

**HUBUNGAN GANGGUAN GINJAL DENGAN ANGKA KEMATIAN  
PADA PASIEN RAWAT INAP COVID-19 DI RSUD DR. H. ABDUL  
MOELOEK PROVINSI LAMPUNG**

**Skripsi**

**Oleh**

**M. Rakha Gerizha F. S.  
1958011039**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2023**

**HUBUNGAN GANGGUAN GINJAL DENGAN ANGKA KEMATIAN  
PADA PASIEN RAWAT INAP COVID-19 DI RSUD DR. H. ABDUL  
MOELOEK PROVINSI LAMPUNG**

**Oleh**

**M. RAKHA GERIZHA F. S.**

**Skripsi**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar  
SARJANA KEDOKTERAN**

**Pada**

**Fakultas Kedokteran  
Universitas Lampung**



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2023**

Judul Skripsi : **HUBUNGAN GANGGUAN GINJAL DENGAN ANGKA KEMATIAN PADA PASIEN RAWAT INAP COVID-19 DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG**

Nama Mahasiswa : **M. Rakha Gerizha F. S.**

No. Pokok Mahasiswa : 1958011039

Program Studi : **PENDIDIKAN DOKTER**

Fakultas : **KEDOKTERAN**



Pembimbing I

Pembimbing II

**dr. Ade Yonata, M.MolBiol, Sp.PD-KGH**  
NIP 197904112005011004

**Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, M. Biomed**  
NIP 198307132008121003



**2. Dekan Fakultas Kedokteran**  
**Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, S.KM., M.Kes.**  
NIP. 19720628 199702 2 001

**MENGESAHKAN**

**1. Tim Penguji**

**Ketua : dr. Ade Yonata, M.MolBiol, Sp.PD-KGH**

**Sekretaris : Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, M. Biomed**

**Penguji  
Bukan Pembimbing : Dr. dr. Khairun Nisa B., S.Ked., M.Kes.,AIFO**

**2. Dekan Fakultas Kedokteran**



**Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, S.KM., M.Kes.**  
NIP. 19720628 199702 2 001

**Tanggal Lulus Ujian Skripsi: 10 Februari 2023**

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Skripsi dengan judul **“HUBUNGAN GANGGUAN GINJAL DENGAN ANGKA KEMATIAN PADA PASIEN RAWAT INAP COVID-19 DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG”** adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam akademik atau yang dimaksud dengan plagiarisme.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 10 Februari

2023

Pembuat pernyataan,



M. Rakha Gerizha F. S.

## RIWAYAT HIDUP

Penulis karya skripsi ini lahir di Bandar Lampung, 28 Maret 2000 sebagai anak pertama dari dua bersaudara. Putra dari Bapak Syamsurizal dan Ibu Yuges Triana.

Penulis menyelesaikan Pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) di TK Gajah Mada tahun 2006, Pendidikan Sekolah Dasar (SD) di SD Negeri 2 Rawa Laut Bandar Lampung tahun 2012, Pendidikan Sekolah Menengah Pertama (SMP) tahun 2015 di SMP KARTIKA II-2 Bandar Lampung dan Sekolah Menengah Atas (SMA) tahun 2018 di SMA Negeri 2 Bandar Lampung.

Penulis terdaftar sebagai Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Sebagai mahasiswa, penulis aktif di dalam *Center for Indonesian Medical Students' Activities* FK Universitas Lampung (CIMSА FK Unila) sebagai *Local Coordinator* serta Forum Studi Islam (FSI) Ibnu Sina sebagai Anggota Muda Departemen Hubungan Masyarakat 2020 dan Staff Kesekretariatan Kesejahteraan Masjid 2021.

