

**HUBUNGAN STATUS VAKSINASI DENGAN GEJALA KLINIS
PADA PENYINTAS COVID-19**

*THE CORRELATION BETWEEN VACCINATION STATUS AND CLINICAL
MANIFESTATION OF POST COVID-19 PATIENTS*

FENTYNNISA NUR AMALIA ARIFIN



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS DEPARTEMEN
PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. WAHIDIN SUDIROHUSODO
MAKASSAR**

2024

**HUBUNGAN STATUS VAKSINASI DENGAN GEJALA KLINIS PADA
PENYINTAS COVID-19**

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat memperoleh gelar

Dokter Spesialis 1 Ilmu Penyakit Paru

Disusun dan diajukan oleh

FENTYNNISA NUR AMALIA ARIFIN

C185201001

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

TESIS
HUBUNGAN STATUS VAKSINASI DENGAN GEJALA KLINIS PADA
PENYINTAS COVID-19

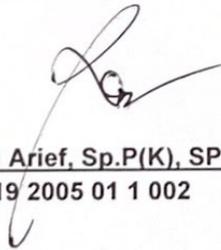
FENTYNNISA NUR AMALIA ARIFIN

C185201001

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 09 Juli 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

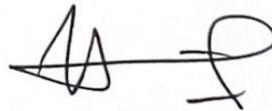
Menyetujui,

Pembimbing Utama



Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), SP.PD,K-P
NIP. 19711119 2005 01 1 002

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K),M.HPE
NIP. 19720617 2000 12 2 001

Ketua Program Studi Pulmonologi dan
Kedokteran Respirasi



Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K),M.HPE
NIP. 19720617 2000 12 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



Prof.Dr.dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK(K)
NIP. 19680530 199603 2 001

**PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

NAMA : dr. Fentynnisa Nur Amalia Arifin
NIM : C185201001
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Departemen : Pulmonologi
dan Kedokteran Respirasi

Dengan ini menyatakan bahwa tesis berjudul Hubungan Status vaksinasi dengan Gejala Klinis pada Penyintas Covid-19 benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing Dr. dr. Erwin Arief, Sp. P(K), Sp. PD-KP dan Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp. P(K), FISR, MHPE. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini. Sebagian dari isi tesis ini telah di publikasikan di Jurnal *Journal of Chemical Risk JCHR* (2024) 14(3), 1219-1226 ISSN: 2251-6727 dengan judul *Factors Associated with Sequelae in Post-Covid-19 Patients: A Restrospective Study of Patients 2 Years after being Infected with Covid-19.*

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, Juli 2024



Fentynnisa Nur Amalia Arifin

NIM C185201001

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah Subhanahu wa ta'ala karena rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Tahap 1 pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, maka sulit untuk menyelesaikan usulan penelitian ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. **Dr. dr. Erwin Arief, Sp. P(K), Sp. PD, K-P**, sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran, serta memberikan arahan dan motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan penulisan dan penyusunan tesis ini.

2. **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp. P(K), FISR, MHPE**, sebagai pembimbing II yang juga telah menyediakan waktu, tenaga, pikiran, serta memberikan arahan dan motivasi kepada penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

3. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kepada **Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp. PD, K-P, Sp. P(K), Dr. dr. Siti Nurisyah, Sp. P(K), dr. Bulqis Natsir, Sp. P(K)**, sebagai Tim Penguji yang telah memberikan saran, masukan dan koreksi dalam penelitian dan penyusunan tesis ini.

Perkenalkan pula saya haturkan terima kasih yang setinggi tingginya kepada :

1. **Dr. Arif Santoso, Sp. P(K), FAPSR**, sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan dukungan dalam menyelesaikan penulisan dan penyusunan tesis ini.
2. **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp. P(K), FISR, MHPE**, sebagai Ketua Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan dukungan dalam menyelesaikan penulisan dan penyusunan tesis ini.
3. **dr. Harry Akza Putrawan, Sp. P(K)**, sebagai Sekretaris Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan dukungan dalam menyelesaikan penulisan dan penyusunan tesis ini.
4. **Dr. dr. Nurjannah Lihawa, Sp. P(K)**, selaku Sekretaris Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang telah memberikan dukungan dalam menyelesaikan penulisan dan penyusunan tesis ini.
5. Penghargaan dan ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada para staf pengajar **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp. PD, K-P, Sp. P(K), Dr. dr. Muh. Ilyas, Sp. PD, K-P, Sp. P(K), Dr. dr. Erwin Arief, Sp. P(K), Sp. PD, K-P, Dr. dr. Harun Iskandar, Sp. P(K), Sp. PD, K-P, Dr. dr. Jamaluddin Madolangan, Sp. P(K), Dr.dr. Siti Nurisyah, Sp. P(K), dr. Bulkis Natsir, Sp. P(K), dr. Edward Pandu Wiriansya, Sp. P(K), dr. Hasan Nyambe, M. Med, Ed, Sp. P, dr. Sitti Munawwarah, Sp. P** atas segala bimbingan dan arahan yang sangat berguna selama penulis menjalani Pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas.

6. Direktur utama, serta kepala instalasi rekam medik, case mix, administrasi pada Rumah Sakit Umum Pendidikan Wahidin Sudirohusodo, Makassar yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melakukan penelitian.
7. Para pegawai tenaga pendidik Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Kakak Wawan, Ibu Ida, Kakak Eni, Kak Anna, Pak Uceng, dan Kakak Rahmat atas segala bantuan dan kerjasamanya.
8. Para sahabat Angkatan Juli 2020 (EGOFONI) dr. Rani, dr. Indah, dr. Maya, dr. Yaya, dr. Late, dr. Imam, dr. Dedi serta teman sejawat PPDS Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang turut membantu dalam rangkaian penyelesaian tesis ini.
9. Rasa hormat dan ucapan terima kasih setinggi-tingginya kepada kedua orang tua Ir. Arifin Lipoeto dan Dra. Hj. Metty Doda, suami tercinta A. Cakra Wijaya Putra, putra dan putri yang tersayang A. St. Faiqa Asyilah dan A. Muh. Rafa Alfarizi serta seluruh keluarga besar yang senantiasa tidak henti-hentinya mendukung serta mendoakan.
10. Rasa hormat dan ucapan terima kasih kepada Bupati Kab. Sidrap yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melanjutkan jenjang Pendidikan Dokter Spesialis.

Makassar, Juli 2024

Penulis

ABSTRAK

FENTYNNISA NUR AMALIA ARIFIN. *Hubungan Status Vaksinasi dengan Gejala Klinis pada Penyintas COVID-19* (dibimbing oleh Dr. dr. Erwin Arief, Sp. P(K), Sp. PD, K-P dan Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp. P(K)).

Latar belakang : Vaksin COVID-19 dapat dikatakan efektif untuk mengendalikan pandemik, namun pemberian vaksinasi belum tentu dapat menjamin seseorang terhindar dari infeksi covid- 19, vaksinasi dapat mencegah keparahan gejala COVID-19. Tujuan penelitian ini untuk melihat hubungan status vaksinasi dengan luaran gejala klinis pada penyintas COVID-19.

Metode : Penelitian ini menggunakan desain studi case control retrospektif. Sampel berjumlah 200 responden, diambil dari data pasien penyintas COVID-19 di RSUP Wahidin Sudirohusodo periode Januari-Agustus 2021 dan memiliki ketersediaan data lengkap. Data dianalisis dengan menggunakan software analisis dengan uji chi-square.

Hasil : Usia penyintas COVID-19 kebanyakan usia <50 tahun dengan prevalensi 79%. Riwayat merokok memiliki hubungan terhadap manifestasi klinis pasca covid-19 dengan potensi 3 kali lipat lebih berisiko memiliki gejala dibandingkan dengan yang tidak merokok. Riwayat komorbid dapat memperberat gejala klinis serta mempengaruhi luaran klinis serta masa penyembuhan pasca covid terutama Diabetes mellitus dengan nilai $p < 0.05$. Gejala *sequele* didapatkan gejala non respirasi yaitu gangguan neuromuskular yang dirasakan hingga 2 tahun pasca terinfeksi COVID-19.

Kesimpulan : Luaran klinis yang dominan yaitu gejala non respirasi. Usia, riwayat komorbid, riwayat merokok dan riwayat vaksin menjadi komponen penting terhadap angka kesembuhan dari infeksi COVID-19 dan juga mempengaruhi luaran klinis serta proses penyembuhan setelah infeksi.

Kata kunci : status vaksin, penyintas COVID-19, komorbid, gejala *sequele*

ABSTRACT

FENTYNNISA NUR AMALIA ARIFIN. *Correlation between vaccine status and clinical manifestation in post Covid-19 patients (supervised by Dr. dr. Erwin Arief, Sp. P(K), Sp. PD, K-P and Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp. P(K), FISR, MHPE*

Background : *The COVID-19 vaccine is considered effective for controlling the pandemic, however giving vaccination cannot guarantee that someone will avoid COVID-19 infection, vaccination can avoid severe symptom during covid-19 infection. This study aimed to see relationship between vaccination status and clinical manifestation in post covid-19 infection*

Method : *Using a case control retrospectively convenience sampling from 200 patient hospitalized at Wahidin Sudirohusodo hospital periods January-June 2021. Using the chi-square test, a significant association was found between COVID-19 vaccination status and clinical manifestation post infection particularly non-respiratory symptoms ($p=0.001$)*

Result : *Most COVID-19 survivors are under 50 years old with a prevalence of 79%. History of smoking is related to post-Covid-19 clinical manifestations with a potential 3 times higher risk of having symptoms compared to non-smokers. A history of comorbidities can aggravate clinical symptoms and influence clinical outcomes and the post-covid recovery period, particularly diabetes mellitus with a p value <0.05 . Sequelae symptoms include non-respiratory symptoms, neuromuscular disorders that can be affect up to 2 years after Covid-19 infection.*

Conclusion : *clinical outcome dominant was non-respiratory symptoms. This aims also showed that effectiveness recovery from infection was depend on age, comorbidity history, smoking history, history of vaccination status being an important variety against survivor rates from COVID-19 infection and also affect clinical manifestation and as well as healing process after infection.*

Keyword : *vaccine status, post covid-19 patient, comorbidity, sequele symptoms*

DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR.....	viii

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.4 Hipotesis Penelitian.....	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	3

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Coronavirus Disease 2019*

2.1.1 Definisi	4
2.1.2 Epidemiologi.....	5
2.1.3 Etiologi.....	7
2.1.4 Mekanisme transmisi COVID-19.....	8
2.1.5 Patogenesis COVID-19.....	8
2.1.6 Respon Imun Terhadap Virus SARS-CoV-2.....	10
2.1.7 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Derajat Keparahan Gejala COVID-19.....	11
2.1.8 Diagnosis Derajat Keparahan Kasus.....	13

2.2 Vaksin COVID-19

2.2.1 Vaksinasi COVID-19.....	15
-------------------------------	----

2.2.2 Mekanisme Kerja Vaksin	16
2.2.3 Efektivitas Vaksin.....	18
2.2.4 Strategi Vaksinasi.....	19
2.2.5 Hubungan Antara Status Vaksinasi dan Manifestasi Klinis Pasien Covid-19...	20
2.3 Long Covid.....	20
2.3.1 Mekanisme Long Covid.....	21
2.3.2 Faktor Risiko Long Covid.....	25
2.3.3 Manifestasi Klinis <i>Post-Acute Covid Syndrome</i>	27
2.4 Kerangka Teori Penelitian.....	31
2.4 Kerangka Konsep Penelitian.....	33

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian.....	34
3.2 Waktu dan Lokasi Penelitian.....	34
3.3 Populasi Penelitian.....	34
3.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	34
3.4.1 Sampel Penelitian.....	34
3.4.2 Teknik Pengumpulan Data.....	35
3.5 Jumlah Sampel Penelitian.....	35
3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	35
3.6.1 Kriteria Inklusi.....	35
3.6.2 Kriteria Eksklusi.....	36
3.7 Identifikasi Variabel.....	36
3.8 Definisi Operasional.....	36
3.9 Prosedur Penelitian.....	37
3.10 Alur Penelitian.....	38
3.11 Pengolahan dan Analisis Data.....	38

