ke dalam paru-paru pasien. Ventilator akan membantu otot pernafasan sehingga memperkuat kerja otot pernafasan.⁶⁰

2.2.2 Macam-macam Ventilator

Ventilator mekanik terbagi menjadi dua yaitu:⁶²

a. Non- invasif

Ventilasi mekanis non-invasif melibatkan penggunaan mesin yang memberikan oksigen dan menghilangkan karbon dioksida melalui perangkat eksternal seperti masker wajah. Jenis ventilasi ini paling sering digunakan untuk pasien dengan kesulitan bernapas ringan hingga sedang karena kondisi medis akut atau kronis. Pasien dengan penyakit akut yang memerlukan ventilasi non-invasif perlu pemantauan di rumah sakit untuk memastikan kesulitan bernapas mereka tidak memburuk. Pada pasien hipoksemia dan ARDS terapi oksigen sangat direkomendasikan. Pada pasien dengan hipoksemia sedang hingga kritis, terapi oksigen yang dapat diberikan adalah *High Flow Nasal Cannula* (HFNC). Komponen HFNC dapat dilihat pada Gambar 2.5. Tujuan pemberian terapi oksigen adalah mempertahankan saturasi oksigen >90%. Prinsip Kerja HFNC adalah pengantaran oksigen dengan sistem pencampuran udara dan oksigen disertai dengan pemanasan dan pengatur kelembaban, diantarkan melalui kanula hidung dengan arus tinggi mencapai 60 liter per menit sehingga dapat melampaui usaha inspirasi pasien yang bernapas spontan.⁴⁹

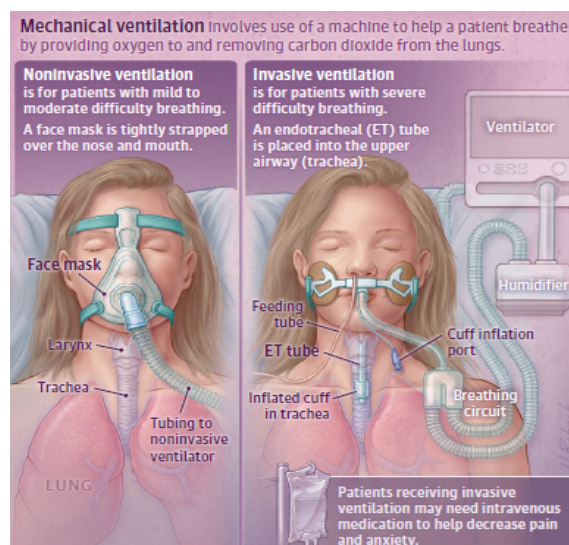


Gambar 2.5 *High Flow Nasal Cannula*

Dikutip dari D. Kurnia et al, 2022.⁴⁹

b. Invasif

Ventilasi mekanis invasif melibatkan penempatan tabung endotrakeal melalui mulut atau hidung pasien ke dalam trakea (bagian atas jalan napas yang mengarah ke paru-paru). Tabung endotrakeal terhubung ke mesin yang memberikan jumlah oksigen dan volume udara yang telah ditentukan sebelumnya, bersama dengan jumlah napas yang ditetapkan per menit. Ini disesuaikan dengan tingkat oksigen dan tingkat karbon dioksida pasien. Pasien dengan penyakit akut yang memerlukan ventilasi mekanis invasif harus dipantau di ICU. Perbedaannya non-invasive dan invasive dapat dilihat pada Gambar 2.6 dibawah.



Gambar 2.6 Ventilator Mekanikal.

Dikutip dari K. Walter, 2021.⁶²

2.2.3 Indikasi Pemasangan Ventilator

Indikasi pemakaian ventilator mekanik adalah pada pasien yang mengalami henti jantung atau cardiac arrest, henti napas atau *respiratory arrest*, hipoksemia yang tidak bisa ditangani dengan pemberian oksigen non invasif, asidosis respiratori yang tidak bisa ditangani dengan obat - obatan dan pemberian oksigen non invasif, gagal napas dan tindakan pembedahan yang menggunakan anestesi umum. Menurut Pontopidan pada tahun 2003, seseorang perlu mendapat bantuan ventilasi mekanik atau ventilator apabila pasien:⁶⁰

- a. Frekuensi napas melebihi 35 kali per menit.
- b. Kandungan gas darah dengan O₂ masker PaO₂ dibawah 64 mm/g.
- c. PaCO₂ melebihi 74 mm/g
- d. Vital capacity dibawah 15 ml/kg BB.

Indikasi pemasangan ventilator mekanis invasif diperlukan untuk pasien yang sakit kritis dan memiliki kadar oksigen darah rendah (hipoksemia) atau kadar karbon dioksida darah tinggi (hiperkapnia). Hal ini juga digunakan untuk pasien dalam keadaan koma yang membutuhkan perlindungan jalan napas untuk mencegah aspirasi (penghirupan sekresi oral ke dalam paru-paru) dan untuk sebagian besar pasien yang menjalani anestesi umum selama operasi. Selain pengobatan kondisi dasar yang memerlukan bantuan pernapasan, pasien yang menjalani ventilasi mekanis invasif sering membutuhkan obat penenang dan nyeri karena pipa endotrakeal tidak nyaman dan dapat memicu kecemasan. Pasien yang menerima ventilasi mekanis tidak dapat makan atau minum, sehingga selang makanan sering dimasukkan melalui hidung atau mulut ke dalam perut untuk memberikan nutrisi.⁶²

Indikasi pemasangan ventilator non-invasif yaitu:⁶³

- Eksaserbasi PPOK yang parah (akut) (pH<7,35 dan hiperkarbia relatif)
- ACPO dan GGA tanpa adanya syok atau sindrom koroner akut yang memerlukan revaskularisasi koroner akut
- Pasien immunosupresi dengan gagal napas akut

- Risiko tinggi kegagalan pernapasan akut berulang setelah ekstubasi yang direncanakan (tidak diindikasikan pasca ekstubasi untuk pasien risiko rendah)
 - Kegagalan pernapasan akut setelah operasi reseksi paru-paru atau pasca operasi perut
 - Pasien Asma
 - Pasien gagal napas akut
 - Deteriorasi akut dari gangguan yang berhubungan dengan hipoventilasi tidur seperti neuromuskular dan gangguan restriktif dinding dada dan sindrom hipoventilasi obesitas
 - Paliasi untuk menghilangkan gejala dalam kombinasi dengan opioid dan benzodiazepin untuk mengobati sesak napas. Keputusan tim medis akan diambil ketika NIV dianggap tidak lagi bermanfaat bagi manajemen pasien
- Indikasi pemasangan intermitten Mandatory Ventilation (IMV) adalah adalah pasien gagal napas dengan kelelahan, pasien kebutuhan oksigen yang tinggi dengan parameter klinis yang berubah seperti laju pernapasan, kerja pernapasan dan pasien dengan gangguan kesadaran.⁶⁴

2.2.4 Komplikasi Pemasangan Ventilator

Komplikasi terkait Ventilator umumnya meningkatkan morbiditas dan mortalitas. Mereka juga dapat memperpanjang durasi ventilasi mekanis serta lama tinggal di rumah sakit atau ICU, dengan peningkatan biaya perawatan kesehatan. Strategi terapeutik dan pencegahan yang aman, efektif sering kali memerlukan kolaborasi multidisiplin dan sangat penting dalam mengurangi hasil buruk dari kejadian terkait ventilator (*ventilator-associated events/VAE*).⁶⁵

Komplikasi pemasangan ventilator diantaranya adalah.^{65,66}

a. Komplikasi terkait intubasi

Pasien yang sakit kritis biasanya memerlukan intubasi endo atau nasotrakeal untuk ventilasi mekanis. Intubasi, sebagai prosedur, memiliki risiko komplikasi yang melekat. Diantaranya adalah kegagalan untuk melakukan intubasi dengan persyaratan konsekuensi untuk upaya berulang; intubasi yang sulit; laringospasme, bronkospasme, dan obstruksi jalan napas; obstruksi atau oklusi tabung; penempatan

tabung yang salah (intubasi bronkial atau esofagus batang utama kanan); pelepasan tabung; aspirasi; hipoksia parah; hipotensi berat; trauma lokal pada rongga mulut, gigi geligi, faring, laring, dan trakea; pembentukan hematoma; stenosis atau nekrosis trakea; infeksi saluran pernapasan atas termasuk sinusitis; trakeobronkitis dan, VAP.

b. *Ventilator-induced Lung Injury (VILI)*

VILI adalah cedera paru-paru yang diinduksi oleh ventilator. Ada empat biomekanisme yang mendasari VILI yaitu:

- Atelectrauma

Atelectrauma disebabkan oleh gaya pergeseran tinggi yang membuka dan menutup unit paru atelektasis yang dapat diambil. Tegangan geser dan kerusakan mekanis yang dihasilkan berkembang pada pertemuan bolus udara dan saluran udara yang diambil kolaps.

- Barotrauma

Pada pasien dengan ventilasi mekanis, barotrauma disebabkan oleh tekanan inflasi paru yang tinggi, yang pada gilirannya menyebabkan tekanan transpulmonal yang tinggi, distensi paru regional yang berlebihan, dan kebocoran udara.

- Volutrauma

Volutrauma terjadi akibat distensi alveolar yang berlebihan.

- Biotrauma

Cedera mekanis pada paru-paru dapat memicu respons inflamasi yang merugikan, dapat menimbulkan efek merusak yang dikenal sebagai biotrauma.

c. "*Baby lung*" of ARDS

Pasien dengan ARDS biasanya memiliki gangguan fungsi surfaktan dan edema paru. Faktor-faktor ini berkontribusi pada atelektasis daerah paru-paru yang bergantung. Dengan demikian, volume paru total yang tersedia untuk pertukaran gas berkurang. Fenomena ini disebut sebagai "paru-paru bayi" ARDS. Atelektasis daerah paru-paru dependen tidak tetap dan dapat didistribusikan kembali ke daerah paru-paru lain dengan perubahan posisi; misalnya, daerah paru-paru anterior lebih

terpengaruh dalam posisi tengkurap. Volume tidal yang rendah mungkin diperlukan pada ARDS karena penurunan volume fungsional paru secara keseluruhan, dan kebutuhan untuk mencegah overdistensi regional. Daerah paru-paru yang dapat direkrut selama ventilasi mekanis tidak selalu normal; patologi lain dari struktur dan fungsi mungkin lazim.