وَمَنْ يَتَّقِ اللَّهَ يَجْعَلْ لَهُ مِنْ أَمْرِهِ يُسْرًا

“Dan barangsiapa yang bertakwa kepada Allah niscaya Allah menjadikan baginya kemudahan dalam urusannya”

**(QS. Ath-Thalaq Ayat 4)**

## SANWACANA

Alhamdulillah, puji syukur kehadiran Allah Subhanahu Wa Ta'ala, Tuhan semesta Alam. Dengan limpahan kasih sayang-Nya, penulis diberikan keempatan untuk sampai pada titik ini dan dapat menyelesaikan skripsi dengan baik. Sholawat dan salam penulis sampaikan kepada Nabi Muhammad Shallallahu 'Alaihi Wa Sallam, sosok suri teladan sepanjang masa yang senantiasa menginspirasi penulis untuk terus belajar seumur hidup serta berusaha menjadi muslim yang baik dan bermanfaat bagi sesama.

Karya skripsi yang berjudul "HUBUNGAN GANGGUAN GINJAL DENGAN ANGKA KEMATIAN PADA PASIEN RAWAT INAP COVID-19 DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG" ini merupakan syarat penulis untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

Oleh sebab itu, penulis hendak mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., PhD., IPM selaku Rektor Universitas Lampung.
2. Prof. Dr. Dyah Wulan Sumekar RW, SKM., M.Kes. sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

3. Dr. dr. Khairun Nisa Berawi, M. Kes., AIFO. sebagai Kepala Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan sebagai pembahas atas kesediaan membimbing ilmu yang diberikan, serta kritik dan saran yang disampaikan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik
4. dr. Ade Yonata, M.Mol.Biol., Sp. PD-KGH., FINASIM. Sebagai pembimbing satu atas kesediaan untuk membimbing, ilmu yang diberikan, serta kritik dan saran yang disampaikan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik
5. Dr. Si. dr. Syazili Mustofa, M. Biomed sebagai pembimbing dua atas kesediaan untuk membimbing, ilmu yang diberikan, serta kritik dan saran yang disampaikan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan baik
6. Dr. dr. Diana Mayasari, M.K.K. sebagai pembimbing akademik atas bimbingan, arahan dan nasihat sejak penulis menjadi mahasiswa baru hingga menyelesaikan Pendidikan sarjana kedokteran
7. Mama tercinta, Yuges Triana yang telah menjadi madrasah pertama dan sosok motivator utama dalam kehidupan penulis
8. Papa tersayang, Syamsurizal yang senantiasa memberikan dukungan dan *emotional support* yang sangat berarti bagi penulis
9. Adik tersayang, Asyifa Salsabila yang memberi dukungan bagi penulis hingga skripsi ini dibuat
10. Almaina Puteri Jasmine, yang selalu menemani langkah penulis serta menjadi *support system* dalam menjalani lika-liku *Pre-Clinic*. Terima kasih

sudah menjadi pribadi yang sabar dan baik hati dengan selalu memberikan doa, dukungan, masukan, motivasi, dan pengingat untuk penulis. Terima kasih uti sudah membuat *Pre-Clinic* jauh lebih mudah untuk dilalui

11. Sahabat-sahabatku, Defarrel Bintang Ramadhan dan Muhammad Umar Adinata yang sudah menjadi sahabat yang selalu menemani, memberikan canda tawa, dan semangat dari SD sampai sekarang. Terima kasih banyak semoga kalian sehat dan sukses selalu
12. Teman-teman seperbimbingan (Rizky Agung dan Fadhlurrahman) terima kasih atas dukungan, doa dan motivasi sehingga skripsi ini bisa diselesaikan
13. Olafyu (Official CIMSA FK Unila 20/21) terutama Executive Board dan Local Officer, terima kasih atas suka dan duka kita selama melewati hari-hari penuh kesibukan dan kebahagiaan selama di CIMSA
14. Teman teman tahu (Adit, Yazid, Sultan, Faisal, Umar dan Nabil) yang telah membantu penulis melewati masa *Pre-Clinic* dari awal hingga skripsi ini dibuat
15. Teman-teman “LigamentumxLigand” Fakultas Kedokteran Universitas Lampung Angkatan 2019 atas kebersamaan dan kekeluargaannya sejak PKKMB hinga sekarang
16. Seluruh pihak yang membantu pembuatan skripsi yang tidak dapat disebutkan semuanya

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi perbaikan skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembacanya.