3.12 Etik Penelitian.....	39
BAB IV HASIL PENELITIAN	
4.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	40
4.1.1 Analisis Univariat Variabel Umur	42
4.1.2 Analisis Univariat Variabel Riwayat Merokok	42
4.1.3 Analisis Univariat Variabel Penyakit Komorbid	43
4.1.4 Analisis Univariat Variabel Derajat Keparahan	43
4.1.5 Analisis Univariat Variabel Status Vaksinasi	44
4.1.6 Analisis Univariat Variabel Gejala Klinis	44
4.2 Analisis Bivariat	
4.2.1 Hubungan Umur dengan Gejala Klinis pada Penyintas COVID-19	45
4.2.2 Hubungan Riwayat Merokok dengan Gejala Klinis pada Penyintas COVID-19	45
4.2.3 Hubungan Penyakit Komorbid dengan Gejala Klinis pada Penyintas COVID-19	45
4.2.4 Hubungan Derajat Keparahan dengan Gejala Klinis pada Penyintas COVID-19	46
4.2.5 Hubungan Status Vaksinasi dengan Gejala Klinis pada Penyintas COVID-19	47
BAB V PEMBAHASAN	
5.1 Hubungan Umur dengan Gejala Klinis pada Penyintas COVID-19	48
5.2 Hubungan Riwayat Merokok dengan Gejala Klinis pada Penyintas COVID-19	49
5.3 Hubungan Penyakit Komorbid dengan Gejala Klinis pada Penyintas COVID-19	50
5.4 Hubungan Derajat Keparahan dengan Gejala Klinis pada Penyintas COVID-19	51
5.5 Hubungan Status Vaksinasi dengan Gejala Klinis pada Penyintas COVID-19	52
5.6 Keterbatasan Penelitian	53
BAB VI PENUTUP	
6.1 Kesimpulan.....	55
6.2 Saran	55
DAFTAR PUSTAKA	56

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Pemetaan kasus COVID-19

Gambar 2. Situasi Perkembangan Manifestasi COVID-19

Gambar 3. Morfologi virus SARS-CoV-2

Gambar 4. Patogenesis COVID-19 **Gambar**

5. Respon Imun terhadap Vaksin **Gambar 6.**

Respon imun terhadap Vaksinasi

Gambar 7. Respon Antibodi Covid-19 dibandingkan dengan Status Vaksin

Gambar 8. Mekanisme Long Covid

Gambar 9. Hipotesis pathogenesis Long Covid

Gambar 10. Faktor Risiko dan Konsekuensi Patofisiologi dari Perkembangan Long Covid

Gambar 11. Pelepasan Sitokin Inflamasi pada Sel Epitel Nervus Olfaktorius yang Berikatan dengan Reseptor ACE-2

Gambar 12. Skema Kerangka Teori Penelitian

Gambar 13. Skema Kerangka Konsep Penelitian

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kasus COVID-19 pertama di Indonesia diumumkan pada tanggal 2 Maret 2020 atau sekitar 4 bulan setelah kasus pertama di Cina. Kasus pertama di Indonesia pada bulan Maret 2020 sebanyak 2 kasus dan terus bertambah. Puncak kasus COVID-19 pertama terjadi pada bulan Januari 2021 dengan jumlah kasus harian mencapai 14.000 kasus baru. Puncak kasus kedua terjadi di bulan Juli 2021 dengan jumlah kasus harian mencapai 51.000 kasus baru dengan angka kematian mencapai 200 kasus per hari.¹ Pemeriksaan *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) dibutuhkan untuk mendiagnosis COVID-19. Namun, pemeriksaan ini tidak dapat menilai gejala klinis dari pasien COVID-19, dibutuhkan gejala klinis dan pemeriksaan fisis untuk menentukan derajat keparahan penyakit, serta pemeriksaan penunjang seperti CT-Scan toraks untuk menilai derajat keparahan dari COVID-19.^{1,2}

Vaksinasi merupakan salah satu upaya dalam penanggulangan menularnya virus SARS-CoV-2. Vaksinasi memiliki tujuan dalam mencapai kekebalan kelompok (*herd immunity*) untuk mencegah penularan dan melindungi kesehatan masyarakat, memperkuat sistem kesehatan secara menyeluruh, serta menurunkan angka kejadian kematian akibat COVID-19. Hingga saat ini sudah ada beberapa jenis vaksin yang telah memiliki ijin dan sudah beredar di dunia dengan berbagai *platform*. Persiapan Indonesia mulai dari logistic penyimpanan vaksin hingga proses distribusi vaksin ke seluruh provinsi di Indonesia juga sudah dilakukan. Keberadaan vaksin diharapkan menjadi kabar baik dalam pencegahan virus COVID-19 di dunia, termasuk di Indonesia.^{2,3} *Long covid* merupakan masalah kesehatan yang harus diwaspadai pada beberapa kasus infeksi COVID-19 yaitu individu yang mengalami gejala yang berkelanjutan ataupun *sequela* yang dialami setelah terinfeksi virus COVID-19. Pada beberapa individu yang terinfeksi pemulihan yang diharapkan yaitu dapat membaik setidaknya empat minggu setelah infeksi awal, namun bila

gejala masih dirasakan dan menetap hingga 6 bulan atau lebih, maka dapat dievaluasi penyebab *long covid* pada individu tersebut.¹

Indonesia mengalami tiga gelombang kasus COVID-19 dengan tingkat keparahan dan gejala yang berbeda – beda untuk setiap varian virusnya. Pada November 2021, untuk pertama kalinya kasus omicron terdeteksi di Indonesia yang diduga berasal dari WNI yang datang dari Nigeria. Terdapat 169 WNI dari luar negeri yang melakukan karantina di Wisma Atlet dan telah dilakukan tracing dengan hasil satu orang *probable* tertular omicron. Walaupun omicron memiliki tingkat keparahan lebih rendah namun varian ini memiliki daya tular 70 kali lipat dari varian Delta yang menyerang Indonesia pada gelombang kedua COVID-19 bulan Juni-Juli 2021.

Vaksinasi gencar dilakukan diduga ikut mempengaruhi rendahnya tingkat keparahan varian omicron. Pada tanggal 3-7 Januari 2021, pemerintah Indonesia mendistribusikan 1,2 juta dosis vaksin ke 34 provinsi. Vaksinasi mulai berlangsung pada 13 Januari 2021 secara bertahap, mulai dari tenaga Kesehatan, kelompok rentan, pelayanan publik, masyarakat umum, dan yang terakhir adalah anak-anak. Saat ini, program booster vaksinasi ketiga dan vaksinasi pada anak sekolah (6 – 12 tahun) sudah digencarkan di Indonesia. Booster vaksin ketiga pada tenaga medis sudah dilakukan kurang lebih 6 bulan yang lalu, namun tenaga kesehatan menderita COVID-19 di awal gelombang ketiga dengan gejala ringan. Terdapat peningkatan 256 orang positif COVID-19 meninggal dunia pada 17 Februari 2022. Hal ini perlu dikaji lebih lanjut tentang hubungan status vaksinasi dengan gejala klinis pada penyintas COVID-19.

Terdapat beberapa penelitian yang memperlihatkan efektivitas vaksin dalam mencegah transmisi serta penularan virus COVID-19 juga mencegah gejala klinis menjadi berat. Penelitian Fauziah dan Sari menemukan bahwa odds responden yang belum mendapat vaksin sebesar 2,8 kali untuk mengalami tingkat keparahan COVID-19 dibandingkan subjek penelitian yang sudah booster. Jenis vaksin AstraZeneca 1,8 kali mengalami tingkat keparahan COVID-19 dibandingkan vaksin Pfizer. Vaksinasi terbukti dapat mencegah keparahan COVID-19 namun tidak dapat mencegah penularan COVID-

19.⁴ Selanjutnya penelitian Cha dkk. membandingkan respon antibodi antara vaksin dosis pertama dan dosis kedua terhadap pasien COVID-19 dengan gejala ringan atau gejala berat dari COVID-19. Dari hasil penelitian menunjukkan bahwa setelah vaksin dosis kedua memiliki proteksi imunitas yang lebih kuat dan dapat mencegah infeksi virus SARS-CoV-2 dibandingkan dengan dosis satu kali suntikan.⁵ Penelitian dari Freund dkk., menjelaskan bahwa pasien COVID-19 yang dirawat inap memberikan resiko gejala klinis yang berat, namun pada penelitian ini juga menjelaskan bahwa luaran klinis yang muncul pada pasien yang sudah vaksin jauh lebih baik dibandingkan pada pasien-pasien yang belum pernah vaksin.⁶ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara manifestasi klinis berdasarkan status vaksinasi pada penyintas COVID-19.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut maka diajukan rumusan masalah adalah apakah status vaksinasi berhubungan dengan gejala klinis pada penyintas COVID-19.

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dalam penelitian ini adalah :

Untuk mengidentifikasi hubungan status vaksinasi dengan gejala klinis pada penyintas COVID-19.

1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah :

1. Mengidentifikasi hubungan status vaksinasi dengan gejala klinis pada penyintas COVID-19 berdasarkan umur.
2. Mengidentifikasi hubungan status vaksinasi dengan gejala klinis pada penyintas COVID-19 berdasarkan riwayat merokok.

3. Mengidentifikasi hubungan status vaksinasi dengan gejala klinis pada penyintas COVID-19 berdasarkan riwayat komorbid.
4. Mengidentifikasi hubungan status vaksinasi dengan gejala klinis pada penyintas COVID-19 berdasarkan derajat keparahan.

1.4 HIPOTESIS PENELITIAN

Berdasarkan rumusan masalah, maka hipotesis penelitian yang diajukan terdapat hubungan antara status vaksinasi dengan gejala klinis pada penyintas COVID-19.

1.5 MANFAAT PENELITIAN

1.5.1 Manfaat Teoritis

Manfaat teoritis penelitian ini bagi pengembangan ilmu pengetahuan adalah :

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi ilmiah informasi adanya hubungan antara status vaksinasi dengan gejala klinis pada penyintas COVID – 19.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan edukasi kepada masyarakat umum untuk di vaksinasi COVID-19 di Pelayanan Kesehatan terdekat sesuai program yang dianjurkan pemerintah.
3. Sebagai dasar penelitian/referensi selanjutnya terkait hubungan manifestasi klinis pada pasien post Covid-19 berdasarkan status vaksinasinya.

1.5.2 Manfaat Praktis

1. Melalui hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi serta edukasi kepada masyarakat luas mengenai manfaat vaksinasi untuk melindungi dan mencegah keparahan penyakit sehingga dapat menekan penularan COVID-19.
2. Sebagai data dasar mengenai penyintas covid-19 yang berhasil sembuh dari

infeksi COVID-19 periode Januari-Agustus 2021 dimana pada era tersebut banyak individu yang meninggal tiap harinya serta manifestasi klinis yang dapat timbul pasca terinfeksi COVID-19.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Coronavirus Disease 2019

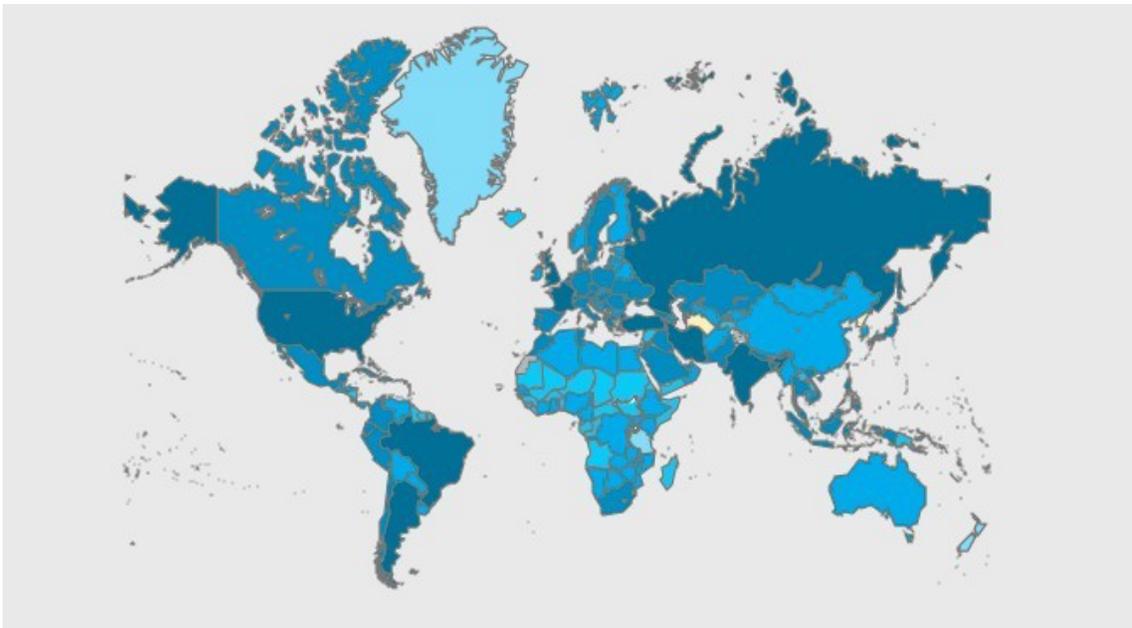
2.1.1 Definisi

Virus Corona atau *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) adalah virus yang menyerang sistem pernapasan. Kasus *Corona Virus Disease 2019* atau yang biasa disingkat COVID-19 pertama di Indonesia diumumkan pada tanggal 2 Maret 2020 atau sekitar 4 bulan setelah kasus pertama di Cina. Kasus pertama di Indonesia padabulan Maret 2020 sebanyak 2 kasus dan setelahnya pada tanggal 6 Maret ditemukan kembali 2 kasus. Kasus COVID-19 hingga kini terus bertambah. Saat awal penambahan kasus sebanyak ratusan dan hingga kini penambahan kasus menjadi jutaan. Pada tanggal 31 Desember 2020 kasus terkonfirmasi 743.196 kasus, meninggal 22.138 kasus, dan sembuh 611.097. Propinsi dengan kasus COVID-19 terbanyak adalah DKI Jakarta, Jawa Tengah dan Jawa Barat.¹