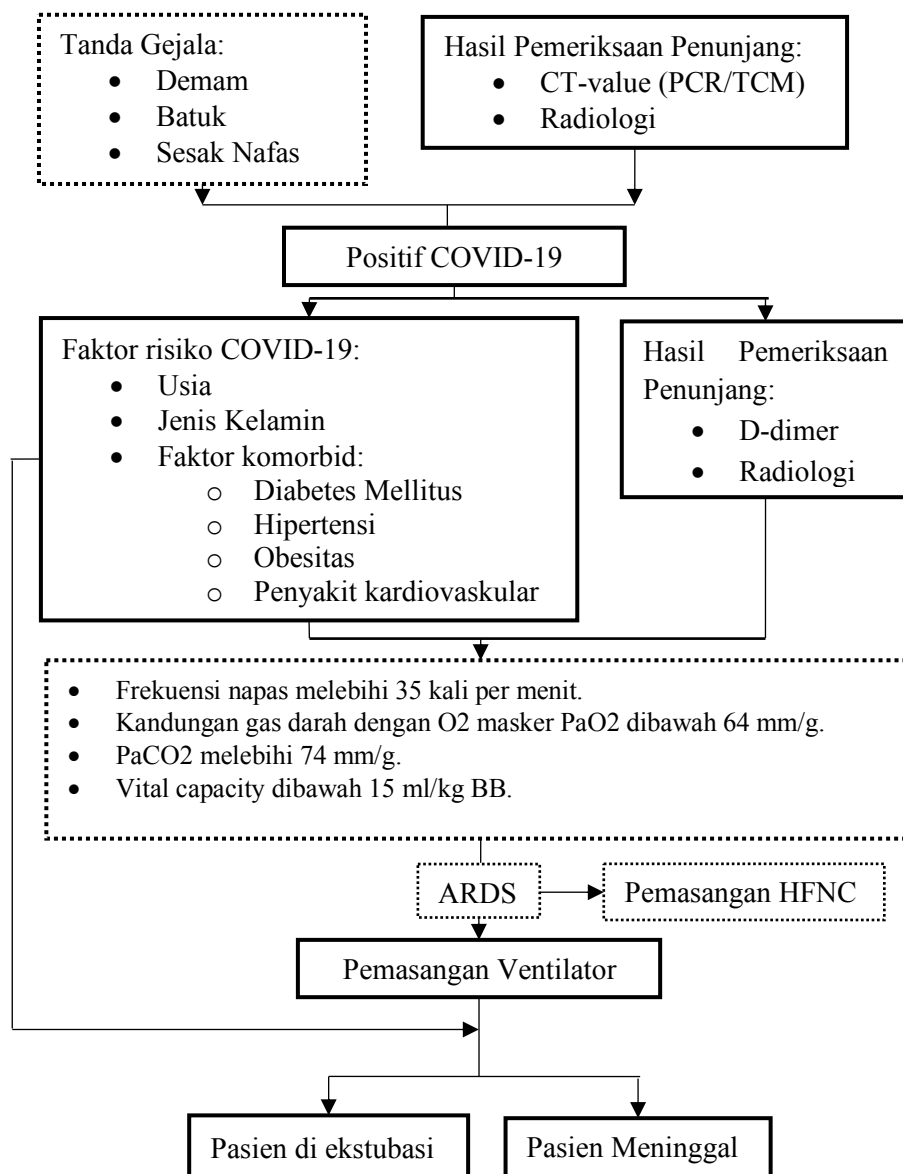
d. *Infection-related Ventilator-associated Complications (IVAC)*

IVAC menunjukkan tanda-tanda klinis infeksi pada pasien dengan VAC. Namun, untuk penilaian IVAC, durasi minimum ventilasi mekanis adalah tiga hari, dan pasien harus menunjukkan tanda-tanda infeksi dalam dua hari sebelum atau dalam dua hari setelah penilaian VAC. Penilaian IVAC menunjukkan infeksi sebagai penyebab VAC. Tanda-tanda klinis wajib untuk penilaian IVAC adalah demam ringan ($>38^{\circ}\text{C}$) atau hipotermia (suhu $<36^{\circ}\text{C}$); leukositosis (>12000 sel/ mm^3) atau leukopenia (kurang dari atau sama dengan 4000 sel/ mm^3) dan, harus ada inisiasi agen antimikroba dengan kelanjutan selama lebih dari atau sama dengan 4 hari.

2.3 Kerangka Pemikiran

COVID-19 adalah penyakit menular yang disebabkan oleh novel Coronavirus jenis baru, yaitu novel *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2).^{9,67} Pasien COVID-19 ditandai dengan adanya gejala utama seperti demam, batuk dan sesak nafas. Pemeriksaan penunjang PCR atau TCM untuk menentukan CT-value dari pasien dan pemeriksaan radiologi seperti foto thoraks atau CT scan dilakukan untuk mendiagnosis apakah pasien terinfeksi coronavirus, dan mendeteksi ada atau tidaknya perburukan.^{4,13,25,51} Pasien positif COVID-19 memiliki tingkat keparahan penyakit yang dapat dinilai dari faktor risiko dan hasil pemeriksaan penunjangnya. Tingkat keparahan penyakit COVID-19 dipengaruhi oleh beberapa hal seperti usia dan faktor komorbid. Faktor komorbid umumnya seperti hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskular, dan obesitas.¹⁵ Hasil pemeriksaan penunjang seperti D-dimer, CT-value dan radiologi.^{13,51} Pasien kritis ditandai dengan adanya Frekuensi napas melebihi 35 kali per menit, kandungan gas darah dengan O_2 masker PaO_2 dibawah 64 mm/g, PaCO_2 melebihi 74 mm/g dan Vital capacity

dibawah 15 ml/kg BB. Hal tersebut akan menyebabkan pasien mengalami komplikasi ARDS sehingga diperlukan pemasangan HFNC (ARDS ringan) atau ventilator. Pada pasien dengan ventilator dinilai juga apakah ada faktor risiko yang mempengaruhi *output* pasien. *Output* dari pemasangan ventilator yang dinilai adalah persentase pasien diekstubasi dan pasien yang meninggal selama perawatan.^{49,60}



Keterangan :

- Diteliti
- Tidak Diteliti

Gambar 2.7 Kerangka Pemikiran

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Desain atau rancangan penelitian yang digunakan adalah deskriptif dengan pendekatan potong lintang (*cross sectional study*). Pengambilan data pada penelitian ini menggunakan data sekunder berupa catatan rekam medik rumah sakit periode bulan Juli sampai dengan September tahun 2021.

3.2 Subjek Penelitian

Subjek penelitian ini adalah pasien COVID-19 dengan ventilator di RSPAD Gatot Soebroto periode Juli – September 2021.

3.2.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh pasien COVID-19 dengan ventilator yang dirawat di ICU COVID lantai 1 paviliun Soehardo serta tercatat dalam rekam medik pasien di RSPAD Gatot Soebroto Periode bulan Juli sampai dengan September 2021.

3.2.2 Kriteria Inklusi – Eksklusi

3.2.2.1 Kriteria Inklusi

Pada penelitian ini yang menjadi kriteria inklusi adalah sebagai berikut :

1. Seluruh pasien COVID-19 dengan ventilator.
2. Tersediaanya rekam medik bagi pasien COVID-19 dengan ventilator.

3.2.2.2 Kriteria Eksklusi

Pada penelitian ini yang menjadi kriteria eksklusi adalah sebagai berikut :

1. Pasien COVID-19 dengan ventilator yang belum dilaksanakan pemeriksaan penunjang (pemeriksaan laboratorium klinik dan pemeriksaan radiologi).
2. Pasien COVID-19 dengan ventilator yang dirawat kurang dari 6 jam di ICU, dan berakhir dengan kematian.

3.3 Jumlah Sampel

3.3.1 Besar sampel

Perhitungan besar sampel yang akan digunakan dalam penelitian ini, berdasarkan rumus besar sampel deskriptif kategorik, didapatkan sampel berjumlah 96 sampel.⁶⁸

3.3.2 Cara pengambilan sampel

Metode dalam pengambilan sampel menggunakan teknik non-probability sampling dengan metode purposive sampling yang artinya pengambilan sampel subjek yang memenuhi kriteria inklusi dilakukan hingga mencapai jumlah sampel minimal terpenuhi.

3.4 Variabel Penelitian

Variabel dalam penelitian ini adalah karakteristik pasien COVID-19 dengan ventilator di RSPAD Gatot Soebroto. Karakteristik tersebut meliputi usia, jenis kelamin, faktor komorbid (Diabetes Melitus, Hipertensi, Obesitas dan Penyakit Kardiovaskular), gambaran klinis, hasil pemeriksaan penunjang (D-dimer, *CT-value* dan Pemeriksaan Radiologis).