Bandar Lampung, 10 Februari

2023

Penulis,

**M. Rakha Gerizha F. S.**

## ABSTRACT

### RELATIONSHIP BETWEEN KIDNEY DISORDERS AND DEATH RATE IN COVID-19 INPATIENT PATIENTS AT DR. H. ABDUL MOELOEK, LAMPUNG

By

**M. Rakha Gerizha F. S.**

**Background:** Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) is an infectious disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The risk of death from Covid-19 is reported to be higher due to kidney damage which causes various complications in patients. The background of this research was to determine the relationship between kidney disorders and the mortality rate of inpatients with Covid-19 at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Lampung.

**Methods:** This type of research is a retrospective analytic descriptive with a cross sectional approach, conducted from November to December 2022 at the Abdul Moeloek Hospital in Bandar Lampung. The population in this study were patients diagnosed with Covid-19 who were recorded as inpatients at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek with a total of 361 samples selected according to the inclusion and exclusion criteria. The analytical test in this study used the Chi square test.

**Result:** Based on research, the majority of Covid-19 patients were female, aged 19-59 years, with length of stay <14 days. The mortality rate for Covid-19 patients with comorbid kidney disorders is 54%. The results of the Chi Square test for the relationship between kidney impairment and mortality in Covid-19 hospitalized patients showed a p-value of 0.000.

**Conclusion:** There is a relationship between kidney disorders and the death rate of Covid-19 inpatients at Dr. H. Abdul Moeloek Lampung Province. Hospitalized patients with comorbid CKD are more at risk of dying compared to Covid-19 patients without CKD.

Keywords: Covid-19, kidney disorders, mortality

## ABSTRAK

### HUBUNGAN GANGGUAN GINJAL DENGAN ANGKA KEMATIAN PADA PASIEN RAWAT INAP COVID-19 DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG

Oleh

**M. Rakha Gerizha F. S.**

**Latar Belakang:** *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Risiko kematian akibat Covid-19 dilaporkan semakin tinggi disebabkan karena adanya kerusakan ginjal yang mengakibatkan berbagai macam komplikasi pada pasien. Latar belakang dilaksanakan penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara gangguan ginjal dengan angka kematian pasien rawat inap Covid-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

**Metode:** Jenis penelitian berupa deskriptif analitik retrospektif dengan pendekatan *cross sectional*, dilakukan pada bulan November sampai Desember 2022 di RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien terdiagnosis Covid-19 yang terdata sebagai pasien rawat inap di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek dengan jumlah 361 sampel yang dipilih sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Uji analitik pada penelitian ini menggunakan uji *Chi square*.

**Hasil:** Berdasarkan penelitian, pasien Covid-19 terbanyak berjenis kelamin perempuan, rentang usia 19-59 tahun, dengan lama rawat inap  $\leq 14$  hari. Angka kematian pasien Covid-19 dengan komorbid gangguan ginjal yaitu 54%. Hasil uji Chi Square hubungan gangguan ginjal dengan angka kematian pada pasien rawat inap Covid-19 menunjukkan *p-value* sebesar 0,000.

**Simpulan:** Terdapat hubungan antara gangguan ginjal dengan angka kematian pasien rawat inap Covid-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Pasien rawat inap dengan komorbid CKD lebih beresiko meninggal dunia dibandingkan dengan pasien Covid-19 tanpa CKD.

Kata kunci: Covid-19, gangguan ginjal, mortalitas

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>i</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>iii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>iv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.4 Manfaat Penelitian .....	3
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>5</b>
2.1 Corona Virus Disease-19 (Covid-19) .....	5
2.2 Mortalitas Covid-19 .....	19
2.3 Ginjal .....	23
2.4 Covid-19 dengan Gangguan Ginjal .....	33
2.5 Kerangka Teori .....	39
2.6 Kerangka Konsep.....	40
2.7 Hipotesis .....	41
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>42</b>
3.1 Desain Penelitian .....	42
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	42
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	42
3.4 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi .....	43
3.5 Variabel Penelitian.....	43
3.6 Definisi Operasional .....	44
3.7 Alat dan Bahan Penelitian.....	45
3.8 Alur Penelitian .....	45
3.9 Pengolahan dan Analisis Data .....	46
3.10 Etika Penelitian .....	48
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>49</b>
4.1 Hasil Penelitian .....	49
4.2 Pembahasan .....	53