SARS-CoV-2 adalah virus RNA rantai tunggal yang positif dan secara genetik dekat dengan virus lainnya. Strain coronavirus (CoV) seperti SARS-CoV dan MERS-CoV. Kelelawar berfungsi sebagai reservoir alami untuk ketiga virus tersebut. Infeksi pada manusia kemungkinan terjadi melalui hospes perantara, seperti trenggiling dalam kasus SARS-CoV-2. Virus RNA, CoV mudah berevolusi melalui mutase dan rekombinasi homolog dan non-homolog, yang memperluas jangkauan inang mereka. CoV berbentuk bola dengan proyeksi seperti tongkat di permukaannya. Membrane virus mengandung empat komponen structural, yaitu spike (S), lapisan protein (E), membran (M), dan nukleokapsid (N). Protein (S) memfasilitasi mengikat reseptor inang trans-membran angiotensin converting enzyme (ACE) 2 di SARS-CoV-2. Protein (S) adalah penentu utama untuk transmisibilitas dan pathogenesis inang dan merupakan faktor utama untuk menetralkan antibody, dan itu dianggap sebagai target utama desain dari vaksin.⁽³⁾

2.1.2 Epidemiologi

Pada tanggal 31 Desember 2019, Tiongkok melaporkan kasus pneumonia misterius yang tidak diketahui penyebabnya. Kasus ini kemudian terus bertambah. Pasien dengan kasus tersebut berjumlah 44 pasien pada awalnya dan terus bertambah hingga saat ini berjumlah jutaan kasus.^{1,6} Data epidemiologi awal menunjukkan 66% pasien berkaitan atau terpajan dengan satu pasar *seafood* atau *live market* di Wuhan, Provinsi Hubei Tiongkok. Pada tanggal 11 Februari 2020, *World Health Organization* memberi nama virus baru tersebut SARS-CoV-2 dan penyakitnya sebagai Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Indonesia melaporkan kasus pertama COVID-19 pada tanggal 2 Maret 2020 dan jumlahnya terus bertambah hingga saat ini.^{1,6}



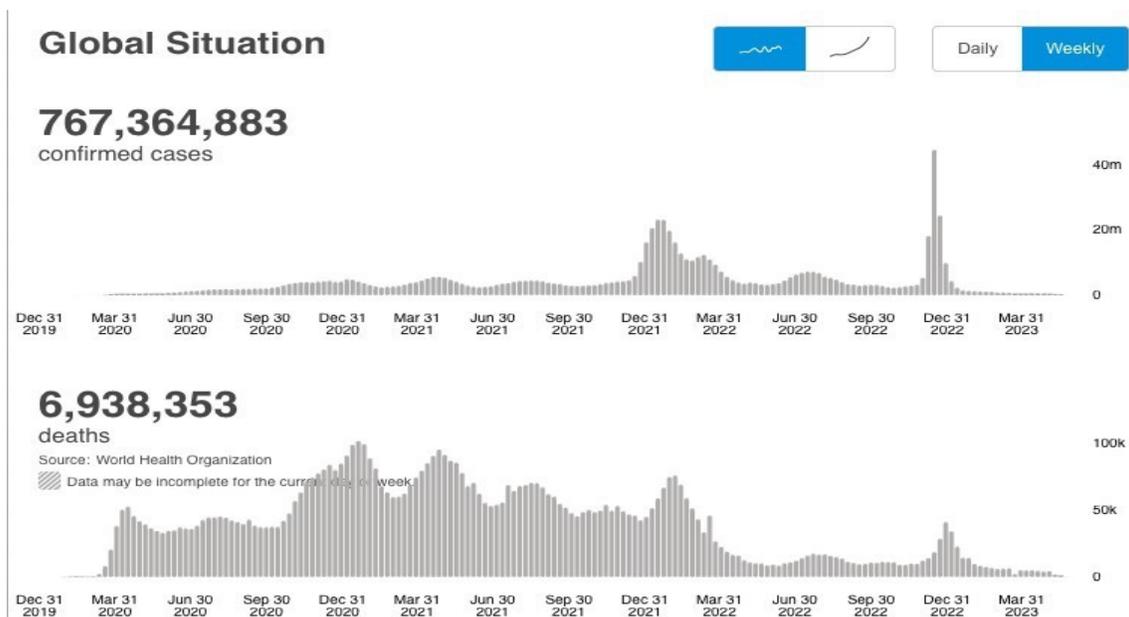
Gambar 1. Pemetaan kasus COVID-19 di dunia

Dikutip dari Kepustakaan (2)

Pada pertengahan April, langkah-langkah jangka pendek yang telah diterapkan untuk mengurangi penularan SARS-CoV-2 selama pandemik dengan metode-metode yang telah di informasikan secara luas di masyarakat yaitu dengan menjaga kebersihan dan karantina yang baik saat terpapar infeksi virus. Pengobatan COVID-19 yang telah teruji melalui penelitian diantaranya adalah Remdesivir, Favipiravir, Klorokuin, Hidroxychloroquine, kombinasi lopinavir dan ritonavir, tocilizumab, losartan, dan lain- lain. Uji klinis sejauh ini telah

menghasilkan hasil yang sangat beragam.^{7,8}

Berdasarkan data WHO hingga 31 Mei 2023 dilaporkan jumlah kasus infeksi COVID-19 terkonfirmasi di dunia mencapai 767.364.883 kasus dengan jumlah kematian mencapai 6.938.353 kasus, serta penambahan jumlah kasus baru sebanyak 179.431 kasus.⁹ Indonesia melaporkan kasus pertama pada 2 Maret 2020, yang diduga tertular dari orang asing yang berkunjung di Indonesia. Kasus di Indonesia terus bertambah, jumlah kasus infeksi COVID-19 terkonfirmasi dari periode 3 Januari 2020 hingga 01 Juni 2023 mencapai 6.807.878 kasus dengan kasus kematian mencapai 161.773 jiwa. Tingkat kematian di Indonesia mencapai 9%, dan termasuk angka kematian tertinggi. Dan dari data Badan Kesehatan Dunia hingga 22 Mei 2023 dilaporkan sebanyak 13.355.264.024 dosis vaksin telah diberikan.¹⁰

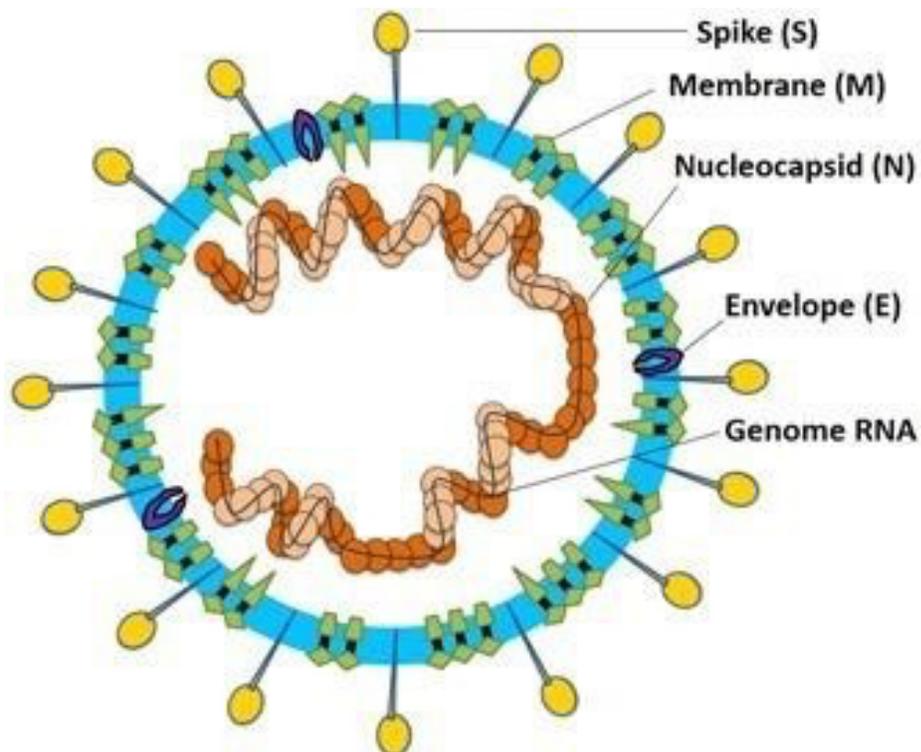


Gambar 2. Situasi Perkembangan Manifestasi COVID-19
Dikutip dari Kepustakaan (2)

Berdasarkan data yang ada umur pasien yang terinfeksi COVID-19 mulai dari usia 30 hari hingga 89 tahun. Menurut laporan 138 kasus di kota Wuhan, didapatkan rentang usia 37-38 tahun dengan rata-rata 56 tahun (42-68 tahun) tetapi pasien rawat ICU lebih tua (median 66 tahun 57-78 tahun) dibandingkan yang rawat inap non-ICU (37-62 tahun) dan 54.3% laki-laki. Laporan 13 pasien terkonfirmasi COVID-19 di luar kota Wuhan menunjukkan umur lebih muda dengan median 34 tahun (34-48 tahun) dan 77% laki-laki.¹⁰

2.1.3 Etiologi

COVID-19 adalah virus berselubung lipid bilayer yang mengandung materi genetik berupa RNA rantai tunggal dengan ukuran panjang 26-32 kb dan diameter 50-200 nm. Terdapat empat protein struktural dalam genom yaitu protein spike (S), amplop (E), membran (M), dan nukleokapsid (N).⁶ Protein spike membantu virus untuk menempel pada jaringan manusia dan dibagi menjadi dua subunit : subunit S1 yang memiliki dua domain, domain terminal-N (NTD) dan domain pengikat reseptor (RBD). Protein ini memiliki dua subunit S2 yang terdiri atas peptide dusi (FP), (CP). Reseptor *binding domain* (RBD) dari subunit S1 dibagi lagi menjadi dua subdomain : domain eksternal dan internal. Interaksi virus dengan reseptor inang (manusia), reseptor *human Angiotensine Converting Enzyme2* (ACE-2) difasilitasi oleh sub-domain S1.^{6,11}



Gambar 3. Morfologi virus SARS-CoV-2
Dikutip dari Kepustakaan (5)

2.1.4 Mekanisme Transmisi COVID-19

Transmisi virus SARS-CoV-2 dapat menyebar melalui droplet dan melalui kontak tidak langsung (benda yang terkontaminasi dan penularan melalui udara). Seperti disebutkan

sebelumnya, penyebaran SARS-CoV-2 dari manusia ke manusia seharusnya terjadi terutama melalui percikan dahak, ketika pasien batuk, bersin, atau bahkan berbicara atau bernyanyi. Droplet biasanya tidak dapat melintasi lebih dari enam kaki (kurang lebih 2 meter) dan tetap berada di udara hingga beberapa saat. Namun, virus SARS-CoV-2 tetap utuh dan menular melalui droplet (berdiameter kurang dari 5 mikron) dan dapat berada di udara bebas hingga 3 jam. Oleh karena itu, isolasi udara, ventilasi ruangan, dan aplikasi desinfektan yang tepat (terutama di area yang lembap, seperti di toilet) dapat membatasi penyebaran virus secara aerosol.^{5,11}

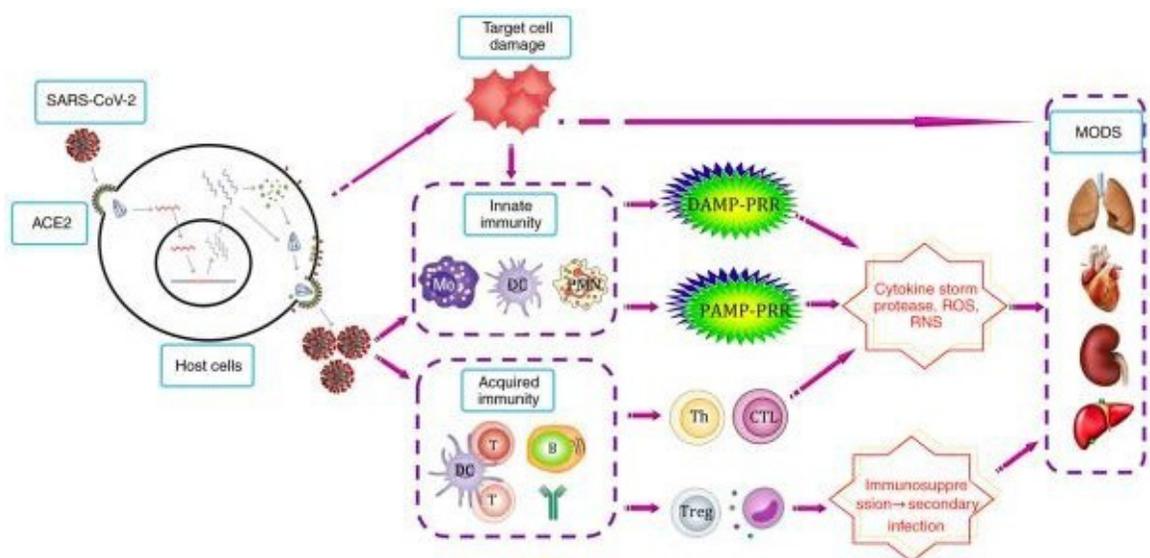
2.1.5 Patogenesis COVID-19

Patogenesis infeksi COVID-19 belum diketahui sepenuhnya. Pada awalnya diketahui virus ini mungkin memiliki kesamaan dengan SARS dan MERS CoV, tetapi dari hasil evaluasi genomik isolasi dari 10 pasien, didapatkan kesamaan mencapai 99% yang menunjukkan suatu virus baru, dan menunjukkan kesamaan (identik 88%) dengan *bat-derived severe acute respiratory syndrome (SARS)-like coronavirus*, yang diambil pada tahun 2018 di Zhoushan, Cina bagian Timur, kedekatan dengan SARS-CoV adalah 79% dan lebih jauh lagi dengan MERS-CoV (50%). Analisis filogenetik menunjukkan COVID-19 merupakan bagian dari subgenus Sarbecovirus dan genus Betacoronavirus. (9). Penelitian lain menunjukkan protein (S) memfasilitasi masuknya virus cirina ke dalam sel target. Proses ini bergantung pada pengikatan protein S ke reseptor selular dan *priming* protein S ke protease selular.¹¹