3.5 Definisi Operasional

Definisi Operasional penelitian dalam penelitian ini ditunjukkan pada Tabel 3.1

Tabel 3.1 Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Skala
1.	COVID-19	Pasien dengan gejala klinis COVID-19 dengan hasil pemeriksaan diagnostik PCR <40 atau tes cepat molekuler (TCM) <43	Diperoleh dari catatan medik RSPAD Gatot Soebroto 0 : Non Covid 1 : Covid	Nominal
2.	Pasien dengan Ventilator	Pasien COVID-19 dengan gangguan pernafasan dan menggunakan alat bantu pernafasan (ventilator invasif) yang digunakan	Diperoleh dari catatan medik RSPAD Gatot Soebroto 0: Tanpa ventilator	Nominal

		untuk menunjang proses pernapasan pasien dengan kondisi kesehatan tertentu	1: dengan ventilator	
3.	Jenis kelamin	Jenis kelamin adalah perbedaan antara perempuan dengan laki-laki secara biologis sejak seorang itu dilahirkan.	Diperoleh dari catatan medik RSPAD Gatot Soebroto 0: Laki-laki 1: Perempuan	Nominal
4.	Usia	Lama waktu hidup responden dihitung dalam tahun penuh sejak lahir sampai ulang tahun terakhir. Menurut WHO klasifikasi usia <ul style="list-style-type: none"> • Remaja: <20 tahun • Dewasa: 20-60 tahun • Lansia: >60 tahun 	Diperoleh data dari catatan medik RSPAD Gatot Soebroto : 0: Usia < 20 tahun 1: Usia 20-60 tahun 2: Usia >60 tahun	Nominal
5.	Pemeriksaan penunjang Radiologi	Pemeriksaan Radiologi yang diteliti untuk diagnosis dan menilai progresifitas penyakit pada penelitian ini adalah pemeriksaan <ul style="list-style-type: none"> • Foto thoraks • CT-Scan 	Diperoleh data dari catatan medik RSPAD Gatot Soebroto : 0: Normal 1: Pneumonia	Nominal
6.	Pemeriksaan penunjang D-dimer	D-dimer berguna untuk menyingkirkan atau menegaskan diagnosis DVT, emboli paru, infeksi berat, penyakit hati, kanker, antifosfolipid sindrom, berkaitan dengan kehamilan dan DIC. D-dimer juga berguna untuk memprediksi mortalitas pasien COVID-19. Kadar normal dari D-dimer dengan metode tubiditi adalah <500 ng/mL	Diperoleh data dari catatan medik RSPAD Gatot Soebroto : 0: <500 1: ≥500	Nominal
7.	Pemeriksaan penunjang	<i>CT-value</i> adalah banyaknya jumlah siklus	Diperoleh data dari catatan	Nominal

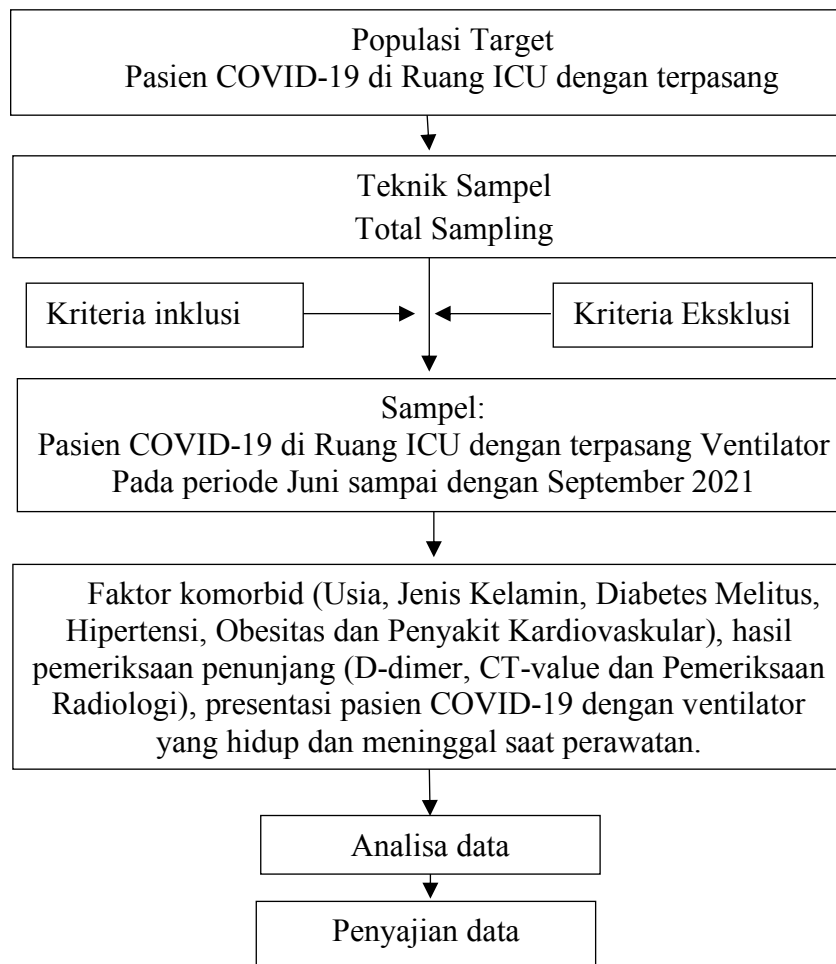
	<i>CT-value</i>	yang dihasilkan dalam mencari materi genetik virus dari sampel lendir atau hasil swab pasien COVID-19	medik RSPAD Gatot Soebroto : 0: < 40 1: ≥ 40	
8.	Komorbid Diabetes Mellitus	DM adalah gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan tingginya kadar gula darah. Pasien didiagnosis DM apabila: <ul style="list-style-type: none"> • Kadar gula darah sewaktu (GDS) >200 mg/dl, • Kadar gula darah puasa (GDP) >110 mg/dl, • Kadar gula darah 2 jam post prandial (GD2PP) >180 mg/dl, 	Diperoleh dari catatan medik RSPAD Gatot Soebroto 0: Tidak terdapat Diabetes Mellitus 1: Terdapat Diabetes Mellitus	Nominal
9.	Komorbid Hipertensi	Hipertensi atau tekanan darah tinggi adalah peningkatan tekanan darah sistolik >140 mmHg dan tekanan darah diastolik > 90 mmHg pada dua kali pengukuran dengan selang waktu lima menit dalam keadaan cukup istirahat/tenang.	Diperoleh dari catatan medik RSPAD Gatot Soebroto 0: Tidak Hipertensi 1: Hipertensi	Nominal
10.	Komorbid Obesitas	Obesitas adalah keadaan inflamasi kronis tingkat rendah yang ditandai dengan IMT pasien ≥ 25 .	Diperoleh dari catatan medik RSPAD Gatot Soebroto 0: Tidak Obesitas 1: Obesitas	Nominal
11.	Komorbid penyakit Kardiovaskular	Penyakit kardiovaskuler pada penderita COVID-19 yang diteliti antara lain: <ul style="list-style-type: none"> • Aritmia • Miokarditis 	Diperoleh dari catatan medik RSPAD Gatot Soebroto 0: Tidak terdapat komorbid	Nominal

-
- | | |
|--|----------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Sindrom Koroner Akut • Tromboemboli Vena • Gagal Jantung | 1: Terdapat komorbid |
|--|----------------------|
-

3.6 Instrumen penelitian

Instrumen yang digunakan pada penelitian ini yaitu catatan yang didesain oleh peneliti berdasarkan data sekunder dari Rekam Medik di RSPAD Gatot Soebroto.

3.7 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

3.8 Analisis Data

Data yang digunakan pada penelitian ini didapat dengan cara manual dari rekam medik pasien COVID-19 dengan ventilator di RSPAD Gatot Soebroto yang sudah terdokumentasi di catatan rekam medik, kemudian dikelompokkan dan dianalisis berdasarkan faktor resiko. Analisis yang akan digunakan adalah univariat atau secara deskriptif yang bertujuan untuk menggambarkan faktor risiko pasien COVID-19 dengan ventilator di RSPAD Gatot Soebroto periode Juli hingga September 2021 seperti usia, jenis kelamin, riwayat faktor komorbid (Diabetes Melitus, Hipertensi, Obesitas dan Penyakit Kardiovaskular) dan hasil pemeriksaan penunjang (D-dimer, Radiologi, dan *CT-Value*). Penyajian data menggunakan distribusi frekuensi, persentase dan grafik.

3.9 Aspek Etika Penelitian

Data pasien yang diambil berdasarkan rekam medik. sebelum pengambilan data, peneliti mengajukan *ethical clearance* terlebih dahulu kepada Komisi Etik Penelitian di Universitas Jenderal Achmad Yani. Setelah mendapatkan izin dari komite etik dan diajukan perizinan ke pihak RSPAD Gatot Soebroto untuk memperoleh izin pengambilan data rekam medik. Sesuai dengan aspek autonomi, data pasien akan dijaga kerahasiaannya.

3.10 Tempat dan Waktu Penelitian

3.10.1 Tempat Penelitian

Penelitian akan dilakukan di RSPAD Gatot Soebroto Jakarta pada bulan Agustus sampai November 2022.

3.10.2 Waktu Penelitian

Waktu penelitian dilaksanakan dari bulan Agustus sampai November tahun 2022

3.11 Jadwal Penelitian

Jadwal kegiatan pelaksanaan penelitian yang disusun oleh peneliti dalam penelitian ini ditunjukkan pada Tabel 3.2

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1 Diskripsi Hasil

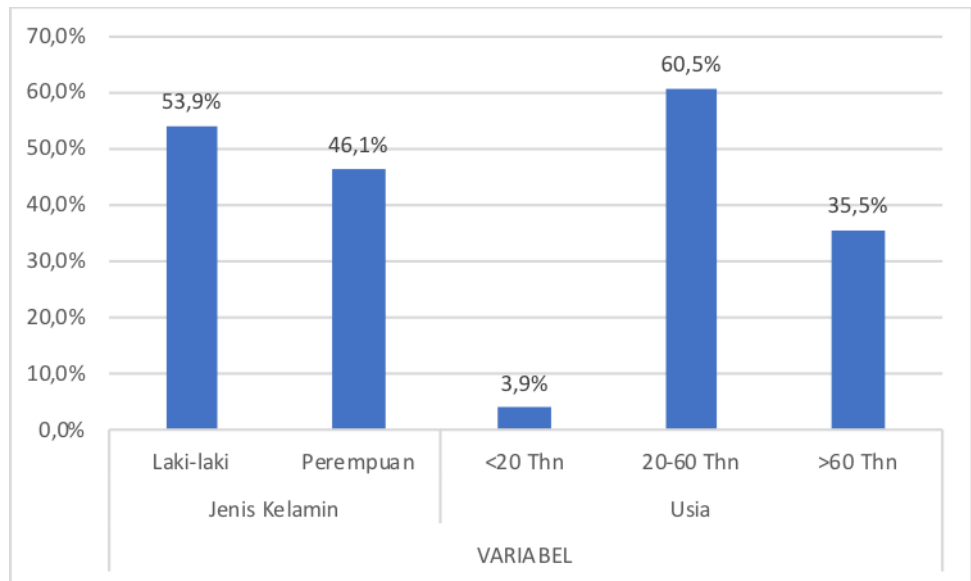
4.1.1 Analisis Deskriptif

Penelitian ini dilakukan di RSPAD Gatot Soebroto pada bulan Desember 2022. Responden yang ikut dalam penelitian ini sesuai dengan kriteria inklusi sejumlah 76 orang pasien Covid 19 dengan ventilator di RSPAD Gatot Soebroto periode bulan Juli – September 2021 , dengan karakteristik seperti dalam table sebagai berikut :

Tabel 4.1 Karakteristik Usia Dan Jenis Kelamin pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Perode Bulan Juli – September 2021