<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>59</b>
5.1 Simpulan .....	59
5.2 Saran .....	59
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>60</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>66</b>

**DAFTAR TABEL**

<b>Tabel</b>	<b>Halaman</b>
Tabel 1. Klasifikasi AKI .....	27
Tabel 2. Klasifikasi CKD Berdasarkan LFG .....	31
Tabel 3. Klasifikasi CKD Berdasarkan Albuminuria .....	32
Tabel 4. Definisi Operasional Penelitian .....	43
Tabel 5. Karakteristik Pasien Berdasarkan Jenis Kelamin.....	49
Tabel 6. Karakteristik Pasien Berdasarkan Usia .....	50
Tabel 7. Distribusi Frekuensi Pasien Berdasarkan Lama Rawat Inap .....	50
Tabel 8. Distribusi Frekuensi Pasien Berdasarkan Status Mortalitas .....	51
Tabel 9. Distribusi Frekuensi Gangguan Ginjal pada Pasien.....	51
Tabel 10. Distribusi Frekuensi Derajat Keparahan Covid-19 .....	52
Tabel 11. Hubungan Gangguan Ginjal dengan Angka Kematian Pasien Covid-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung .....	52

**DAFTAR GAMBAR**

<b>Gambar</b>	<b>Halaman</b>
Gambar 1. Siklus Transmisi SARS-Cov- .....	6
Gambar 2. Mekanisme Transmisi SARS CoV-2 .....	8
Gambar 3. Anatomi Ginjal .....	23
Gambar 4. Kerangka Teori.....	39
Gambar 5. Kerangka Konsep .....	40
Gambar 6. Alur Penelitian.....	45

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Badan Kesehatan Dunia/*World Health Organization* (WHO) menetapkan Covid-19 sebagai pandemi pada tanggal 11 Maret 2020. Covid-19 dinilai telah menjadi masalah kesehatan global. Kasus Covid-19 secara cepat menyebar ke berbagai negara dan telah dilaporkan menyebabkan peningkatan jumlah kasus. Hal ini terjadi dalam kurun waktu yang singkat. Pada tanggal 31 Desember 2019, WHO *China Country Office* melaporkan kasus *unknown etiology pneumonia* di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Sejak laporan pertama Covid-19, infeksi telah menyebar ke lebih dari 81.552 kasus di China dan kasus yang terus bertambah (>1.400.000) di seluruh dunia, mendorong WHO mengumumkan darurat kesehatan masyarakat pada Januari 2020 dan menyatakannya sebagai pandemi pada Maret 2020 (WHO, 2020).

Sebanyak 754.018.841 kasus terkonfirmasi Covid-19 dan jumlah kematian sebanyak 6.817.478 dilaporkan hingga tanggal 6 Februari 2022. Tercatat kasus Covid-19 pertama di Indonesia terjadi pada tanggal 2 Maret 2020. Kemudian terjadi penyebaran kasus secara cepat di seluruh wilayah Indonesia dan terjadi peningkatan kasus dalam jumlah besar. Sampai tanggal 6 Februari 2022 dilaporkan sebanyak 6,73 juta kasus konfirmasi Covid-19 dengan 161.000 kasus meninggal (WHO, 2022).

Virus Covid-19 dapat masuk dan merusak sel epitel dan alveolus dikarenakan *angiotensin converting enzyme-2* (ACE2) sangat banyak ditemukan pada bagian sel epitel apeks paru di ruang alveolar sehingga pada hasil *computerized tomography-scan* (CT-scan), karakteristik *pulmonary ground glass opacification* dapat ditemui bahkan pada pasien asimtomatis (Guan WJ, 2020).

Reseptor ACE2 juga dimiliki sel endotel dimana sel ini memenuhi sepertiga dari keseluruhan sel paru. Komplikasi dari kerusakan endotel ini dapat memfasilitasi invasi virus hingga menimbulkan permeabilitas mikrovaskular. Hal ini berpotensi menyebar ke ginjal, karena ACE2 juga terdapat di ginjal. Namun, penelitian yang membahas mengenai pathogenesis gagal ginjal pada Covid-19 masih sangat bersifat asuntif, hanya berdasarkan penelitian pada dua penyakit sebelumnya yang serupa, yakni SARS dan *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) (Ronco *et al.*, 2020).