Penelitian hingga saat ini menunjukkan kemungkinan proses masuknya COVID-19 ke dalam sel mirip dengan SARS.⁵ Hal ini didasarkan pada kesamaan struktur 76% antara SARS dan COVID-19. Sehingga diperkirakan virus ini menarget *Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE-2)* sebagai reseptor masuk dan menggunakan serine protease TMPRSS2 untuk *priming* S protein, meskipun hal ini masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.¹¹ Proses imunologik dari host selanjutnya belum banyak diketahui. Dari data kasus yang ada, pemeriksaan sitokin yang berperan pada ARDS menunjukkan hasil

terjadinya badai sitokin (cytokin storms) seperti pada kondisi ARDS lainnya. Dari penelitian sejauh ini, ditemukan beberapa sitokin dalam jumlah tinggi, yaitu : *interlukin-1 beta* (IL-1B), *interferon-gamma* (IFN-gamma), *inducible protein/CXCL10* (IP10) dan *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP1) sertakemungkinan mengaktifkan T-helper-1 (TH1).^{1,11}

COVID-19 juga meningkatkan sitokin T-helper-2 (TH2) yang dalam hal ini agen inflamasi yang teraktivasi yaitu IL-4 dan IL-10 yang dapat mensupresi inflamasi berbeda dari SARS-CoV. Data lain juga menunjukkan bahwa pada pasien COVID-19 di ICU ditemukan kadar *granulocyte-colony stimulating factor* (GCSF), IP10, MCP1, *macrophage inflammatory proteins 1A* (MIP1A) dan TNF-alfa yang lebih tinggi dibandingkan pasien yang tidak memerlukan perawatan ICU. Hal ini mengindikasikan badai sitokin akibat infeksi COVID-19 berkaitan dengan derajat keparahan penyakit.^{1,11}



Gambar 4. Patogenesis COVID-19. Sindrom pernapasan akut berat pada infeksi virus SARS-CoV-2 menargetkan sel melalui protein S yang berikatan dengan reseptor ACE-2 dan bereplikasi dan berkumpul di sel target sebelum dilepaskan secara ekstraseluler. Molekul pensinyalan inflamasi dilepaskan oleh sel yang terinfeksi dan menyebabkan cedera organ melalui kekebalan bawaan.

Dikutip dari kepustakaan (12)

Sindrom pernapasan akut terdiri dari tiga fase yaitu replikasi virus, hiperaktivitas imun dan destruksi paru. Hipotesis infeksi SARS-CoV-2 secara umum melalui beberapa tahapan diantaranya pada tahap awal virus akan masuk ke dalam sel inang, kemudian akan bereplikasi, berkumpul dan dilepaskan secara ekstraseluler menuju sel target, dan secara langsung menyebabkan kerusakan dan penghancuran sel-sel parenkim seperti sel epitel alveolar. Pada saat yang sama, sejumlah besar patogen pola molekul terkait (PAMP) dan kerusakan yang berkaitan dengan pola molekul (DAMP) dilepaskan untuk merangsang *innate immunity*, menginduksi sel inflamasi infiltrasi, kemokin, protease dan radikal bebas, yang dapat menyebabkan kondisi *ARDS*, sepsis dan *multiple organ damage (MOD)*.¹²

2.1.6 Respon Imun Terhadap virus SARS-CoV-2

Sebuah studi terbaru menunjukkan bahwa antibodi yang dihasilkan pada individu tanpa gejala cenderung berkurang dalam kurun waktu dua hingga tiga bulan. Antibodi adalah komponen penting dari kekebalan, terutama yang melindungi tubuh dari virus. Vaksin yang baik akan mencoba meniru perlindungan alami seperti ini. Mengukur kekebalan humoral dan seluler terhadap SARS-CoV-2 sangat penting untuk pengembangan vaksin. Penelitian Grifoni dkk. memberikan pengetahuan kritis yang menunjukkan beredarnya CD8+ spesifik SARS-CoV-2 dan Sel T CD4+ diidentifikasi masing-masing pada 70 hingga 100 persen pasien yang terkonfirmasi COVID-19.¹¹⁻¹³

Sel T CD4+ berespon terhadap protein protein S kuat dan berkorelasi dengan besarnya anti-SARS-CoV-2 Titer Ig G dan Ig A. reaktivasi sel T terhadap kumpulan epitop SARS-CoV-2 juga terdeteksi pada individu yang tidak terpajan, menunjukkan kemungkinan reaktivitas silang dengan CoV lain yang biasanya beredar dalam populasi. Dalam penelitian lain, sel T memori ditemukan pada individu yang telah mendapatkan vaksin pada tahun 2020. 4 dari 16 kasus yang sembuh dari infeksi SARS-CoV-2. Ni dkk. menemukan korelasi antara menetralsir titer antibodi dan jumlah sel T spesifik virus pada subjek yang sembuh.^{11,12}

Respon CD4+ dan CD8+ spesifik SARS-CoV-2 yang kuat terlihat pada individu yang dalam masa pemulihan dengan COVID-19 tanpa gejala atau ringan, yang menunjukkan serostatus positif. Dalam sebuah studi, sel T yang kuat berespon terhadap protein dan

lojakan dan juga terhadap nukleoprotein dan protein membran telah terbukti bertahan setidaknya selama enam bulan bahkan setelah infeksi ringan atau tanpa gejala. Ini memberikan bukti bahwa kekebalan sel T terhadap SARS-CoV-2 dapat bertahan lebih lama daripada kekebalan antibodi. Beberapa komponen pertahanan tubuh yang akan teraktivasi apabila terdapat agen inflamasi yang masuk ke dalam tubuh yang terbagi atas *neutralizing antibody* dan *non-neutralizing antibody*. Mekanisme pertahanan tubuh ini akan aktif setelah melewati sistem *innate immunity*.¹³

2.1.7 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Derajat Keparahan Gejala COVID-19

Beberapa faktor yang mempengaruhi derajat keparahan gejala COVID-19, diantaranya yaitu usia, penyakit komorbid, dan status gizi.

1. Usia

Usia sangat mempengaruhi derajat keparahan penyakit dan mortalitas pada pasien COVID-19. Usia yang memiliki tingkat keparahan yang tinggi terjadi pada orang lanjut usia yaitu individu yang berumur 60 tahun ke atas.^{14,15} Hal tersebut diduga dikarenakan oleh kepetensi sistem imun seseorang akan semakin berkurang seiring bertambahnya usia.¹⁶ Penurunan kompetensi sistem imun ini disebabkan oleh terjadinya degenerasi pada seluruh komponen sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif.¹⁷ Degenerasi ini bermanifestasi dalam dua bentuk yaitu penurunan kuantitas selular (sel neutrofil, sel limfosit T, dan sel dendritic), penurunan jumlah reseptor yang terlibat dalam respon imun (reseptor TLR dan reseptor permukaan sel monosit dan makrofag), penurunan kemampuan untuk berdiferensiasi (sel limfosit B). Di sisi lain, individu dengan usia 15 tahun ke bawah memiliki kemungkinan yang lebih kecil untuk terinfeksi COVID-19 dikarenakan belum terjadinya degenerasi kompetensi sistem imun dan bahkan berbagai penelitian menunjukkan bahwa usia anak-anak hingga remaja merupakan titik puncak dari kompetensi sistem imun.¹⁸ Hal ini didukung dengan suatu *systematic review* yang

dipublikasikan pada akhir tahun 2020 yang merangkum berbagai gejala yang muncul pada infeksi COVID-19 di populasi anak-anak dan remaja. Artikel tersebut mendapatkan bahwa gejala yang diderita oleh anak-anak dan remaja yang terinfeksi COVID-19 akan lebih ringan dari pada orang dewasa.^{14,19}

2. Komorbid

Faktor selanjutnya yang tidak kalah penting adalah penyakit penyerta yang dimiliki oleh individu yang terinfeksi COVID-19 terutama penyakit kardiovaskular, hipertensi, diabetes, dan gangguan hepar juga terbukti mempengaruhi infeksi COVID-19. Pada *systematic review* yang dipublikasikan pada tahun 2020 yang membahas tentang korelasi antara penyakit kronis yang menyertai individu yang terinfeksi dengan tingkat keparahan infeksi COVID-19 menunjukkan bahwa orang yang memiliki penyakit penyerta kronik, lebih rentan terinfeksi COVID-19 dan memiliki kemungkinan yang lebih tinggi untuk menimbulkan manifestasi klinis yang berat.^{20,21} Data ini diduga memiliki keterkaitan dengan faktor yang dibahas sebelumnya yaitu mengenai kompetensi sistem imun. Hal ini mengingat fakta bahwa orang yang memiliki penyakit penyerta yang bersifat kronik akan terjadi penurunan terhadap respon imun mereka, sehingga lebih mudah terinfeksi oleh COVID-19 dan dapat mengalami prognosis yang buruk. Pada literatur dijelaskan bahwa *odds ratio* seseorang yang memiliki riwayat hipertensi dapat menunjukkan manifestasi klinis yang lebih berat sebesar 4,18.²² Selain itu, penyakit penyerta yang dimiliki oleh seseorang juga meningkatkan *odds ratio* untuk dirawat di ICU yang menandakan bahwa manifestasi klinis yang muncul sebagai konsekuensi dari infeksi COVID-19 cukup berat.

3. Status Gizi

Status gizi berlebih atau obesitas merupakan salah satu kondisi yang sering dikaitkan dengan peningkatan resiko infeksi bahkan kematian akibat COVID-19. Obesitas mampu menimbulkan efek yang buruk pada fungsi paru terlepas dari konsekuensi kardiovaskular, metabolik, dan trombotik. Pada kondisi obesitas ekstrim (IMT >40 kg/m²), sulit dilakukan tindakan pemeriksaan radiologis, ventilasi, maupun rehabilitasi pada pasien-pasien yang dirawat di ruang ICU.²³ Literatur yang dipublikasikan pada tahun

2020 menyebutkan bahwa obesitas atau peningkatan IMT mampu meningkatkan resiko seseorang yang terinfeksi COVID-19 untuk membutuhkan perawatan intensif di rumah sakit.²³ Gejala dengan data tersebut, beberapa *meta-analysis* juga menunjukkan bahwa pasien obesitas dengan COVID-19 mengalami peningkatan resiko untuk menimbulkan manifestasi klinis yang lebih berat.^{25,26} Didapatkan peningkatan risiko sebesar 76% pada orang yang mengalami obesitas terhadap manifestasi berat dari infeksi COVID-19 dengan peningkatan hingga lebih dari dua kali lipat pada tingkat admisi ICU. Meskipun mekanisme yang mendasari hubungan tersebut masih merupakan hipotesis potensial yang mengaitkan pengaruh obesitas terhadap COVID-19, secara keseluruhan obesitas terhadap COVID-19, secara keseluruhan obesitas menurunkan fungsi paru, mengakibatkan disregulasi metabolik inflamasi sistemik, serta meningkatkan resiko terjadinya thrombosis. Semua hal tersebut berpotensi memperburuk prognosis gejala COVID-19.