	Variabel	Jumlah	Presentase
1	Jenis Kelamin		
	Laki-laki	41	53,9 %
	Perempuan	35	46,1 %
2	Usia		
	Remaja : < 20 tahun	3	3,9 %
	Dewasa : 20-60 tahun	46	60,5 %
	Lansia : > 60 tahun	27	35,5 %

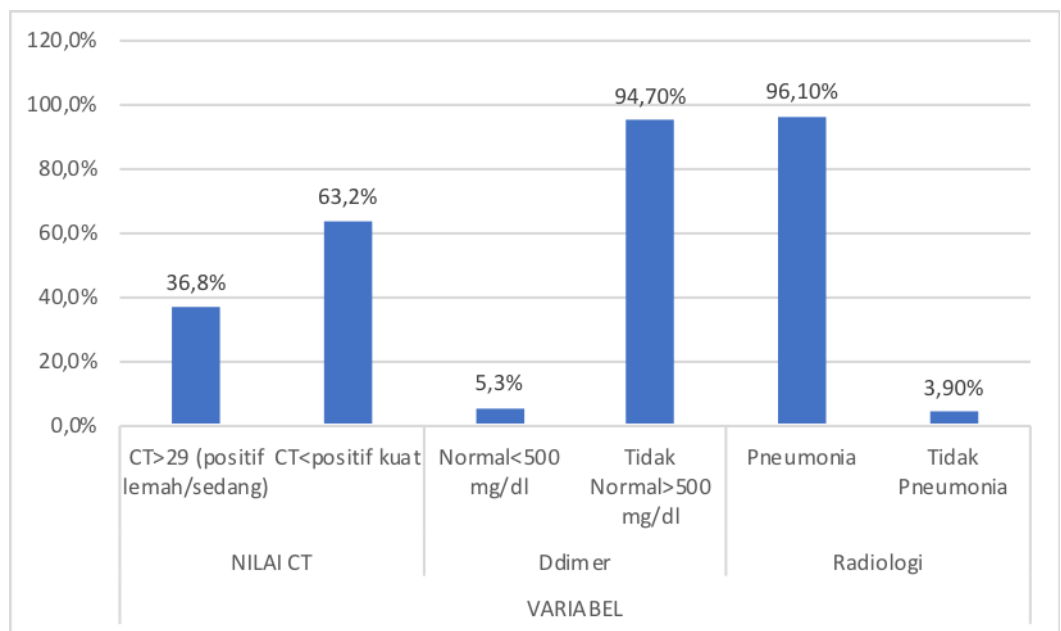
Grafik Tabel 4.1 Karakteristik Usia Dan Jenis Kelamin pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Periode Bulan Juli – September 2021



Tabel 4.2 Hasil Pemeriksaan Penunjang pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Perode Bulan Juli – September 2021

No	Variabel	Jumlah	Presentase
1	Nilai CT		
	CT \geq 29 (Positif lemah, sedang)	28	36,8 %
	CT < 29 (Positif kuat)	48	63,2 %
2	Ddimer (ng/ml)		
	Normal < 500 ng/dl	4	5,3 %
	Tidak Normal \geq 500 ng/dl	72	94,7 %
3	Pemeriksaan Radiologi		
	Pneumonia	73	96,1 %
	Tidak Pneumonia	3	3,9 %

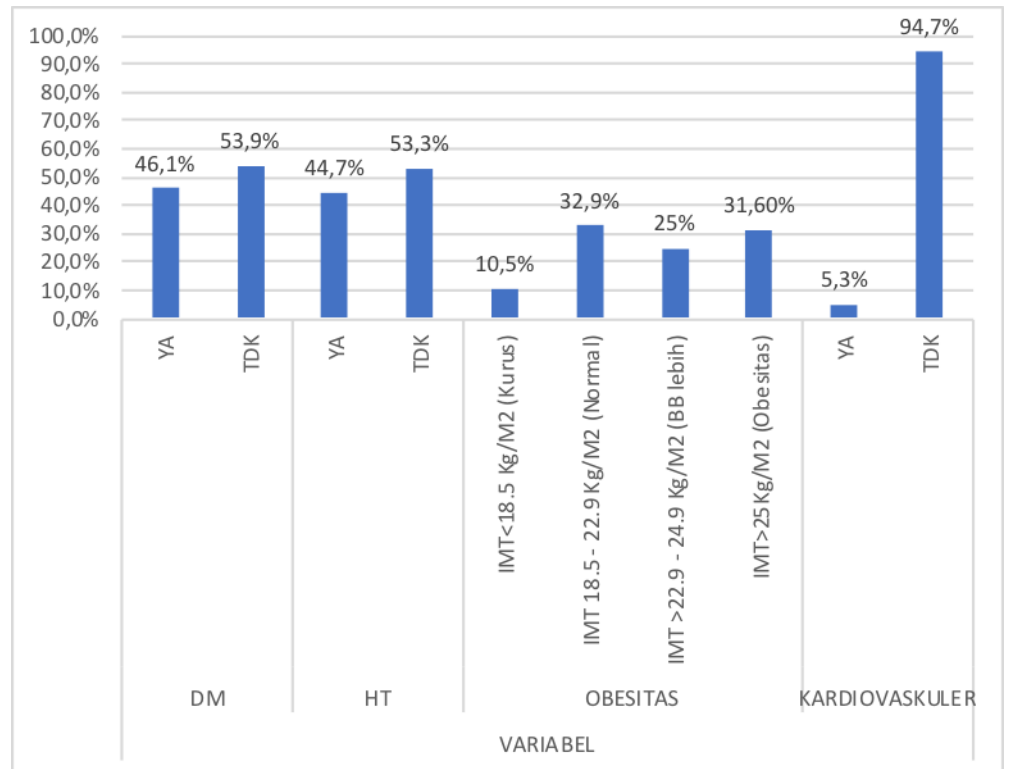
Grafik Tabel 4.2 Hasil Pemeriksaan Penunjang pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Perode Bulan Juli – September 2021



Tabel 4. 3 Faktor Komorbid pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Perode Bulan Juli – September 2021

No	Variabel	Jumlah	Presentase
1	Komorbid DM		
	Ya	35	46,1 %
	Tidak	41	53,9 %
2	Komorbid HT		
	Ya	34	44,7%
	Tidak	42	53,3%
3	Komorbid Obesitas		
	IMT< 18,5 Kg/m ² (kurus)	8	10,5 %
	IMT 18,5 s.d 22,9 Kg/m ² (normal)	25	32,9 %
	IMT > 22,9 s.d 24,9 Kg/m ² (BB lebih)	19	25,0 %
	IMT > 25 Kg/m ² (Obesitas)	24	31,6 %
4	Komorbid Penyakit Kardiovaskuler		
	Ya	4	5,3 %
	Tidak	72	94,7 %

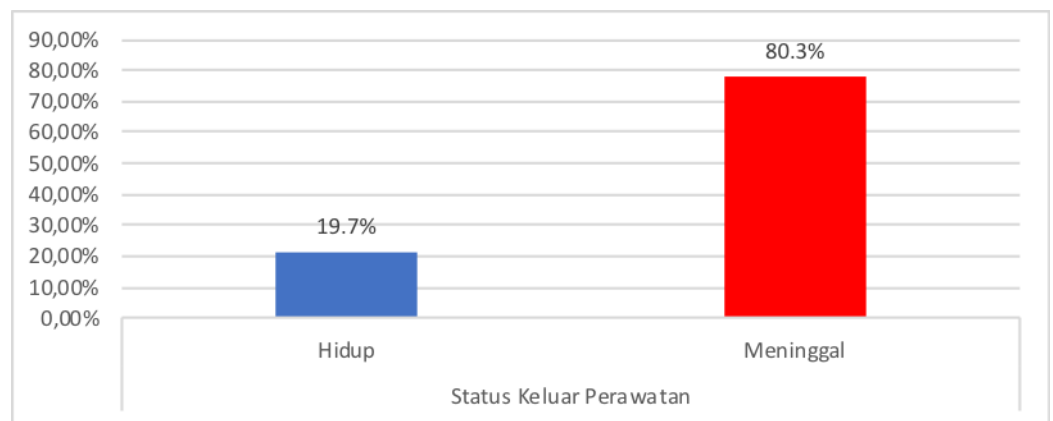
Grafik Tabel 4.3 Faktor Komorbid pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Perode Bulan Juli – September 2021



Tabel 4.4 Mortality Rate pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Perode Bulan Juli – September 2021

No	Variabel	Jumlah	Presentase
	Status Keluar Perawatan		
	Hidup	15	19,7 %
	Meninggal	61	80,3 %

Grafik Tabel 4.4 *Mortality Rate* pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Perode Bulan Juli – September 2021



4.1.2 Analisis Statistik

Tabel 4. 5 Hasil Uji Korelasi antara Kategori CT dengan Jenis kelamin pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Periode

Jenis kelamin	Kategori CT						OR CI 95%	P
	Positif lemah/sedang		Positif kuat		Total			
	Jumlah	%	Jumlah	%	Jumlah	%		
Laki-laki	16	39,0	25	61	41	100	1,227	0,851
Perempuan	12	34,3	23	65,7	35	100		
Total	28	76	48	63,2	76	100		

Sebagian besar sebanyak dari 41 responden laki-laki terdapat 25 (61%) mempunyai CT positif kuat dan sisanya 16 orang (39%) mempunyai CT positif lemah/sedang. Responden perempuan sebanyak 35 orang, 23 orang (65,7%) diantaranya CT positif kuat dan sisanya 12 orang (34,3%) CT positif lemah/sedang.

Hasil uji statistic dengan Chie Square diperoleh nilai $P = 0,851$ lebih besar dan $\alpha = 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan kategori CT.

Tabel 4. 6 Hasil Uji Korelasi antara Kategori CT dengan Usia pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto

Usia (tahun)	Kategori CT						OR CI 95%	P
	Positif lemah/sedang		Positif kuat		Total			
	Jumlah	%	Jumlah	%	Jumlah	%		
Usia < 20	3	100	0	0	3	100	0,844	0,064
Usia 20-60	15	32,6	31	67,4	46	100		
Usia > 60	10	10,0	17	63,0	27	100		
Total	28	36,8	48	68,2	76	100		

Sebanyak 46 responden usia 20-60 tahun terdapat 31 (67,4%) mempunyai CT positif kuat dan sisanya 15 orang (32,6%) mempunyai CT positif lemah/sedang. Responden usia lebih lebih dari 60 tahun sebanyak 27 orang, 17 orang (63,0%) diantaranya CT positif kuat dan sisanya 10 orang (10,0%) CT positif lemah/sedang. Responden usia lebih kurang dari 20 tahun sebanyak 3 orang, dan seluruhnya (3 orang = 100%) CT positif lemah/sedang.