Infeksi Covid-19 dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal yang diakibatkan terjadinya serangan langsung oleh SARS-CoV-2 kepada ginjal dan mekanisme lain yaitu akibat terjadinya badai sitokin. Badai sitokin terjadi akibat adanya ketidaknormalan sistem imun. Selain itu, *acute kidney injury* (AKI) juga dapat disebabkan akibat adanya sepsis, dehidrasi, hipotensi, hipoksemia, dan pemberian obat yang bersifat nefrotoksik. Selain itu, tidak menutup kemungkinan apabila pasien sebelum terdiagnosis Covid-19 juga sudah memiliki gangguan ginjal sehingga onsetnya yang lebih dari 3 bulan menyebabkan pasien mengalami *chronic kidney disease* (CKD). Hal ini termasuk kedalam pengaruh tingginya tingkat kematian di Indonesia (Ilpaj *et al.*, 2020).

Terdapat dua faktor yang mengakibatkan tingginya angka kematian pada Covid-19 yaitu faktor internal dan eksternal. Faktor internal yaitu faktor yang berasal dari dalam individu seperti adanya komorbid atau kurangnya pengetahuan serta kewaspadaan terhadap kasus Covid-19 yang menyebabkan individu menjadi terpapar virus SARS-Cov-2. Faktor eksternal seperti kurang memadainya fasilitas rumah sakit terutama dalam penyediaan alat bantuan nafas seperti ventilator, belum efektifnya peraturan yang diterapkan oleh

pemerintah, dan sebagainya juga berperan sebagai faktor risiko tingginya angka kematian (Ilpaj *et al.*, 2020).

Berdasarkan pemaparan di atas, Covid-19 dengan gejala kritis dapat disertai dengan komorbid berupa gangguan ginjal. Kondisi tersebut dapat mempertinggi tingkat kematian dan meningkatkan angka mortalitas. Oleh karena itu, peneliti akan menganalisis hubungan gangguan ginjal dengan angka kematian pada pasien Covid-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah terdapat hubungan antara gangguan ginjal dengan angka kematian pada pasien Covid-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Untuk mengetahui hubungan gangguan ginjal dengan angka kematian pada pasien Covid-19 pada periode Januari 2020 - Juli 2022.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Tujuan khusus yang dicapai adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui karakteristik pasien rawat inap terdiagnosis Covid-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek
2. Mengetahui angka kematian pada pasien terdiagnosis Covid-19 dengan gangguan ginjal

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Bagi Peneliti**

Penelitian ini untuk menambah pengetahuan mengenai hubungan gangguan ginjal akut dan kronis terhadap angka kematian pada pasien Covid-19

#### 1.4.2 Bagi Institusi

Penelitian ini sebagai perwujudan salah satu pedoman *Tri Dharma* Perguruan tinggi, yakni penelitian dan pengembangan dalam bidang ilmu pengetahuan sehingga dapat menambah bahan kepustakaan dalam lingkungan akademik

#### 1.4.2 Bagi Masyarakat

Menjadi landasan informasi untuk dapat membantu menganalisa data mortalitas Covid-19 terkait dengan komorbid gangguan ginjal dan menjadi landasan bagi peneliti lain dalam melakukan penelitian selanjutnya

#### 1.4.2 Bagi Pusat Pelayanan Kesehatan Masyarakat

Bermanfaat bagi petugas sebagai informasi tambahan tentang faktor risiko meningkat atau menurunnya mortalitas Covid-19.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Corona Virus Disease-19 (Covid-19)**

*Coronavirus Disease 19* atau Covid-19 adalah penyakit yang terjadi pada saluran pernapasan dan dapat menyebabkan gagal napas akibat pneumonia berat. Covid-19 disebabkan akibat virus SARS-CoV-2 yang merupakan jenis virus yang sebelumnya belum pernah diidentifikasi pada manusia (Ceraolo, 2020).