4. Genetik

Pada manusia reseptor ACE-2 terletak pada kromosom Xp22 dan mengandung 18 ekson yang mencakup sekitar 40 kb genomik DNA yang mengkode protein dari 805 asam amino. Sebagai salah satu sumber evolusi untuk membentuk gen dan genom, variasi dalam struktur genom mengalami revolusi sehingga dapat mengubah interaksi protein virus. Oleh karena itu, interaksi antara reseptor ACE-2 dan domain protein-S-RBD dari SARS-CoV-2 sangat penting karena menjadi jalur masuk virus ke dalam sel, variasi ACE-2 dapat menurunkan atau meningkatkan afinitasnya terhadap protein-S-RBD yang dapat melindungi dan dapat membuat individu tidak dapat terinfeksi COVID-19. Berdasarkan penelitian oleh *Rice et al.* mengungkapkan bahwa faktor genetik memberikan kontribusi 67% variasi fenotipik pada reseptor ACE-2 yang bersirkulasi. Penelitian oleh *Cao et al.* membandingkan variasi ekspresi unik diantara populasi yang berbeda, melaporkan bahwa genotipe polimorfisme gen ACE-2 mempengaruhi tingkat ekspresi ACE-2 pada individu.⁸⁴

2.1.8 Diagnosis Derajat Keparahan Kasus

Berdasarkan *guideline* dari WHO pasien terkonfirmasi COVID-19 dibagi menjadi 3 kelompok kriteria derajat keparahan gejala klinis yaitu :³⁰

1. Derajat kritis memiliki definisi kriteria ARDS, sepsis, syok sepsis, ataupun kondisi lain yang membutuhkan terapi *supporting* seperti ventilasi mekanik baik invasive maupun tidak invasive atau menggunakan terapi vasopressor.
2. Derajat berat didefinisikan sebagai saturasi oksigen dibawah 90% udara ruangan, terdapat tanda-tanda pneumonia, terdapat tanda distress pernapasan yang ditandai dengan penggunaan otot bantu napas, tidak bisa berkata lengkap 1 kalimat, laju pernapasan lebih dari 30 kali dalam 1 menit.
3. Derajat tidak berat didefinisikan sebagai tidak adanya tanda yang disebutkan dalam kriteria berat dan kritis

Berdasarkan keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia nomor HK.01.07/MENKES/243/2022 tentang manajemen klinis tatalaksana COVID-19 di fasilitas kesehatan derajat keparahan gejala COVID-19. Berdasarkan beratnya kasus, COVID-19 diklasifikasikan menjadi tanpa gejala, ringan, sedang, berat, dan gejala kritis.^{1,8}

1. Tanpa Gejala

Kondisi ini merupakan kondisi paling ringan. Pasien tidak ditemukan gejala.

2. Ringan

Pasien dengan gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau tanpa hipoksia. Gejala yang muncul seperti demam, batuk, *fatigue*, anoreksia, napas pendek, mialgia. Gejala tidak spesifik lainnya seperti sakit tenggorokkan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, hilang pembau (*anosmia*) atau hilang perasa (*ageusia*) yang muncul sebelum onset gejala pernapasan juga sering dilaporkan. Pasien usia tua dan

ummonokomtromised gejala atipikal seperti *fatigue*, penurunan kesadaran, mobilitas.

3. Sedang

Pada pasien remaja atau dewasa: pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk SpO₂ >93% dengan udara ruangan ATAU Anak-anak: pasien dengan tanda klinis pneumonia tidak berat (batuk atau sulit bernapas ditambah napas cepat dan/atau tarikan dinding dada) dan tidak ada tanda pneumonia berat).

Kriteria napas cepat : usia <2 bulan, >60x/menit, usia 2-11 bulan, >50x/menit ; usia 1-5 tahun, >40x/menit; usia >5 tahun, >30x/menit.

4. Berat

Pada pasien remaja atau dewasa : pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari:

Frekuensi napas >30x/menit, distres pernapasan berat, atau SpO₂ <93% pada udara ruangan. Pada pasien anak : pasien dengan tanda klinis pneumonia (batuk atau kesulitan bernapas), ditambah setidaknya satu dari berikut ini :

- Sianosis sentral atau SpO₂ <93%
- Distres pernapasan berat (seperti napas cepat, *grunting*, tarikan dinding dada yang sangat berat)
- Tanda bahaya umum : ketidakmampuan menyusui atau minum, letargi atau penurunan kesadaran atau kejang.

Napas cepat/tarikan dinding dada/takipnea : usia <2 bulan, >60x/menit, usia 2-11 bulan, >50x/menit, usia 1-5 tahun, >40x/menit, usia >5 tahun, >30x/menit

5. Kritis

Pasien dengan *acute respiratory distress* (ARDS), sepsis, dan syok sepsis atau kondisi lainnya yang membutuhkan alat penunjang hidup seperti ventilasi mekanik atau terapi vasopressor.

2.2 Vaksin COVID-19

2.2.1 Vaksinasi COVID-19

Vaksinasi adalah pemberian vaksin dalam rangka menimbulkan atau meningkatkan kekebalan seseorang secara aktif terhadap suatu penyakit, sehingga apabila suatu saat terpajan dengan penyakit tersebut tidak akan sakit atau hanya mengalami sakit ringan dan tidak menjadi sumber penularan. Vaksinasi merupakan salah satu upaya dalam penanggulangan menularnya virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* atau disingkat dengan SARS-CoV-2. Vaksinasi memiliki tujuan dalam mencapai kekebalan kelompok (*herd immunity*) untuk mencegah penularan dan melindungi kesehatan masyarakat dan memperkuat sistem kesehatan secara menyeluruh, serta menurunkan angka kejadian dan kematian akibat COVID-19.^{1,2}

Vaksin adalah produk biologi yang diberikan kepada seseorang untuk melindunginya dari penyakit yang dapat melemahkan, bahkan mengancam jiwa. Vaksin akan merangsang pembentukan kekebalan terhadap penyakit tertentu pada tubuh seseorang. Tubuh akan mengingat virus atau bakteri pembawa penyakit, mengenali dan mengetahui cara melawannya.³ Vaksinasi *booster* adalah vaksinasi COVID-19 setelah seseorang mendapat vaksinasi primer dosis lengkap yang ditujukan untuk mempertahankan tingkat kekebalan serta memperpanjang masa perlindungan.⁵

Vaksinasi *booster* dilakukan melalui dua mekanisme yaitu mekanisme homolog, yaitu pemberian vaksin *booster* dengan menggunakan jenis vaksin yang sama dengan vaksin primer dosis lengkap yang telah didapat sebelumnya. Sementara itu, mekanisme heterolog, yaitu pemberian vaksin *booster* dengan menggunakan jenis vaksin yang berbeda dengan vaksin primer dosis lengkap yang telah didapat sebelumnya.⁵ Vaksin yang telah diproduksi saat ini memiliki mekanisme kerja serta cara pemberian yang berbeda-beda baik dari jumlah dosis, interval pemberian, hingga *platform* vaksin yang telah memiliki lisensi, yakni *inactivated* virus, berbasis mRNA (*messenger ribonukleat acid* (RNA)), *viral-vector*, dan sub-unit protein.⁶

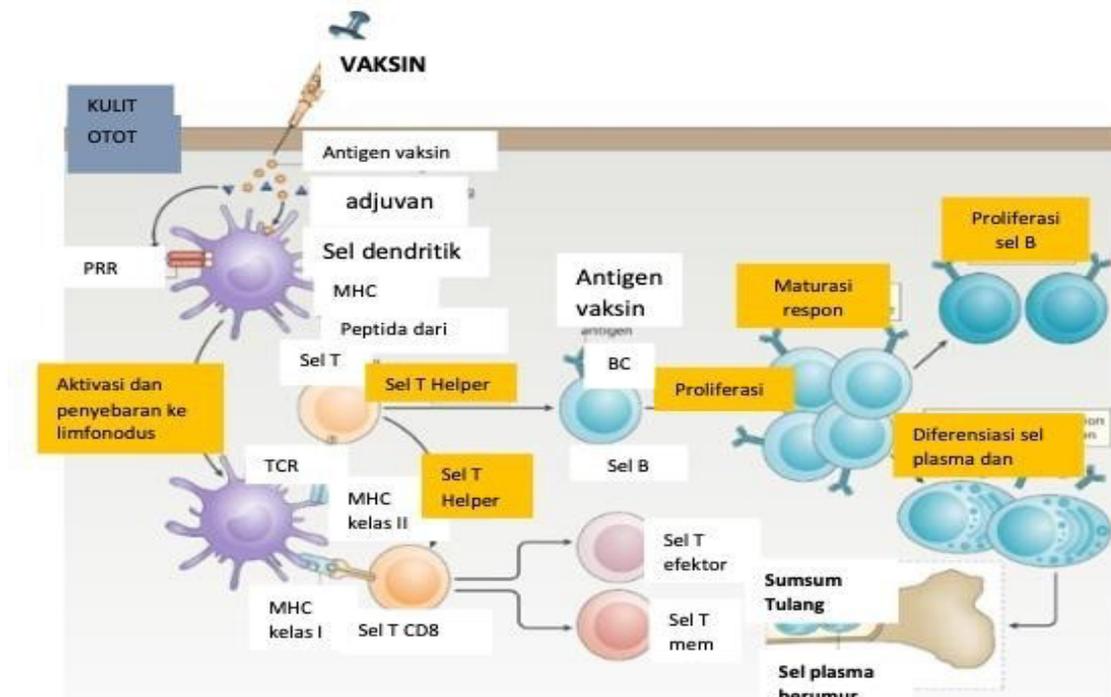
2.2.2 Mekanisme Kerja Vaksin

Vaksin merangsang sistem imun untuk membuat zat kekebalan tubuh (antibodi) yang bertahan cukup lama untuk melawan antigen dari patogen spesifik yang masuk ke dalam tubuh individu. Vaksin membangun respon imun adaptif melalui sel B untuk respon imun humoral dan sel T untuk respon imun seluler. Tujuan utama dari semua jenisvaksin adalah merangsang sistem kekebalan dalam tubuh seseorang untuk melawan antigen, sehingga apabila antigen tersebut menginfeksi kembali, reaksi imunitas yang lebih kuat akan timbul. Berbagai jenis vaksin bekerja dengan cara yang berbeda untuk memberikan perlindungan. Namun secara umum semua jenis vaksin, akan memicu produksi “memori” T-limfosit serta B-limfosit yang akan mengingat bagaimana melawan virus itu di masa depan.³²

Ketika seseorang di vaksinasi, protein antigen pada vaksin akan di fagosit oleh sel dendritik yang teraktivasi melalui ikatan antara *Pattern Recognition Receptor* (PRR) dengan zat yang disebut adjuvant pada vaksin. Sel dendritik yang teraktivasi ini akan di transfer ke kelenjar getah bening. Dengan bantuan MHC pada sel dendritik, protein antigen pada vaksin akan mengaktifkan sel *T-helper* melalui *T cell receptor* (TCR). Kemudian, MHC *class I* akan mempresentasikan protein antigen untuk berikatan dengan sel T CD8⁺, sedangkan *MHC Class II* mempresentasikan antigen untuk berikatan dengan sel T CD4⁺. Sel T CD8⁺ juga akan teraktivasi dengan bantuan sel T-helper, kemudian akan mengikat kompleks antigen *MHC Class II* pada sel yang terinfeksi dan mengubah sel T menjadi sel T efektor dan sel T memori. Sel T memori akan mengalami proliferasi yang cepat ketika bertemu patogen. Sedangkan, sel T efektor berperan untuk mengeliminasi sel yang terinfeksi. Sel yang terinfeksi kemudian mengalami lisis.^{33,34}

Jalur diferensiasi sel naif B melalui pusat gerinal (*Germinal Center/GC*). Setelah proses pembelahan sel, sel B mengalami hipermutasi somatic. Suatu proses yang menghasilkan beragam klon di GC. Fenomena bertujuan untuk menghasilkan maturase afinitas, dimana antibodi dengan afinitas yang lebih besar diproduksi dan dipilih setelah

pengenalan antigen. Kemudian, sel B yang matang bermigrasi dari zona gelap ke zona terang dan mulai mengekspresikan antibody pada permukaan sel. Sel B yang telah berhasil bermutasi memberikan antibody dengan afinitas yang lebih tinggi terhadap antigen dan dapat bertahan hidup. Germinal center memiliki umur yang diperpanjang oleh sel dendritik dengan mengeluarkan anti apoptosis.³⁵