Hasil uji statistic dengan Chy Square diperoleh nilai $P = 0,064$ lebih besar dan $\alpha = 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara usia dengan kategori CT.

Tabel 4. 7 Hasil Uji Korelasi antara Kategori CT dengan Nilai Ddimer pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto

Nilai Ddimer	Kategori CT						OR CI 95%	P
	Positif lemah/ sedang		Positif kuat		Total			
	Jumlah	%	Jumlah	%	Jumlah	%		
< 500ng/dl	1	25	3	75	4	100	0,556	1,000
>= 500 ng/dl	27	37,5	45	62,5	72	100		
Total	28	36,8	48	63,2	76	100		

Responden dengan Ddimer kurang dari 500ng/dl sebanyak dari 4 responden terdapat 1 responden (25%) mempunyai CT positif lemah/ sedang dan 3 orang (75%) mempunyai CT positif kuat. Responden Ddimer lebih besar sama dengan 500ng/dl sebanyak 72 orang, 28 orang (36,8 %) diantaranya CT positif lemah/ sedang dan 45 orang (62,5%) CT positif kuat.

Hasil uji statistic dengan Chie Square diperoleh nilai $P = 1,000$ lebih besar dan $\alpha = 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara Nilai Ddimer dengan kategori CT.

Tabel 4. 8 Hasil Uji Korelasi antara Kategori CT dengan Pemeriksaan Radiologi pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto

Hasil Pemeriksaan Radiologi	Kategori CT						OR CI 95%	P
	Positif lemah/ sedang		Positif kuat		Total			
	Jumlah	%	Jumlah	%	Jumlah	%		
Tidak Pneumonia	1	33,3	2	66,7	3	100	0,852	1,000
Pneumonia	27	37,0	46	63,0	73	100		
Total	28	36,8	48	63,2	76	100		

Hasil pemeriksaan radiologi yang mengindikasikan tidak terjadi pneumonia sejumlah 4 responden, dimana terdapat 3 orang (66,7%)

mempunyai CT positif kuat dan sisanya 1 orang (33,3%) mempunyai CT positif lemah/sedang. Responden dengan pemeriksaan radiologi yang mengindikasikan terjadi pneumonia 73 orang, 46 orang (63,0%) diantaranya CT positif kuat dan sisanya 27 orang (37,0%) CT positif lemah/sedang.

Hasil uji statistic dengan Chie Square diperoleh nilai $P = 1,000$ lebih besar dan $\alpha = 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara pemeriksaan radiologi yang mengindikasikan terjadi pneumonia dengan kategori CT.

Tabel 4. 9 Hasil Uji Korelasi antara Kategori CT dengan Komorbid Hipertensi pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto

Komorbid Hipertensi	Kategori CT						OR CI 95%	P
	Positif lemah/sedang		Positif kuat		Total			
	Jumlah	%	Jumlah	%	Jumlah	%		
Ya	14	41,2	20	58,8	28	100	1,400	0,641
Tidak	14	33,3	28	66,7	48	100		
Total	28	36,8	48	63,2	76	100		

Responden sebanyak dari 28 responden dengan komorbid Hipertensi (HT) terdapat 20 (58,8%) mempunyai CT positif kuat dan sisanya 14 orang (41,2%) mempunyai CT positif lemah/sedang. Responden yang tidak memiliki komorbid HT sebanyak 28 orang, 20 orang (58,8%) diantaranya CT positif kuat dan sisanya 14 orang (41,2%) CT positif lemah/sedang.

Hasil uji statistic dengan Chie Square diperoleh nilai $P = 0,641$ lebih besar dan $\alpha = 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara Komorbid HT dengan kategori CT.

Tabel 4. 10 Hasil Uji Korelasi antara Kategori CT dengan Komorbid DM pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto

Komorbid DM	Kategori CT						OR CI 95%	P
	Positif lemah/sedang		Positif kuat		Total			
	Jumlah	%	Jumlah	%	Jumlah	%		
Ya	6	17,1	29	82,9	35	100	5,596	0,002
Tidak	22	53,7	19	46,3	41	100		
Total	28	36,8	48	63,2	76	100		

Responden dengan komorbid Diabetes Militus (DM) sebanyak dari 35 responden, 29 Responden diantaranya (82,9%) mempunyai CT positif kuat dan sisanya 6 orang responden (17,1 %) mempunyai CT positif lemah/sedang. Responden tanpa komorbid DM sebanyak 41 orang, 19 orang (46,3%) diantaranya CT positif kuat dan sisanya 22 orang (36,8%) CT positif lemah/sedang.

Hasil uji statistic dengan Chie Square diperoleh nilai $P = 0,002$ lebih kecil dan $\alpha = 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa ada hubungan antara komorbid Diabetes Militus (DM) dengan kategori CT. adapun odd ratio (OR) OR 5,596 (1,916-16,351) mempunyai makna adanya kecenderungan 5,596 kali untuk memiliki CT positif lemah/sedang dibandingkan dengan respon yang memiliki komorbid DM.

Tabel 4. 11 Hasil Uji Korelasi antara Kategori CT dengan Komorbid Penyakit Kardiovaskuler pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Perode Bulan Juli – September 2021

Komorbid Penyakit Kardiovaskuler	Kategori CT						OR CI 95%	P
	Positif lemah/sedang		Positif kuat		Total			
	Jumlah	%	Jumlah	%	Jumlah	%		
Ya	1	25	3	75	4	100	1,800	1,000
Tidak	27	37,5	45	62	72	100		
Total	28	36,8	48	63,2	76	100		

Responden dengan komorbid penyakit kardiovaskuler sebanyak 4 responden, 3 responden diantaranya (75%) mempunyai CT positif kuat dan sisanya 11 orang (25%) mempunyai CT positif lemah/sedang. Responden dengan tidak memiliki komorbid penyakit kardiovaskuler sebanyak 72 orang, 48 orang (62%) diantaranya CT positif kuat dan sisanya 27 orang (37,5%) CT positif lemah/sedang.

Hasil uji statistic dengan Chie Square diperoleh nilai $P = 1,000$ lebih besar dan $\alpha = 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara komorbid penyakit kardiovaskuler dengan kategori CT

Tabel 4. 12 Hasil Uji Korelasi antara Kategori CT dengan IMT pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto

Status IMT	Kategori CT						OR CI 95%	P
	Positif lemah/sedang		Positif kuat		Total			
	Jumlah	%	Jumlah	%	Jumlah	%		
< 18,5 kg/m ² (Kurus)	4	50	4	50	8	100	1,202	0,395
18,5 – 22,9 kg/m ² (Normal)	10	40	15	25	25	100		
>22,9 – 24,9 kg/m ² (BB berlebih)	4	21,1	15	78,9	19	100		
> 25 kg/m ² (Obesitas)	10	41,7	14	58,3	24	100		
Total	28	36,8	48	63,2	76	100		

Responden dengan obesitas sebanyak 24 responden, 14 responden (58,3%) mempunyai CT positif kuat dan sisanya 10 orang (41,7%) mempunyai CT positif lemah/sedang. Responden yang tidak obesitas sebanyak 52 orang, 34 orang (51,3%) diantaranya CT positif kuat dan sisanya 18 orang (48,7%) CT positif lemah/sedang.

Hasil uji statistic dengan Chie Square diperoleh nilai $P = 0,395$ lebih besar dan $\alpha = 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara IMT dengan kategori CT

Tabel 4. 13 Hasil Uji Korelasi antara Kategori CT dengan Status saat Keluar Perawatan pada Pasien Covid 19 dengan Ventilator di RSPAD Gatot Soebroto Periode Bulan Juli – September 2021

Status Saat Keluar Perawatan	Kategori CT						OR CI 95%	P
	Positif lemah/sedang		Positif kuat		Total			
	Jumlah	%	Jumlah	%	Jumlah	%		
Hidup	8	53,3	7	46,7	15	100	2,343	0,238
Meninggal	20	32,8	41	67,2	61	100		
Total	28	36,8	48	63,2	76	100		

Responden yang hidup saat keluar dari perawatan sejumlah 15 responden, 7 diantaranya (46,7%) mempunyai CT positif kuat dan sisanya 8 orang (53,3%) mempunyai CT positif lemah/sedang. Responden yang meninggal saat keluar dari perawatan sejumlah 61 orang, 48 orang (63,2%) diantaranya CT positif kuat dan sisanya 28 orang (36,8%) CT positif lemah/sedang.

Hasil uji statistic dengan Chie Square diperoleh nilai $P = 2,343$ lebih besar dan $\alpha = 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara status saat keluar dari perawatan dengan kategori CT.

4.2. Pembahasan Hasil Penelitian

4.2.1 Deskripsi Faktor yang Berhubungan dengan COVID-19

4.2.1.1 Faktor Resiko

a. Usia.