Infeksi virus ini dilaporkan untuk pertama kalinya pada bulan Desember tahun 2019 di kota Wuhan, China dan diduga ditularkan melalui asal zoonosis, diikuti oleh penularan dari manusia ke manusia (Li *et al.*, 2020). China mengidentifikasi kasus tersebut sebagai jenis baru coronavirus pada 7 Januari 2020. Pada 22 Mei 2020, total 4.993.470 kasus yang dikonfirmasi telah dilaporkan secara global dan penyakit ini telah menyebar dengan cepat di setidaknya 215 negara, termasuk Indonesia (WHO, 2020)

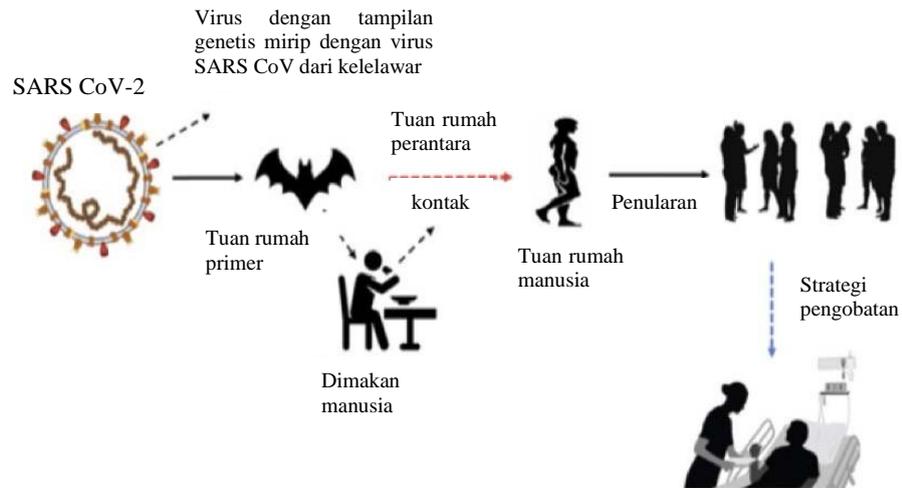
##### **2.1.1 Etiologi Covid-19**

Covid-19 disebabkan oleh virus dalam family coronavirus. Virus ini merupakan virus RNA strain tunggal positif. Coronavirus memiliki kapsul dan tidak memiliki segmen. Ordo coronavirus yaitu Nidovirales, keluarga Coronaviridae. Selain pada manusia, coronavirus juga dapat menyebabkan penyakit pada hewan (Kemenkes RI, 2020).

Coronavirus dipisahkan menjadi empat sebagai berikut:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , dan  $\delta$ -CoV.  $\alpha$ - dan  $\beta$ -CoVs hanya menginfeksi mamalia, tetapi  $\alpha$ - dan  $\beta$ -CoVs kebanyakan menginfeksi burung. CoV manusia terdiri dari  $\alpha$ -CoVs (229E dan NL63),  $\beta$ -CoVs (OC43 dan HKU1), coronavirus terkait

sindrom pernapasan Timur Tengah (MERS-CoV), dan SARS-CoV (5). Analisis genomik dan filogenik menunjukkan bahwa CoV penyebab COVID-19 adalah  $\beta$ -CoV dalam subgenus yang identik dengan virus SARS (Ozdemir, 2020).