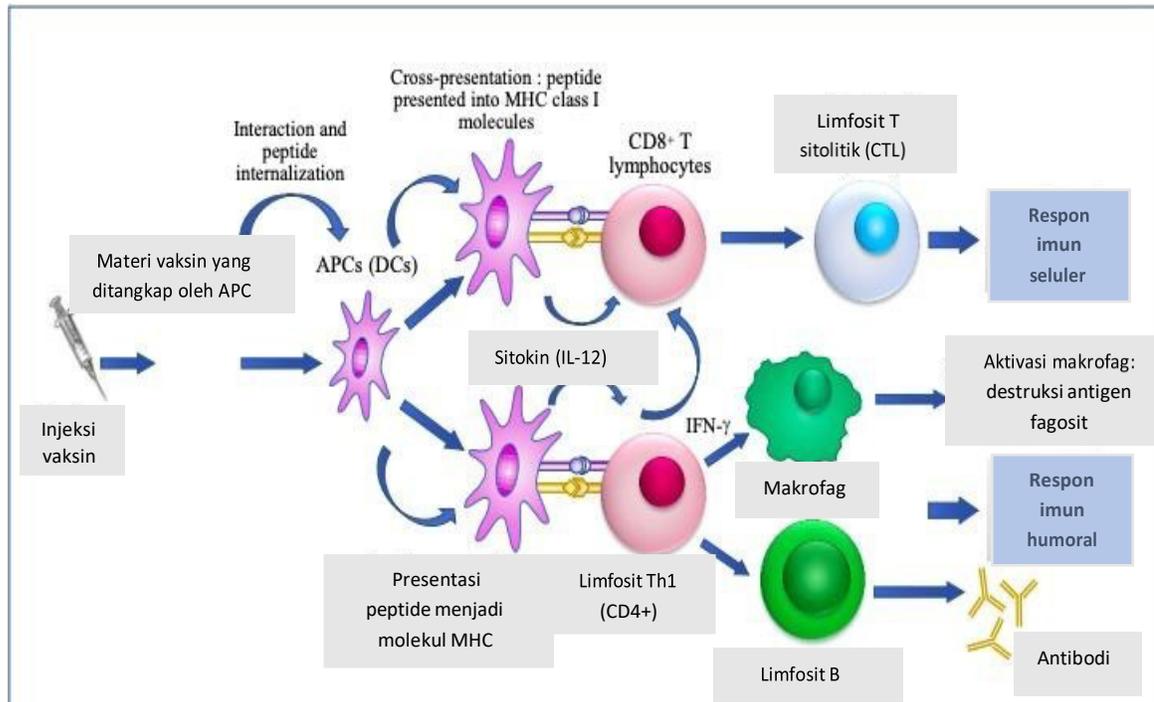


Gambar 5. Respon imun terhadap vaksin
Dikutip dari kepustakaan (35)

Tahap selanjutnya, sel B yang matang menerima sinyal diferensiasi akhir untuk keluar dari pusat germinal sebagai sel plasma penghasil antibody yang merupakan sel yang mensekresi antibody dalam jumlah besar atau sel B memori yang dapat diaktifkan kembali pada tahap berikutnya yang menjadi dasar untuk vaksin dan suntikan booster. Sel B juga dapat teraktivasi tanpa melalui *germinal center* (GC). Antigen yang mengaktifkan sel B tanpa bantuan sel T dikenal sebagai antigen T-cell-independen (TI). Sel B yang diaktifkan oleh antigen TI terus berproliferasi diluar folikel limfoid tetapi masih dalam organ limfoid (tidak didalam Germinal Center).³⁵

Respon sel B terhadap antigen ini cepat, antibody yang dihasilkan cenderung memiliki afinitas yang lebih rendah dibandingkan yang dihasilkan dari aktivasi yang bergantung pada sel T. sel B plasa yang berumur pendek akan secara aktif mendeckresi

antibodi yang spesifik terhadap protein antigen vaksin, sehingga selama 2 minggu setelah vaksinasi akan ada peningkatan cepat kadar antibody. Sel B memori juga diproduksi dan memediasi memori imun. Sel plasma yang berumur panjang memiliki kemampuan untuk terus menerus memproduksi antibodi selama keberadaannya di sumsum tulang.³



Gambar 6. Respons imun terhadap vaksinasi
Dikutip dari kepustakaan (36)

2.2.3 Efektivitas Vaksin

Vaksin menstimulasi kekebalan tubuh terhadap virus, tapi juga dapat menstimulasi terjadinya peradangan dalam tubuh. Hal ini dapat bermanifestasi sebagai rasa sakit atau peradangan di area penyuntikan, atau menimbulkan gejala umum seperti demam atau rasa lelah (gejala yang mirip dengan infeksi virus COVID-19). Bagi sebagian besar efek dari vaksin, reaksi ini ringan dan hanya mempengaruhi sebagian kecil subjek. Ketika vaksin menimbulkan reaksi antigen agar memproduksi antibody, pada tikus atau manusia, hal ini bukan berarti bahwa vaksin akan melindungi dari penyakit. Idealnya, sebelum melanjutkan ke penelitian terhadap manusia, para peneliti harus dapat menunjukkan bahwa vaksin akan melindungi hewan laboratorium dari penyakit ketika mereka terinfeksi virus secara eksperimental.^{27,28}

Dalam kasus penyakit yang disebabkan oleh coronavirus sebelumnya (SARS dan MERS-CoV), sulit untuk menemukan spesies hewan yang akan terkena penyakit seperti halnya manusia yang terkena. Namun, penelitian sebelumnya dapat membantu para ilmuwan mempercepat proses pengujian hewan untuk COVID-19. Efek perlindungan dari vaksin manusia dinilai menggunakan serangkaian penelitian yang serupa dengan rangkaian penelitian keamanan. Jika vaksin menimbulkan respon sistem kekebalan, misalnya jika antibodi dapat dideteksi dalam fase I, maka studi fase II dan fase III yang

lebih besar dapat dilakukan untuk melihat apakah vaksin melindungi terhadap infeksi atau penyakit.^{27,28}

Meskipun virus COVID-19 adalah penyakit yang baru, penelitian tentang SARS dan MERS menjelaskan bagaimana tubuh manusia merespon virus SARS-CoV-2 dan bagaimana respons sistem kekebalan menghasilkan perlindungan terhadap penyakit. Penelitian terbatas pada manusia juga dapat digunakan untuk menghitung dosis dan jadwal vaksin yang benar. Beberapa vaksin menghasilkan respons imun yang kuat setelah dosis tunggal, tetapi yang lain memerlukan dosis booster setelah satu bulan atau lebih. Strategi ini juga meningkatkan durasi studi penelitian.^{27,28}

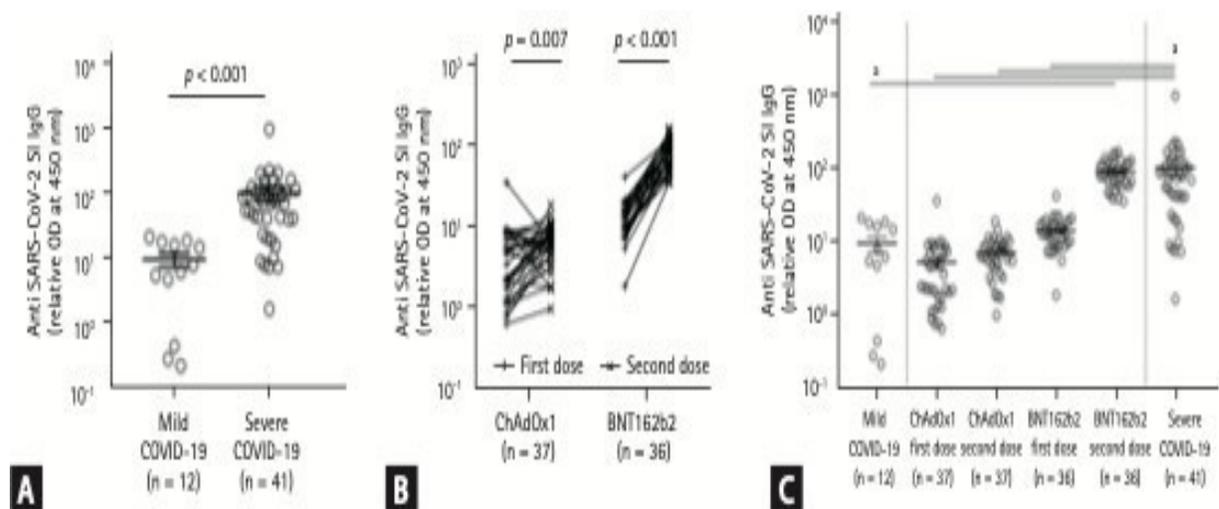
2.2.4 Strategi Vaksinasi

Berdasarkan buku pedoman COVID-19 Edisi 4 2022, terdapat 7 vaksin yang telah melewati uji klinis dan disebarluaskan ke masyarakat di antaranya vaksin produksi Pfizer/BioNTech, Moderna, Astra Zenecca/Oxford, Sinovac Biotech, Gamaleya, CanSino Biologics, dan Sinopharm, dan Zinivax.¹ Di Indonesia, vaksin yang tersedia saat ini adalah Sinovac, Pfizer, Astrazenecca, Moderna, Sinopharm dan lainnya. Vaksin yang ada di salurkan didasarkan pada yang tidak aktif atau virus hidup yang dilemahkan, sub-unit protein, partikel mirip virus (VLP), vektor masing-masing menunjukkan keuntungan dan penghindaran yang unik. Pendekatan infomartika juga digunakan untuk identifikasi epitop untuk kandidat vaksin SARS-CoV-2. Hal ini dapat digunakan untuk mengidentifikasi epitop sel T sitotoksik dan sel B yang signifikan dalam protein virus.^{1,6}

2.2.5 Hubungan Antara Status Vaksinasi dan Manifestasi Klinis Pasien COVID-19

Berdasarkan penelitian oleh (Cha, Hye Hee, 2022) dapat disimpulkan bahwa dari total 53 sampel penelitian, yakni 12 dan 41 pasien dengan gejala ringan dan gejala berat, berdasarkan hasil yang dianalisis pada 73 tenaga kesehatan yang masuk pada sampel penelitian mendapatkan vaksin lengkap. Respons antibodi setelah vaksin dosis

pertama dan kedua menunjukkan perbedaan yaitu gejala ringan dan gejala berat. Setelah vaksin primer lengkap (vaksin dosis kedua) respons antibodi yang terbentuk hampir sama dengan antibodi yang terbentuk pada pasien yang telah sembuh dari COVID-19 dengan gejala berat. Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa dosis kedua vaksinasi dapat lebih efektif dalam menjaga kekebalan tubuh dan dapat membantu mencegah infeksi maupun re-infeksi COVID-19.⁵



Gambar 7. Respons antibodi COVID-19 dibandingkan dengan status vaksin
Dikutip dari kepustakaan (5)

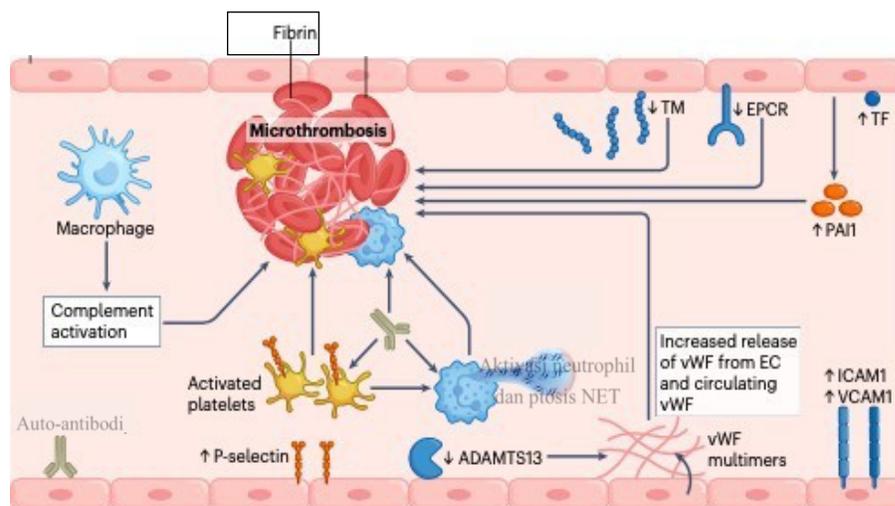
2.3 Long COVID

Long covid merupakan kondisi individu yang mengalami gejala persisten setelah terinfeksi COVID-19, baik dengan gejala ringan, sedang, ataupun gejala yang berat.³⁷ WHO mendefinisikan *Long Covid* sebagai gejala klinis yang berkelanjutan ataupun perkembangan gejala baru 3 bulan setelah infeksi awal virus SARS-CoV-2, dan gejala ini dapat hilang kemudian kambuh dalam beberapa waktu sekitar 2 bulan dengan penyebab yang tidak dapat dijelaskan. Gejala yang sering muncul pada kondisi post COVID-19 ini seperti *fatigue*, sesak napas, dan gangguan fungsi kognitif (mudah lupa, bingung, ataupun sulit konsentrasi). Kondisi ini juga dapat mempengaruhi kemampuan seseorang untuk melakukan aktivitas sehari-hari seperti pekerjaan ataupun pekerjaan rumah tangga.³⁹

UK National Institute for Health and Care Excellence (NICE) mendefinisikan *Long covid* adalah kondisi multisistem dengan serangkaian gejala yang memberikan gejala lanjutan ataupun berkembang pasca infeksi akut COVID-19 yaitu selama lebih dari 4 minggu dan tidak dapat dijelaskan oleh diagnosis alternatif. Gejala ini mencakup gejala saat terinfeksi COVID-19 yang berlangsung (dari 4-12 minggu) dan sindrom pasca- COVID 19 (12 minggu atau lebih). Long COVID dapat terdiri dari sejumlah sindrom yang berbeda, yaitu dapat mencakup sindrom unit perawatan intensif, sindrom kelelahan pascaterinfeksi virus SARS-CoV-2, sindrom COVID jangka panjang, dan kerusakan organ permanen.³⁸