Pada penelitian ini responden dewasa (20-60 tahun) pada pasien Covid 19 dengan ventilator, mencapai 46 orang atau identik dengan 60,5 % dari populasi sampel. Artinya pasien dewasa mendominasi populasi pasien Covid 19 dengan ventilator, hal ini sesuai dengan tinjauan teori dimana pada usia produktif memiliki kemungkinan besar terkena COVID-19 karena mobilitas dan aktifitas yang tinggi di luar rumah. *Centre for Strategic and International Studies (CSIS)* mengungkapkan bahwa transmisi infeksi berasal dari kelompok dengan mobilitas dan aktifitas yang tinggi, yaitu kelompok usia yang dewasa.

b. Jenis Kelamin

Karakteristik jenis kelamin laki-laki responden pada pasien Covid 19 dengan ventilator, laki-laki mendominasi dari pada wanita, yaitu mencapai 53,9 % atau 41 orang dari total populasi 76. Hal ini sesuai dengan tinjauan teori dimana jenis kelamin laki-laki lebih berisiko terinfeksi COVID-19 dibandingkan dengan jenis kelamin perempuan, yang berhubungan dengan tingkat merokok yang jauh lebih tinggi pada laki-laki daripada perempuan karena merokok diduga ada peningkatan ekspresi reseptor ACE2. Laki-laki juga diketahui memiliki ekspresi ACE2 yang lebih tinggi, yang telah dikaitkan dengan hormon seks yang membuat laki-laki lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2. Ekspresi ACE2 dikodekan oleh gen pada kromosom X, perempuan heterozigot dan laki-laki homozigot, sehingga berpotensi meningkatkan ekspresi ACE2.

c. Obesitas

Karakteristik IMT untuk obesitas responden pada pasien Covid 19 dengan ventilator, pada penelitian ini yaitu mencapai 31,6 %, karakteristik obesitas ini menduduki prosentase tertinggi dibandingkan dengan karakteristik responden berat badan kurus 10,5 % (IMT < 18,5 kg/m²), berat badan berlebih (IMT > 22,9 s.d 24,9 kg/m²) 25,0 %. Secara teori dapat dijelaskan karena obesitas mempengaruhi ukuran, fungsi dan perluasan paru-paru, yang juga mempengaruhi tingkat

keparahan penyakit. Pada obesitas, volume ekspirasi paksa dalam satu detik (FEV1) dan kapasitas volume paksa (FVC) berkurang dan menyebabkan kontraktilitas diafragma berkurang. Obesitas dapat menurunkan volume cadangan ekspirasi, kapasitas fungsional dan penyesuaian sistem respirasi hal ini mengarah pada prognosis yang buruk dan pasien COVID-19 yang obesitas berisiko mengalami komplikasi paru. Obesitas itu sendiri adalah keadaan inflamasi kronis tingkat rendah yang berdampak langsung dan tidak langsung pada penyakit menular. Jaringan adiposa menghasilkan sejumlah besar adipokin yang bertindak sebagai molekul pemberi sinyal dengan berbagai efek pada sistem organ termasuk paru-paru. Pasien obesitas memiliki kadar adiponektin yang lebih rendah dan peningkatan leptin yang lebih tinggi. Kelebihan leptin menyebabkan lebih banyak kondisi pro-inflamasi, yang menyebabkan disfungsi kekebalan bawaan.

d. Komorbid Diabetes Militus

Komorbid DM pada responden pasien Covid 19 dengan ventilator, pada penelitian ini sebanyak 35 orang atau mencapai 46,1 %. Diabetes melitus (DM) akan meningkatkan tingkat keparahan dan mortalitas dari pasien Covid-19 terutama DM tipe 2. Hal tersebut terjadi karena faktor-faktor risiko seperti adanya mekanisme hubungan antara diabetes melitus dengan Covid-19 terkait dengan usia lanjut, obesitas, peradangan sistemik kronis, aktivitas koagulasi yang meningkat, potensi kerusakan pancreas secara langsung, perubahan ekspresi reseptor ACE2, disregulasi aktivitas dan jumlah sel imun, terjadinya disfungsi alveolar, dan disfungsi endotel yang dapat secara tidak langsung memengaruhi komplikasi yang lebih parah akibat penyakit COVID-19.

e. Komorbid Hipertensi

Komorbid Hipertensi (HT) responden pada pasien Covid 19 dengan ventilator, pada penelitian ini sejumlah 34 orang atau mencapai 44,7 % dari

76 orang dalam populasi. Tingginya prevalensi HT pada pasien Covid 19 pada kondisi berat dan kritis (terpasang ventilator), disebabkan Pada penderita hipertensi yang menderita COVID-19 akan meningkatkan ekspresi ACE-2, hal itu menyebabkan kerentanan tinggi terhadap infeksi SARS-CoV-2, terutama dengan penggunaan penghambat reseptor angiotensin II (ARB) dan pengobatan angiotensin dengan penghambat enzim pengubah ACE (ACEi). Hal ini dapat berkontribusi pada eksaserbasi dan keparahan infeksi SARS-CoV-2 karena peningkatan pengikatan virus ke sel target yang menggunakan ACE-2. Reseptor ACE-2 diekspresikan oleh sel endotel, sehingga disfungsi sel endotel vaskular yang sering terlihat pada pasien hipertensi dapat meningkatkan ekspresi reseptor ACE-2.

f. Penyakit Komorbid Gangguan Kardiovaskular

Responden dengan komorbid gangguan kardiovaskular pada pasien Covid 19 dengan ventilator, pada penelitian 4 orang atau mencapai 5,3 %. Meskipun dalam penelitian ini didapat data yang relatif kecil dari pasien dengan komorbid gangguan kardiovaskular, namun munculnya gangguan kardiovaskular (Aritmia, Miokarditis, Sindrom Koroner Akut, Tromboemboli Vena, Gagal Jantung) tersebut mekanisme yang mendasari oleh reaksi peradangan sistemik yang berkelanjutan.

SARS-CoV-2 juga dapat menginfeksi miokardium secara langsung, mengakibatkan miokarditis viral pada sebagian kecil pasien dengan Covid 19. Sementara itu, mekanisme yang mendasari sindrom koroner akut yang disebabkan oleh Covid 19 diduga melibatkan rupturnya plak, spasme koroner atau mikrotrombin yang disebabkan oleh peradangan sistemik atau badai sitokin. Cedera endotel atau pembuluh darah yang langsung disebabkan oleh infeksi SARSCoV-2 juga dapat meningkatkan risiko pembentukan trombus dan sindrom koroner akut.

Aritmia dan serangan jantung mendadak juga merupakan manifestasi umum dari Covid 19 yang dapat dipicu oleh cedera miokard atau penyebab

sistemik lainnya seperti demam, infeksi, kekurangan kadar oksigen, dan kelainan elektrolit.

4.2.2.1 Faktor Pemeriksaan Penunjang

a. Pemeriksaan penunjang Radiologi

Karakteristik pemeriksaan penunjang radiologi foto thorak dengan hasil pemeriksaan ekspertise indikasi pneumonia, pada responden pasien Covid 19 dengan ventilator, didapatkan hasil sebanyak 73 orang atau mencapai 96,1%. Kondisi ini sesuai dengan tinjauan teori dimana pada pasien dengan kasus derajat berat, untuk pasien ditemukan gejala klinis pneumonia seperti batuk atau kesulitan bernapas. Pada pasien dengan kondisi kritis sudah dalam keadaan Acute Respiratoy Distress Syndrome (ARDS) juga ditemukan gejala klinis serta pemeriksaan pencitraan utama pada foto thoraks dan Computed Tomography Scan (CT-scan) toraks, dapat ditemukan gambaran seperti opasifikasi *ground-glass*, infiltrat, penebalan peribronkial, konsolidasi fokal, efusi pleura, dan atelectasis.

b. Pemeriksaan penunjang D-dimer

Karakteristik pemeriksaan penunjang patologi klinik Ddimer yang tidak normal (≥ 500 ng/ml) responden pada pasien Covid 19 dengan ventilator, pada penelitian sebanyak 72 orang atau mencapai 94,7 %. Pada teori di jelaskan bahwa peningkatan D-dimer yang signifikan biasa ditemukan pada pasien COVID-19 berat. D-dimer merupakan produk degradasi fibrin yang terbentuk selama proses degradasi bekuan darah oleh fibrinolisis. Peningkatan D-dimer dalam darah merupakan penanda kecurigaan trombosis. D-dimer telah seringkali dilaporkan menjadi biomarker yang berguna terkait dengan tingkat keparahan penyakit, hal ini menggambarkan keadaan hiperinflamasi dan prokoagulan pada COVID-19. Kejadian tromboemboli, terutama tromboemboli vena (trombosis vena dalam dan emboli paru) adalah

komplikasi yang sering terjadi pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit. Emboli paru diduga berkontribusi terhadap angka mortalitas yang tinggi pada pasien COVID-19.

c. Pemeriksaan penunjang *CT-value*

Karakteristik pemeriksaan penunjang patologi klinik deteksi virus dengan dengan *Real-Time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (rRT-PCR), hasil dengan indikasi positif kuat (PCR <29) pada responden pasien Covid 19 dengan ventilator, pada penelitian sebanyak 48 orang atau mencapai 63,2 %. Secara teoritis pasien pada kondisi kritis atau berat dengan terpasang ventilator memiliki kecenderungan nilai CT (CT value) rendah, hal ini sesuai dengan teori, dimana nilai Ct yang rendah menunjukkan *viral load* yang tinggi dan sebaliknya. Pada penelitian sebelumnya yang dilakukan Zhou melaporkan rata-rata nilai Ct dari pasien asimtomatik (APs) adalah 39, secara signifikan jauh lebih tinggi dibandingkan rata-rata nilai Ct pasien asimtomatik dalam masa inkubasi (APIs). Adapun penelitian yang dilakukan oleh Liu et al. melaporkan bahwa nilai Ct kasus COVID-19 yang parah secara signifikan lebih rendah dibandingkan kasus ringan. Rata-rata *viral load* pada kasus yang parah adalah sekitar 60 kali lebih tinggi dibandingkan kasus ringan, memberi kesan bahwa *viral load* yang lebih tinggi mungkin terkait dengan gejala klinis yang parah.

4.2.2.2 *Mortality Rate* Pasien COVID-19 dengan ventilator

Mortality Rate pada responden penelitian ini mencapai 80,3% atau sejumlah 61 orang dari total pasien 76 responden. Angka ini relative tinggi namun ditinjau dari studi yang menelaah 2.600 pasien covid-19 di New York City, mendapati tingkat kematian sangat tinggi yaitu 88%. Hal ini memberikan bukti bahwa kematian pasien COVID-19 dengan ventilator, masih lebih rendah dibandingkan studi sebelumnya.

4.2.2 Analisis Statistik Faktor-faktor yang berhubungan dengan COVID-19

Berdasarkan hasil analisa data hasil uji korelasi antara kategori CT dengan komorbid DM pada pasien Covid 19 dengan Ventilator dengan analisis uji Chi Square didapatkan nilai signficancy P 0.002. Berdasarkan nilai tersebut karena nilai $p < 0.05$ dapat diambil kesimpulan bahwa kategori CT berhubungan dengan komorbid DM.

Berdasarkan hasil analisa data dengan uji Chi square didapatkan bahwa Odd ratio (OR) 5,596 (1,916-16,351) mempunyai makna adanya terjadi kecenderungan 5,596 kali untuk memiliki CT positif lemah/ sedang dibandingkan dengan respon yang memiliki komorbid DM.