### 2.1.2 Mekanisme Transmisi

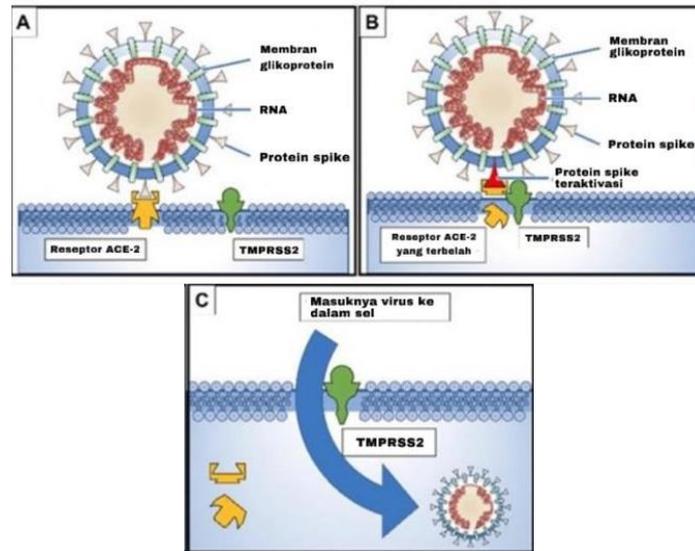


**Gambar 1.** Siklus Transmisi SARS-Cov-2 (Shereen *et al.*, 2020)

Pada Gambar 1, didapati bahwa struktur genom virus corona pada Covid-19 berpola seperti coronavirus yang biasa ditemui. Terdapat kemiripan sekuens SARS-CoV-2 dengan coronavirus yang terdapat pada hewan kelelawar. Oleh karena itu, diduga bahwa infeksi virus ini berawal dari kelelawar yang selanjutnya bermutasi sehingga dapat menginfeksi tubuh manusia. Diduga reservoir perantara virus ini yaitu mamalia dan burung. Selain itu, terdapat kesamaan genom strain coronavirus pada hewan trenggiling dengan kelelwa dengan persentase sebesar 90,5% dan terdapat kemiripan dengan SARS-CoV-2 dengan persentase kemiripan 91% (Chan *et al*, 2020; Zhou *et al*, 2020).

Transmisi virus dapat terjadi akibat adanya jalan masuk virus ke dalam sel. Virus ini mampu melewati membran mukosa, terutama mukosa nasal dan laring. Virus selanjutnya akan menyebar menuju ke paru-paru untuk kemudian menuju organ lain (Gennaro *et al*, 2020; Letko *et al*, 2020). Transmisi SARS-CoV-2 pada awalnya di duga terjadi melalui droplet yang dikeluarkan oleh pasien Covid-19. Namun, penelitian lebih lanjut melaporkan bahwa virus ini ternyata mampu menyebar secara aerosol yang diperoleh melalui nebulizer selama minimal 3 jam. Penelitian yang dilakukan pada unit pelayanan kesehatan perawatan Covid-19 yang tidak menjalankan prosedur aerosol menunjukkan hasil terdapat RNA SARS-Cov-2 pada sampel yang diperoleh pada udara di tempat pasien Covid-19 di rawat. Namun penelitian lain tidak menemukan adanya RNA SARS-CoV-2 di udara pada tempat umum (bukan unit pelayanan kesehatan). Penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya melaporkan tidak terdapat virus hidup di udara (Han dan Yang, 2020; WHO, 2020; Van *et al*, 2020).

Pada sampel dimana RNA SARS-CoV-2 ditemukan, diperoleh hasil pada volume udara yang besar hanya terdeteksi sedikit jumlah RNA virus. Namun, dentifikasi RNA virus tersebut menunjukkan virus yang tersebar di udara bukanlah virus hidup (WHO, 2020).



**Gambar 2.** Mekanisme Transmisi SARS CoV-2 (Rabi *et al.*, 2020)

Berdasarkan gambar 2, mekanisme transmisi SARS Cov-2 yaitu sebagai berikut (Rabi *et al.*, 2019):

- A. *Spike proteins* (Protein S) virus berikatan dengan reseptor ACE-2 pada sel target.
- B. *Transmembrane serine protease* tipe 2 (TMPRSS2) menempel dan kemudian memotong reseptor ACE-2.
- C. Reseptor ACE-2 yang terpotong dan protein S yang aktif memfasilitasi virus masuk, ekspresi TMPRSS2 meningkatkan pengambilan sel oleh coronavirus.

### 2.1.3 Patogenesis Covid-19

Patogenesis dari infeksi Covid-19 diduga memiliki kesamaan dengan patogenesis SARS-CoV. SARS-CoV-2 menginfeksi sel-sel pada saluran napas yang melapisi alveoli. Setelah masuk ke dalam tubuh SARS-CoV-2 pada awalnya akan berikatan reseptor pada permukaan sel dan kemudian masuk ke dalam sel tersebut. Selanjutnya virus ini melakukan duplikasi materi genetik serta melakukan sintesis protein yang diperlukan untuk membuat virion baru di dalam sel. Virion tersebut kemudian muncul di permukaan sel (Li *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020).