2.3.1 Mekanisme Long Covid

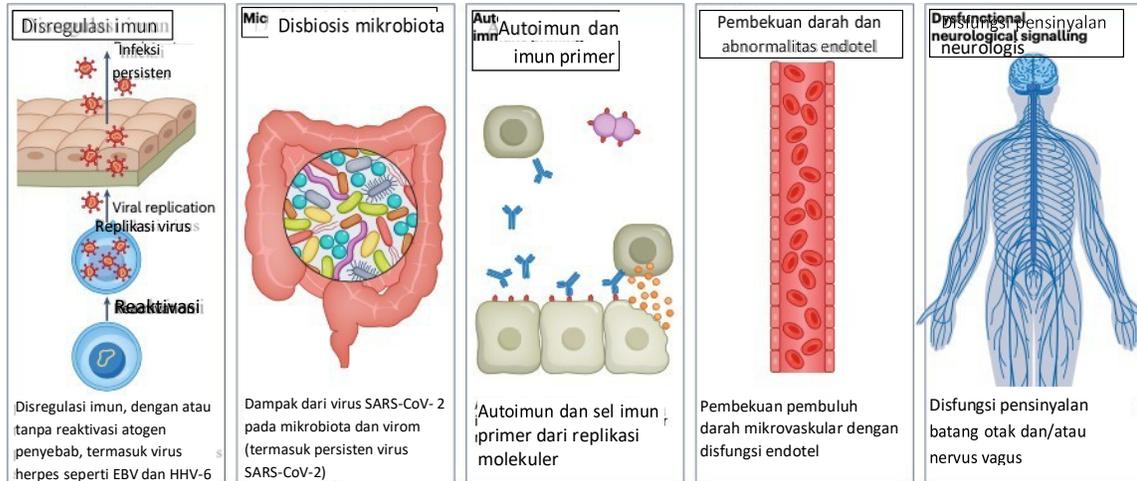
Beberapa hipotesa mekanisme dasar dari long covid sindrom yaitu meliputi kerusakan organ target, persisten virus atau antigen *reservoir*, reaktivasi virus Epstein-Barr virus atau virus laten lainnya, aktivasi perubahan reaksi inflamasi, aktivasi ataupun disfungsi endotel vaskular, aktivasi sel mast, autoimun, dan disbiosis mikrobiota. Respons terhadap infeksi akut selama infeksi mononukleosis melibatkan aktivasi imun bawaan dan adaptif, terutama respons sel T CD8⁺ yang mengalami ekspansi perifer dari patogenesis akibat efek langsung dari viral load



Gambar 8. Mekanisme long COVID
Dikutip dari Kepustakaan (38)

Saat terinfeksi COVID-19, virus SARS-CoV-2 yang masuk ke epitel pernapasan melalui reseptor ACE-2 kemudian akan mengalami replikasi virus, aktivasi makrofag, dan aktivasi komplemen, yang akan mengarah ke aktivasi sel endotel (EC). Kemudian akan mengekspresikan protein endotel, seperti P-selektin dan faktor jaringan (TF) dan molekul adhesi sel, seperti ICAM 1, VCAM1 dan penghambat aktivator plasminogen 1 (PAI-1) dan pelepasan faktor von Willebrand ultra-wide (vWF) multimer. Hal ini disertai perubahan antikoagulan lainnya, termasuk penurunan regulasi trombomodulin (TM) dan reseptor protein endotel C (EPCR), yang berkontribusi pada kondisi hiperkoagulasi. Berkurangnya ekspresi regulasi trombomodulin akan menyebabkan penurunan regulasi jalur protein C yang teraktivasi, yang memungkinkan persistensi kofaktor yang mengaktivasi faktor Va dan faktor VIIIa, dengan demikian selanjutnya akan mendorong pembentukan trombin dan mikrotrombosis.³⁸

Peningkatan level PAI-1 adalah kondisi yang menonjol pada Long COVID yang menyebabkan gangguan fibrinolisis, yang selanjutnya akan merangsang pembentukan bekuan yang persisten. Pembentukan antibodi, terutama antibodi fosfolipid, juga berkontribusi untuk aktivasi sel endotel, komplemen dan jalur koagulasi, serta mendukung pembentukan trombus. Berkurangnya kadar ADAMTS-13 akan menghasilkan sirkulasi vWF ultra-wide dan protrombotik. Trombosit kemudian akan aktif, komplemen, dan antibodi merangsang aktivasi neutrofil, sehingga akan terjadi ptosis *neutrofil ekstraseluler traps (NET)* yang mengaktivasi trombosit dan vWF sebagai penghubung aktivasi koagulasi. Efek kombinasi pada jalur multipel ini merupakan formasi mikrotrombosis yang dapat menyebabkan disfungsi organ.³⁸



Gambar 9. Hipotesa pathogenesis Long COVID Dikutip dari Kepustakaan (40)

Beberapa mekanisme yang menjadi hipotesa pathogenesis *long* COVID atau biasa juga disebut *Post-Acute Coronavirus (COVID-19) syndrome*, termasuk disregulasi imun, gangguan mikrobiota, autoimun, pembekuan dan kelainan endotel, dan disfungsi neurologis.⁴⁰

1. Gangguan Vaskular dan Kerusakan Organ

Selain menginfeksi saluran napas, virus SARS-CoV-2 juga dapat merusak sistem organ. Kerusakan yang timbul sebagai efek dari proses inflamasi akut yang terjadi pada COVID-19. Gangguan sistem sirkulasi termasuk disfungsi sel endotel dan resiko trombotik vena pulmonar. Pada long COVID ditemukan kekakuan pembuluh darah yang mempengaruhi aliran oksigenasi darah. Sebuah studi menemukan peningkatan transformasi vaskular biomarker darah pada long COVID juga menemukan bahwa angiogenesis marker ANG-1 dan P-selektin keduanya memiliki sensitivitas dan spesivitas yang tinggi untuk memprediksi status long COVID.⁴¹

2. Sistem Neurologis dan Gangguan Kognitif

Gejala neurologis dan kognitif menjadi gejala yang tersering pada long COVID, termasuk gejala sensori-motorik, kehilangan memori, dan gangguan kognitif, parestesia, pusing dan masalah keseimbangan, kepekaan terhadap cahaya dan kebisingan, anosmia atau ageusia, dan gangguan otonom, sering mempengaruhi aktivitas kehidupan sehari-hari. Gangguan vestibular juga dapat muncul pada long COVID seperti tinnitus, gangguan pendengaran dan vertigo.⁴²

Gangguan kognitif berhubungan dengan aktivasi jalur kynurenine yang merupakan hasil dari metabolisme asam quinolinik, as. 3-hydroxyanthranolic dan kynurenine, teridentifikasi pada kasus long COVID, dan hal ini berhubungan dengan gangguan kognitif yang muncul pada kasus long COVID. Teori lain juga menjelaskan bahwa, gangguan kognitif merupakan salah satu gejala yang dipengaruhi oleh kesehatan mental seperti kecemasan dan depresi, dan muncul pada pasien-pasien yang dirawat inap maupun pasien yang tidak dirawat inap di rumah sakit. Mekanisme neuropatologis termasuk inflamasi pada saraf yang menyebabkan kerusakan pembuluh darah yang dipengaruhi oleh koagulopati dan disfungsi endotel, dan trauma pada neuron.^{42,4}

3. Sistem Respirasi

Gangguan pada sistem pernapasan merupakan gejala yang paling umum pada long COVID. Sesak napas dan batuk adalah gejala yang paling sering ditemukan. Dan gejala ini seringkali menetap pada kurang lebih 7 bulan pada masing-masing 40% dan 20% pasien. Pada kurun waktu 3-6 bulan setelah infeksi menunjukkan apoptosis dan kerusakan epitel saluran napas. Beberapa keterkaitan yang berhubungan tentang long COVID yaitu penurunan fungsi paru, inflamasi sistemik dan sel T spesifik SARS-CoV-2.⁴⁴⁻⁴⁷

4. Sistem Gastrointestinal

Gejala gastrointestinal pada long Covid seringkali memberikan gejala seperti mual, nyeri perut, penurunan nafsu makan, sensasi terbakar pada dada dan konstipasi. Temuan kadar *Ruminococcus gravus* dan *vulgatus Bacteroides* dan kadar yang rendah dari

Faecalibacterium prausnitzii dapat ditemukan pada pasien dengan long COVID dibandingkan pada kontrol pasien non-COVID (pada masa sebelum pandemi), produksi bakteri ini dikorelasikan pada kasus long COVID dapat bertahan hingga 6 bulan. Berdasarkan hasil studi, ditemukan bahwa pasien dengan long COVID dengan gangguan saluran cerna gejala yang muncul dapat dirasakan hingga 7 bulan setelah terinfeksi dengan gejala persisten pada mukosa saluran cerna. Kadar translokasi jamur yang tinggi juga ditemukan pada epitel saluran cerna, dapat ditemukan pada serum plasma pasien dengan long COVID dibandingkan dengan pasien yang negative COVID-19, hal ini dicetus oleh produksi sitokin.⁴⁵⁻⁴⁶

2.3.2 Faktor Risiko Long COVID

Terdapat beberapa faktor yang dapat menjadi penyebab untuk mengidentifikasi terjadinya kondisi Long COVID, diantaranya yaitu kondisi yang sudah ada sebelumnya, usia, terapi medis, genetik, dan juga pola hidup. Korelasi spesifik akan mendukung diagnosis klinis dan terapi long COVID. Gejala yang dapat timbul pada long COVID diantaranya kerusakan multiorgan, pendekatan secara holistik harus dipertimbangkan ketika mengidentifikasi individu yang memiliki resiko di fase awal penyakit.⁴⁸

1. Severitas Infeksi COVID-19 Akut

Kasus long COVID pertama kali di laporkan pada pasien rawat inap yang menggunakan ventilasi mekanik pada tahap akut, gejala yang timbul pada tahap ini berkorelasi dengan prevalensi dan severitas dari long COVID. Hal ini dilaporkan bahwa *viral load* pada fase akut berhubungan dengan severitas dari gejala klinis dari COVID. Pada studi kasus menunjukkan bahwa kuantitas gejala selama minggu awal infeksi merupakan prediksi durasi long COVID.⁴⁹ Diantara populasi yang rawat inap, gejala persisten lebih sering dilaporkan pada pasien dengan riwayat masuk unit perawatan intensif (ICU) atau riwayat menggunakan ventilasi mekanik.^{50,51}

2. *Pre-existing conditions*

Terdapat korelasi antara kondisi yang sudah ada sebelumnya dengan severitas gejala pada tahap akut, dan adanya faktor resiko untuk berkembang menjadi long COVID. Dalam studi terbaru, analisis gabungan dari jejak rekam medik perawatan, berdasarkan studi longitudinal berbasis populasi mengungkapkan bahwa beberapa faktor resiko untuk long COVID, yaitu termasuk usia, jenis kelamin wanita, kondisi umum yang berat, asma dan obesitas.⁵² Kesehatan mental yang buruk dikaitkandengan 50% peningkatan resiko berkembangnya long COVID dan peningkatan keparahan gejala yang relatif. Riwayat infeksi virus Eipsteinn-Barr (EBV) dapat meningkatkan resiko long COVID.⁵³

3. Usia

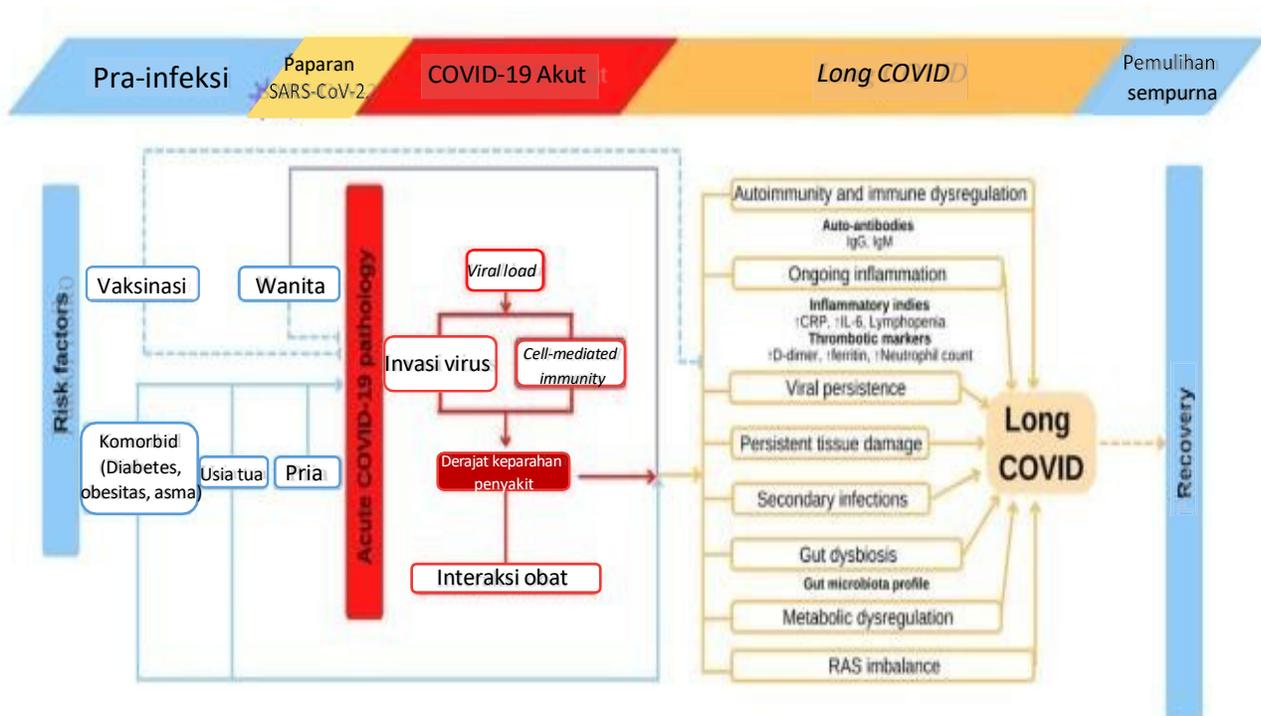
Usia lanjut merupakan faktor resiko utama severitas pada infeksi akut, serta resiko long COVID. Studi gejala COVID mengidentifikasi usia lanjut sebagai faktor resiko long COVID. Berdasarkan hasil studi, sekitar satu dari lima penyintas COVID berusia diatas 70 tahun dilaporkan memiliki gejala yang persisten lama. Sebaliknya, data dari *UK National Statistic* menunjukkan bahwa subjek berusia 35 hingga 69 tahun memiliki prevalensi tertinggi untuk mengalami long COVID.⁵⁴ Perbedaan hasil tersebut menjelaskan mekanisme yang mendasari dan mengidentifikasi pola long COVID pada kelompok usia yang berbeda. Mempertimbangkan bahwa pasien yang lebih tua lebih cenderung memiliki kondisi yang sudah ada sebelumnya dan mengembangkan respons akut yang lebih parah, peningkatan resiko long COVID dengan usia lanjut merupakan efek sekunder.