Hasil uji korelasi responden antara kategori CT dengan faktor resiko Covid 19 (usia, jenis kelamin, faktor komorbid kecuali faktor komorbid DM), hasil pemeriksaan penunjang (Ddimer, foto thorax), dan *mortality rate*, memiliki nilai signficancy $P > 0.05$ ($\alpha = 0,05$). Dari hasil uji korelasi tersebut dapat dijelaskan bahwa hanya komorbid DM saja yang memiliki hubungan dengan kategori CT, sedangkan usia, jenis kelamin, komorbid hipertensi, komorbid obesitas, dan komorbid penyakit kardiovakuler, serta *mortality rate*, tidak mempunyai hubungan dengan kategori CT.

4.3 Keterbatasan Peneliti

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh peneliti, penelitian ini bersifat retrospektif dengan menggunakan data sekunder dari rekam medik di RSPAD Gatot Soebroto. Penelitian ini telah dilaksanakan sesuai dengan prosedur ilmiah, namun demikian masih memiliki beberapa keterbatasan yang dialami yang dapat menjadi masukan untuk diperhatikan dalam penelitian selanjutnya. Keterbatasan penelitian tersebut, antara lain:

- a. Faktor-faktor yang mempengaruhi kondisi pasien Covid 19 yang mengalami gangguan sistem pernafasan yang membutuhkan ventilator dalam penelitian ini hanya terdiri dari tiga variabel, yaitu faktor resiko (usia, jenis kelamin, faktor komorbid), dan hasil pemeriksaan

penunjang (D-dimer dan pemeriksaan radiologi), sedangkan masih banyak faktor lain yang mempengaruhi kondisi tersebut.

- b. Jumlah responden yang hanya 73 orang, tentunya masih kurang untuk menggambarkan keadaan yang sesungguhnya.
- c. Data sekunder yang digunakan untuk menggambarkan kondisi pasien secara retrospektif, diambil dari data rekam medis, yang memiliki keterbatasan data yang ditemukan tidak menyeluruh disebabkan oleh kemungkinan terdapat data yang hilang saat penyimpanan.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

1. Karakteristik usia pada penelitian ini responden dewasa (20-60 tahun) pada pasien Covid 19 dengan ventilator, mencapai 46 orang atau identik dengan 60,5 % dari populasi sampel dan responden jenis kelamin laki-laki mendominasi dari pada wanita, yaitu mencapai 53,9 % atau 41 orang dari total populasi 76.
2. Pemeriksaan penunjang pasien COVID-19 dengan ventilator pada karakteristik D-dimer yang tidak normal (≥ 500 ng/ml) sebanyak 72 responden atau mencapai 94,7 %, karakteristik pemeriksaan radiologi foto thorak dengan hasil pemeriksaan ekspertise indikasi pneumonia, pada responden didapatkan hasil sebanyak 73 orang atau mencapai 96,1%, karakteristik PCR hasil dengan indikasi positif kuat (PCR <29) pada responden pasien Covid 19 dengan ventilator, pada penelitian sebanyak 48 orang atau mencapai 63,2 %.
3. Faktor komorbid untuk obesitas responden pada penelitian ini yaitu mencapai 31,6 %, karakteristik obesitas ini menduduki prosentase tertinggi dibandingkan dengan karakteristik responden berat badan kurus, berat badan normal, dan berat badan berlebih. Komorbid DM pada responden sebanyak 35 orang atau mencapai 46,1 %, dan komorbid Hipertensi (HT) sejumlah 34 responden atau mencapai 44,7 % dari 76 orang responden. Komorbid gangguan kardiovaskular, pada penelitian 4 orang atau mencapai 5,3 %.

4. *Mortality rate* pasien COVID-19 pada responden penelitian ini mencapai 80,3% atau sejumlah 61 orang dari total pasien 76 responden.
5. Pada uji statistik dengan hasil uji korelasi responden antara kategori CT dengan faktor resiko Covid 19 (usia, jenis kelamin, faktor komorbid kecuali faktor komorbid DM), dan hasil pemeriksaan penunjang (Ddimer, foto thorax), dan *mortality rate*, dapat dijelaskan bahwa hanya komorbid DM saja yang memiliki hubungan dengan kategori CT, sedangkan usia, jenis kelamin, komorbid hipertensi, komorbid obesitas, dan komorbid penyakit kardiovaskuler, serta *mortality rate*, tidak mempunyai hubungan dengan kategori CT.

5.2 Saran

Berdasarkan pembahasan penelitian dan simpulan di atas maka dapat diberikan saran-saran sebagai berikut:

5.2.1 Bagi Rumah Sakit

- a. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan masukan terhadap meningkatkan pelayanan klinis yang lebih baik, tepat dan efisien, sehingga dapat menurunkan *mortality rate* pada pasien COVID 19 dengan ventilator
- b. Profesional pemberi asuhan (PPA) lebih meningkatkan lagi perawatan pada pasien Covid-19 dengan melihat faktor resiko dan hasil pemeriksaan penunjang sehingga angka kesembuhan pasien Covid 19 dengan ventilator dapat ditingkatkan.

5.2.2 Bagi Peneliti Selanjutnya

- a. Variabel yang digunakan untuk penelitian ini relatif sedikit, yaitu faktor resiko yang meliputi umur, jenis kelamin dan komorbid, dan

hasil pemeriksaan penunjang yang meliputi pemeriksaan laboratorium klinis, pemeriksaan radiologi, serta *mortality rate*. Disarankan untuk peneliti selanjutnya mengembangkan variable yang diteliti sehingga dapat memberikan gambaran yang lebih luas mengenai faktor apa saja yang mempengaruhi gambaran pasien COVID-19 dengan ventilator.

- b. Jumlah populasi yang digunakan dalam penelitian ini hanya 76 responden pada periode Bulan Juli-September 2021. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat memperbanyak jumlah sampel yang akan digunakan dengan menambah periode waktu, sehingga akan mendekati gambaran hasil yang lebih mendekati kondisi yang sebenarnya.
- c. Diharapkan pada penelitian selanjutnya untuk menggunakan rumah sakit lain sebagai objek penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan H, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indones*. 2020;7(1):45.
2. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang W, Wang C, Bernardini S, et al. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences The COVID-19 pandemic. *Crit Rev Clin Lab Sci* [Internet]. 2020;0(0):1–24. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1783198>
3. Indonesia KKR. Peta Sebaran Transmisi Lokal dan Wilayah Terkonfirmasi [Internet]. *Infeksi Emerging*. 2022. Available from: <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/dashboard/covid-19>
4. Willim HA, Ketaren I, Supit AI. Dampak Coronavirus Disease 2019 terhadap Sistem Kardiovaskular. *e-CliniC*. 2020;8(28):237–45.
5. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y. From SARS to MERS , Thrusting Coronaviruses into. *Viruses*. 2019;(November 2002).
6. Roedl K, Jarczak D, Weber CF. 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. *Aust Crit Care*. 2020;34(2021).
7. Hobohm L, Sagoschen I, Barco S, Schmidtman I, Espinola-Klein C, Konstantinides S, et al. Trends and Risk Factors of In-Hospital Mortality of Patients with COVID-19 in Germany: Results of a Large Nationwide Inpatient Sample. *Viruses*. 2022;14(2).
8. Elviani R, Anwar C, Sitorus RJ. Gambaran usia pada kejadian covid-19. *J Unja*. 2021;277:6–11.
9. Gennaro F Di, Pizzol D, Marotta C, Antunes M, Racalbutto V, Veronese N, et al. Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives : A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;(November 2019).
10. Indonesia KKR. Peta Sebaran [Internet]. Satuan Tugas Penanganan Covid-19. 2022. Available from: <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
11. Permana A, Yari CE, Aditya AK. Gambaran D-Dimer Dan Limfosit Pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19 Di. *J Ilm Anal Kesehat*. 2021;7(1):62–71.
12. Wahyu W, Putra S. Hubungan konsentrasi serum C- Reactive Protein dan D-dimer dengan derajat keparahan dan mortalitas pasien COVID-19. *Intisari Sains Medis*. 2021;12(2):680–5.
13. Wijayanti LE, Aryani D, Wahyu S. Hubungan Nilai CT Pada Pasien Terkonfirmasi COVID-19. *J Kesehat Tambusai*. 2022;3:96–103.
14. Yanti B, Hayatun U. Peran pemeriksaan radiologis pada diagnosis Coronavirus disease 2019. *J Kedokt Syiah Kuala*. 2019;20:53–7.

15. Aqmarina NW, Risanti ED, Mahmudah LN., Jatmiko SW. Obesitas Sebagai Faktor Risiko Keparahan Pada Covid-19. *Proceeding of The URECOL. 2021;(November 2020):371–7.*
16. Rahayu LA, Admiyanti JC, Khalda YI, Adha FR, Agistany NFF. Hipertensi, Diabetes Melitus Dan Obesitas Sebagai Faktor Komorbiditas Utama Terhadap Mortalitas Pasien Covid-19 : Sebuah Studi Literatur Tijauan Pustaka Hypertension , Diabetes Mellitus , and Obesity As the Main Comorbidity Factors of Mortality in Covid-1. *J Ilm Mhs Kedokt Indones. 2021;9:90–7.*
17. Sista K. Waspadai Obesitas dan Pengaruhnya Terhadap Keparahan Penyakit COVID-19 [Internet]. Instalasi Promosi Kesehatan dan Pemasaran RSUP dr. Soeradji Tirtonegoro. 2020 [cited 2022 Jul 6]. Available from: <https://rsupsoeradji.id/waspadai-obesitas-dan-pengaruhnya-terhadap-keparahan-penyakit-covid-19/>
18. Raviika Widyasari Wowor DR. Peran Optimisme Dalam Proses Penyembuhan Penyintasan COVID-19 Dengan Komorbid Hipertensi. *J Penelit Psikol. 2021;89–103.*
19. Gennaro F Di, Pizzol D, Marotta C, Antunes M, Racalbuto V, Veronese N, et al. Mini Review : Farmakologi pada Corona Virus Disease (COVID-19). *Int J Environ Res Public Health. 2020;(103):54–61.*
20. Levani Y, Prastya AD, Mawaddatunnadila S, Wuhan K, Huebei P. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patogenesis , Manifestasi Klinis dan Pilihan Terapi. 2019;2019.
21. Hui DS, Azhar EI, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. International Journal of Infectious Diseases The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in. *Int J Infect Dis. 2020;91:264–6.*
22. Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, Wu JT, et al. Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan , China , as at 22 January 2020. *Eurosurveillance [Internet]. 2020;25(3):1–6.* Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044>
23. Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, Spitters C, Ericson K, Wilkerson S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med. 2020;929–36.*
24. Wu Y, Chen C, Chan Y. The outbreak of COVID-19 : An overview. *J Chin Med Assoc. 2019;217–20.*
25. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr. 2020;87(April):281–6.*
26. Grace C, Kedokteran F, Lampung U. Manifestasi Klinis dan Perjalanan Penyakit pada Pasien Covid-19 Clinical manifestation and Course of Covid-