4. Jenis Kelamin dan Hormon

Berdasarkan data klinis dari studi epidemiologis jenis kelamin juga dapat menjadi perbandingan pada long COVID. Ada kemungkinan bahwa bagian dari prevalensi long COVID terkait jenis kelamin mungkin masih menjadi masalah pada peningkatan jumlah pasien COVID wanita. Wanita dibawah usia 50 tahun memiliki potensi lima kali lebih

tinggi untuk perkembangan gejala long COVID pasca rawat inap dibandingkan pasien COVID pria. Berbagai penelitian telah mengamati prevalensi long COVID yang lebih tinggi pada wanita.⁵⁵ Khususnya, wanita perimenopouse dan menopause lebih rentan terhadap kondisi long COVID. Gangguan hormon ovarium yang dimediasi virus dapat mengganggu homeostasis sistematis mencerminkan gangguan inflamasi selama perjalanan penyakit dalam mengantisipasi long COVID. Namun, gejalanya dapat tumpang tindih terkait menopause menimbulkan tantangan tambahan dalam diagnosis dan manajemen terapi long COVID pada populasi ini.

Berbeda dengan potensi wanita yang lebih rentan terhadap kondisi long COVID, jenis kelamin laki-laki merupakan faktor risiko pada infeksi akut, tetapi lebih sedikit kasus long COVID yang dilaporkan pada pasien laki-laki. Dapat dilihat bahwa studi long COVID ini sebagian besar dari data yang dilaporkan sendiri. Bias seleksi dan pelaporan gejala menjadi keterbatasan dalam metodologi penelitian tersebut. Ada kemungkinan bahwa bagian dari prevalensi long COVID terkait jenis kelamin mungkin terkait pelaporan kasus yang bergantung pada jenis kelamin.⁵⁵



Gambar 10. Faktor risiko dan Konsekuensi Patofisiologi dari Perkembangan Long COVID
Dikutip dari Kepustakaan (48)

2.3.3 Manifestasi Klinis *Post-Acute COVID-19 syndrome*

Beberapa sumber menjelaskan bahwa terdapat beberapa gejala yang dapat muncul pada individu yang telah sembuh dari infeksi virus SARS-CoV-2. Berdasarkan studi kasus dilaporkan bahwa gejala yang paling sering dilaporkan yaitu gejala sesak napas disertai batuk dan kehilangan atau penurunan indera perasa ataupun indera penghidu dilaporkan dengan persentase 32% pasien yang melaporkan gejala persisten selama 60 hari *follow-up* pada 488 pasien COVID-19 post rawat inap.⁵⁵ Pada studi lain yang mengevaluasi 110 pasien post COVID-19 selama 90 hari, gejala yang muncul yaitu gejala sesak napas dan fatigue dengan persentase gejala 39%, diikuti dengan gangguan tidur (24%), nyeri dada (12%), dan batuk (11%).⁵⁷

- *Pulmonary manifestation*

Beberapa data menunjukkan bahwa banyak pasien mengalami gejala

gangguan pernapasan persisten selama berminggu-minggu bahkan berbulan-bulan pasca infeksi COVID-19. Mekanisme yang berhubungan gejala ini yakni bergantung pada respons kerusakan epitel dan endotel yang disebabkan oleh infeksi virus SARS-COV- 2 yang disebabkan oleh invasi monosit dan neutrofil yang mengakibatkan kondisi ARDS. Penurunan kapasitas difusi adalah gangguan fisiologis yang paling banyak dilaporkan pada pasca infeksi Covid-19 dan berkorelasi langsung dengan tingkat keparahan saat infeksi akut. Temuan pencitraan CT-Scan Thorax beresolusi tinggi pada pasien pasca COVID-19 dapat ditemukan gambaran persisten *ground-glass apperrence*.⁵⁸

Gejala sesak napas, batuk, *oxygen-dependent*, dan ketergantungan penggunaan ventilasi mekanik atau NIV, fibrosis paru, penurunan kapasitas difusi, dan penurunan daya tahan tubuh merupakan gejala *sequelae* respirasi umum yang dapat timbul pada pasien dengan sindrom pasca COVID-19 akut. Dispnea merupakan gejala respirasi yang dominan (prevalensi 40%-50% dalam 100 hari) pasca infeski COVID-19 akut. Sebuah stusi menjelaskan bahwa pada *follow-up* hingga 6 bulan, nilai rata-rata pemeriksaan fungsi paru uji jalan 6 menit (*six-minute walking test*) secara signifikan memiliki nilai yang lebih rendah dari nilai standar karena gejala sesak napas. Sekitar 6% pasien terus membutuhkan oksigen tambahan pada *follow-up* hingga 60 hari.⁵⁶

- *Cardiovascular manifestation*

Sitotoksisitas akibat penurunan regulasi reseptor ACE-2, inflamasi yang terjadi yang mengakibatkan kerusakan miokardium dan perikardium merupakan mekanisme yang paling sering dari kerusakan kardiovaskular yang dapat menimbulkan gejala klinis seperti dispnea, *fatigue*, miokarditis, penurunan aktivitas pompa jantung, disregulasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), disfungsi otonom, dan aritmia.⁵⁹

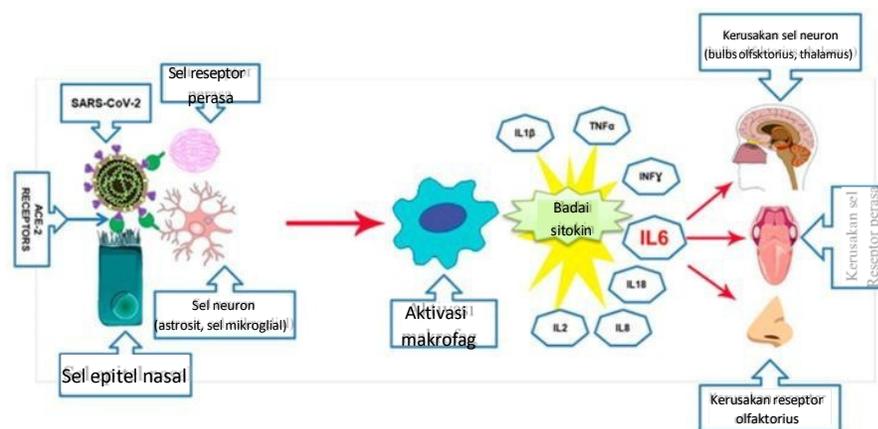
- *Hematologic manifestation*

Tromboemboli terkait infeksi Covid-19 akut merupakan kondisi sekunder akibat hiperinflamasi dan hiperkoagulasi dibandingkan dengan koagulopati akibat DIC. Hipoksia, kerusakan endotel, aktivasi platelet, sitokin proinflamasi menghasilkan kondisi tromboemboli yang tinggi dan tidak proporsional pada infeksi Covid-19 akut. Durasi dan severitas pada kondisi inflamasi sangat berkontribusi pada resiko komplikasi trombotik pada fase infeksi Covid-19 akut.⁶⁰

- *Neuropsychiatric manifestation*

Neuropatologis yang terjadi pada infeksi Covid-19 yaitu mekanisme akibat trombus mikrovaskular, sistemik inflamasi, neurotoksisitas akibat virus. Kondisi klinis seperti gangguan saraf otonom, keterbatasan aktivitas fisik, dan gangguan strespost traumatik dapat berkontribusi munculnya gejala *brain fog* pada pasien post infeksi Covid-19.⁶⁰

Pada infeksi virus SARS-Cov-2 dapat terjadi peradangan yang melibatkan nervus olfaktorius akibat aktivitas reseptor ACE-2. Ketika reseptor ACE-2 berikatan dengan epitel olfaktorius menyebabkan pelepasan sitokin dan memicu peradangan. Ekspresi ACE-2 yang terjadi pada sel epitel olfaktorius dapat merusak ataupun mengganggu sistem penghidu sehingga dapat terjadi anosmia. Proses pemulihan sistem penghidu dapat bersifat berkepanjangan pada beberapa pasien yang dikaitkan akibat kerusakan neuron reseptor penghidu saat infeksi Covid-19.⁶¹



Gambar 11. Pelepasan Sitokin inflamasi pada sel epitel nervus olfaktorius yang berikatan dengan reseptor ACE-2
Dikutip dari Kepustakaan (61)

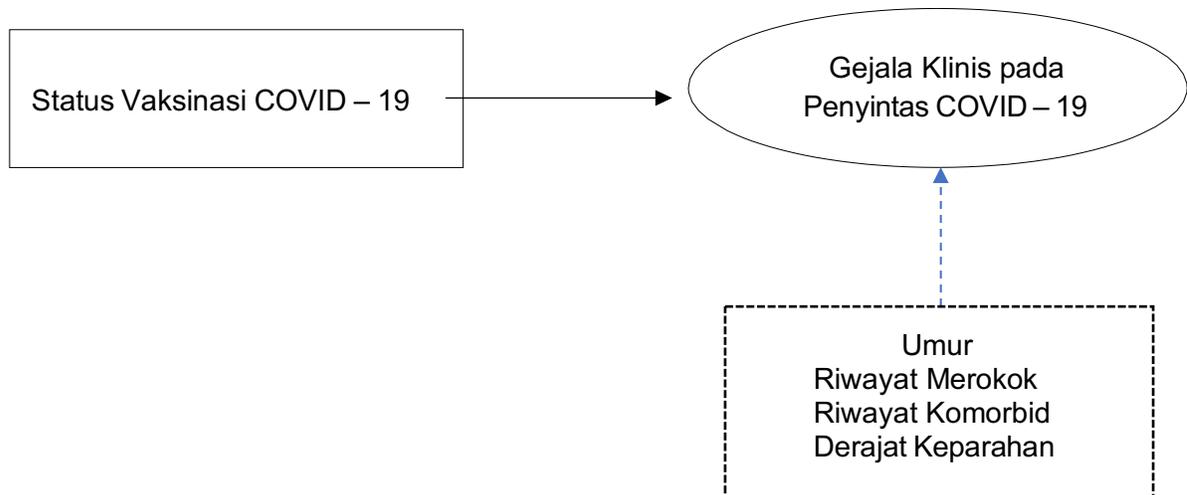
- *Renal manifestation*

Sekitar 20% pasien Covid-19 dengan derajat berat-kritis yang membutuhkan ventilasi mekanik invasif intubasi juga dapat terjadi gangguan fungsi ginjal berat hingga membutuhkan terapi dialisis saat rawat inap. Mayoritas pasien-pasien ini tidak lagi membutuhkan terapi dialisa saat keluar rumah sakit.⁵⁸

- *Endocrine manifestation*

Infeksi virus, inflamasi, dan kerusakan sistem imun mempengaruhi manifestasi klinis endokrin pada pasien post infeksi Covid-19. Sebuah studi isolasi yang dilaporkan oleh Rumah Sakit di Hashimoto, Jepang melaporkan bahwa gejala tiroiditis dilaporkan pada beberapa minggu setelah infeksi akut Covid-19.⁶³ Immobilisasi, penggunaan steroid, dan defisiensi vitamin D saat infeksi akut maupun saat pemulihan post infeksi Covid-19 dapat berkontribusi pada demineralisasi tulang.⁶⁴

2.5 Kerangka Konsep Penelitian



Keterangan:

-  : Variabel independen
-  : Variabel dependen
-  : Variabel perancu

Gambar 12. Skema Kerangka Konsep