19. Med J Lampung Univ. 2020;9:49–55.
27. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Vol. 2019. 2020 [cited 2022 Jul 16]. p. 16–24. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
28. Erlina Burhan, Agus Dwi Susanto, Sally A Nasution EG, Ceva Wicaksono Pitoyo, Adityo Susilo, Isman Firdaus A, Santoso, Dafisah Arifa Juzar, Syafri Kamsul Arif NG. L, Wulung, Triya Damayanti, Wiwien Heru Wiyono P, Fathiyah Isbaniah, Diah Handayani, Soedarsono, Harsini JR, Sugiri, Afiatin, Edy Rizal Wahyudi, Tri Juli Edi Tarigan RH, et al. Protokol Tatalaksana COVID-19. PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI; 2020.
29. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–43.
30. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Lia F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of. *J Virol.* 2020;94.
31. Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A. The COVID-19 Pandemic : A Comprehensive Review of Taxonomy , Genetics , Epidemiology , Diagnosis , Treatment , and Control. *J Clin Med.* 2020;
32. Gunardi WD. Pemeriksaan Diagnosis Laboratorium COVID-19: Keterbatasan dan Tantangannya Saat Ini Laboratory Diagnostic Tests for COVID-19: Current Limitations and Challenges. *J Kedokt Meditek.* 2019;27(2):173–82.
33. Kumar P, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Suresh G, Dayaramani R, et al. Virology , pathogenesis , diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2020;883(July):173375. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173375>
34. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology , transmission , and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ.* 2020;2019:1–6.
35. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Correspondence hypertension and increased risk for. *Lancet Respir* [Internet]. 2020;8(4):e21. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
36. Cai H. Correspondence Sex difference and smoking predisposition. *Lancet Respir* [Internet]. 2020;8(4):e20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30117-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30117-X)
37. Hidayani WR, Studi P, Masyarakat K. Faktor Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan COVID 19 : Literature Review. *JUKMAS J Untuk Masy Sehat.* 2020;4(2):120–34.
38. Martini, Mendrofa HK. Hubungan Usia dan Jenis Kelamin dengan Penderita

- COVID-19 di Rumah Sakit Aminah Kota Tangerang. *MAHESA Malahayati Heal Student J.* 2021;1:411–6.
39. Putri NAP, Putra AE, Mariko R. Hubungan Usia, Jenis Kelamin Dan Gejala Dengan Kejadian COVID19 di Sumatera Barat. *Maj Kedokt Andalas.* 2021;44(2).
 40. Roeroe PAL, Sedli BP, Umboh O. Faktor Risiko Terjadinya Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pada Penyandang Diabetes Melitus Tipe 2. *e-CliniC.* 2021;9(28):154–60.
 41. Khasanah DU, Himawan F, Suparjo S. Stress Levels for People with Diabetes Mellitus during the COVID-19 Pandemic. *JURU RAWAT J Updat Keperawatan.* 2020;39–43.
 42. Hikmawati I, Setiyabudi R. Hipertensi dan Diabetes Militus Sebagai Penyakit Penyerta Utama COVID-19 di Indonesia Hypertension And Diabetes Mellitus As Covid-19 Comorbidities In Indonesia. *Semnas LPPM.* 2020;0(April):95–100.
 43. Diaz JH. Hypothesis : angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med.* 2020;(March):1–2.
 44. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;(January).
 45. Krishnan A, Hamilton JP, Alqahtani SA, Woreta TA, Krishnan A, Hamilton JP, et al. COVID-19 : An overview and a clinical update. *World J Clin Cases.* 2021;9(1):8–24.
 46. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal [Internet].* 2020;10(2):102–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.001>
 47. Parasher A. COVID-19 : Current understanding of its pathophysiology , clinical presentation and treatment. *Postgard Med J.* 2021;312–20.
 48. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Case Report Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir [Internet].* 2020;8(4):420–2. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
 49. Kurnia D, Effendi R, Syahrul MZ, Anestesiologi D, Fk I, Rsup U. Terapi Oksigen High Flow Nasal Cannula (Kanula Hidung Arus Tinggi) pada Pasien Kritis Covid-19. *J Pendidik Tambusai.* 2022;6:74–82.
 50. Arentz M, Yim E, Klaff L. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA Intern Med.* 2020;323:1612–4.
 51. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Articles Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan , China : a

- descriptive study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(4):425–34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
52. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases. World Health Organization. 2020. 1–7 p.
 53. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID : a review. *J R Soc Med*. 2021;114(May):428–42.
 54. Matsushita K, Marchandot B, Jesel L, Ohlman P, Morel O. Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System : A Review. *J Clin Med*. 2020;
 55. Santos NO, Freitas S, Ribeiro P, Tiwari S. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2021;(viii).
 56. Fatoni AZ, Rakhmatullah R. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) pada Pneumonia COVID-19. *J Anaesth Pain*. 2021;2(1):11–24.
 57. Cobos M, Pablo S, Morais C, Arroyo I, María J, Hernández R. Cause - specific death in hospitalized individuals infected with SARS - CoV - 2 : more than just acute respiratory failure or thromboembolic events. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2020;15(8):1533–44. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02485-y>
 58. Grosse C, Grosse A, Salzer HJF, Dünser MW, Motz R, Langer R. Analysis of cardiopulmonary findings in COVID-19 fatalities : High incidence of pulmonary artery thrombi and acute suppurative bronchopneumonia. *Cardiovasc Pathol* [Internet]. 2020;49:107263. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107263>
 59. Khan M, Khan H, Khan S, Nawaz M. Epidemiological and clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) cases at a screening clinic during the early outbreak period : a single- - centre study. *J Med Microbiol*. 2020;1114–23.
 60. Oktavian ADA. Rancang Bangun Alat Bantu Pernapasan Ventilator Berbasis Wireless Sensor Network. *J ICTEE*. 2020;1(1):11–4.
 61. Care-associated H, Kedokteran F, Lampung U. Pneumonia Nosokomial Nosocomial Pneumonia Health Care-Associated Pneumonia. *JK Unila*. 2017;1:612–8.
 62. Walter K. Mechanical Ventilation. *JAMA Intern Med*. 2021;326(14):1452.
 63. Barrack C, Evidence KCC, Dunford M, Lopez K, Mccann K, Mcdermott W, et al. Non-invasive Ventilation Guidelines for Adult Patients with Acute Respiratory Failure. Agency for Clinical Innovation; 2014.
 64. Seiler C, Klingberg C, Hårdstedt M. Lung Ultrasound for Identification of Patients Requiring Invasive. *J Ultrasound Med*. 2021;2339–51.

65. Sonia Haribhai; Sohail K. Mahboobi. Ventilator Complications [Internet]. NCBI. 2021 [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560535/>
66. Thompson JRBAMT. Ventilator-Induced Lung Injury [Internet]. NCBI. 2016 [cited 2022 Jul 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5131805/>
67. Morfi CW, Junaidi A, Asrini DN, Lestari DM, Medison I, Kurniati R, et al. Kajian Terkini CoronaVirus Disease 2019 (COVID-19). *JIKESI J Ilmu Kesehat Indones*. 2020;2019:1–8.
68. Dahlan MS. *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan: Deskriptif, Bivariat, dan Multivariat, Dilengkapi Aplikasi dengan Menggunakan SPSS*. 2013. 159 p.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Jumlah Sampel

Jumlah sampel dalam penelitian ini diperoleh dengan menggunakan rumus besar sampel deskriptif kategorik sebagai berikut:

$$n = \frac{Z\alpha^2 x P x Q}{d^2}$$

Keterangan:

n = Besar Populasi

$Z\alpha$ = Deviat baku *alpha* (1,96)

P = Prevalensi pasien COVID-19 dengan ventilator (0,5)

Q = 1 – P (0,5)

d = Presisi (toleransi kesalahan yang dipilih 0,1)

$$\begin{aligned} n &= \frac{(1,96)^2 x 0,5 x 0,5}{(0,10)^2} \\ &= \frac{3,8416 x 0,5 x 0,5}{0,01} \\ &= \frac{0,9604}{0,01} \\ &= 96,04 = 96 \end{aligned}$$

Dari rumus tersebut, didapatkan sampel berjumlah 96 sampel.

Lampiran 2. *Dummy Table* Karakteristik Jenis Kelamin Pasien

Jenis Kelamin	Jumlah Sampel	Persentase (%)
Laki-laki		
Perempuan		
Total		

Lampiran 3. *Dummy Table* Karakteristik Jenis Kelamin Pasien

Jenis Kelamin	Jumlah Sampel	Persentase (%)
<20 tahun		
20-60 tahun		

≥ 60 tahun
Total

Lampiran 4. *Dummy Table* Faktor Komorbid Pasien

Faktor Komorbid	Jumlah Sampel	Persentase (%)
Diabetes Mellitus		
Hipertensi		
Obesitas		
Penyakit Kardiovaskular		
• Aritmia		
• Miokarditis		
• Sindrom Koroner Akut		
• Tromboemboli Vena		
• Syok Kardiogenik		
• Gagal Jantung		
Total		

Lampiran 5. *Dummy Table* Hasil Pemeriksaan Penunjang Radiologi (Foto thoraks/CT-Scan)

Hasil	Jumlah Sampel	Persentase (%)
Pneumonia		
Bukan Pneumonia		
Total		

Lampiran 6. *Dummy Table* Hasil Pemeriksaan Penunjang D-dimer

Hasil	Jumlah Sampel	Persentase (%)
<500		
≥ 500		
Total		

Lampiran 7. *Dummy Table* Hasil Pemeriksaan Penunjang CT-Value

Hasil	Jumlah Sampel	Persentase (%)
< 40		
≥ 40		
Total		