SARS-CoV dapat masuk ke dalam sel akibat adanya fusi antara plasma membran sel dengan membran virus. Protein S2' memiliki peran penting dalam proses pembelahan proteolitik yang memediasi terjadinya proses fusi membran. Selain fusi membran, terdapat juga clathrin-independent dan clathrin-independent endocytosis yang memediasi masuknya SARS-CoV ke dalam sel *host* (Simmons *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2008).

Keparahan infeksi Covid-19 ditentukan oleh efek sitopatik virus dan kemampuannya melawan respons imun tubuh manusia. Kerusakan jaringan dipengaruhi akibat adanya disregulasi sistem imun. Dalam hal ini dapat terjadi dua kondisi, apabila respon imun tubuh manusia tidak baik maka virus akan bereplikasi dan menyebabkan kerusakan jaringan secara langsung. Namun apabila timbul respon imun berlebihan, kerusakan jaringan dapat terjadi (Li *et al.*, 2020; Qin *et al.*, 2020).

#### 2.1.4 Gejala Covid-19

Gejala yang dapat timbul pada infeksi Covid-19 antara lain demam, nyeri tenggorokan, malaise, batuk kering, diare, mual dan muntah, konjungtivitis, rinore, nyeri kepala, serta dispnea. Gejala yang ditimbulkan ini dinilai sulit dibedakan dengan infeksi saluran nafas lain. Dalam subkelompok kasus, Covid-19 dapat berkembang menjadi pneumonia, gagal paru, dan kematian pada akhir minggu pertama (Wang *et al.*, 2020).

Pneumonia menjadi manifestasi untuk dispnea adalah lima hari, rawat inap tujuh hari dan ARDS 8 hari. Pemulihan dimulai pada minggu ke-2 atau ke-3. Menurut WHO, waktu pemulihan tampaknya sekitar dua minggu untuk penyakit ringan dan tiga hingga enam minggu untuk penyakit Covid-19 yang parah (WHO, 2020).

Periode rata-rata rawat inap dalam kasus pulih adalah 10 hari. Hasil yang buruk dan kematian lebih sering terjadi pada orang tua dibandingkan pasien dengan penyakit penyerta (50-75% dari kematian). Bahkan kasus

tanpa gejala mungkin memiliki laboratorium objektif daripada kelainan klinis. Dalam sebuah penelitian yang melibatkan 24 pasien dengan infeksi Covid-19 tanpa gejala, semuanya menjalani *computed tomography* (CT) thoraks, 50% memiliki kekeruhan *ground-glass* yang khas atau infiltrasi merata, dan 20% lainnya memiliki patologi pencitraan paru-paru yang tidak biasa. Lima dari 24 kasus mengalami demam ringan, dengan atau tanpa gejala khas lainnya, beberapa hari setelah diagnosis (Hu *et al.*, 2020).

Gambaran klinis penyakit Covid-19, infeksi SARS-CoV-2, sebagian besar tidak parah dan dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. Infeksi asimtomatik (laten): Kasus-kasus positif diuji, tetapi tidak memiliki gejala klinis atau temuan pencitraan paru patologis.
2. Pasien hanya dengan demam, batuk kering, nyeri faring, hidung tersumbat/rinorea, kelelahan, sakit kepala, atau mialgia, dan tanpa temuan pneumonia pada pencitraan thoraks atau sepsis (Wu *et al.*, 2020).

#### 2.1.5 Perjalanan Penyakit Covid-19

Masa inkubasi infeksi SARS-CoV-2 diperkirakan dalam 14 hari setelah paparan, dengan sebagian besar pasien berlangsung antara empat hingga lima hari. Penyakit ini dapat menginfeksi semua usia baik dari bayi-hingga usia tua. Kalangan terbanyak penderita Covid-19 yaitu usia paruh baya dan usia tua. Dalam beberapa kohort kasus rawat inap dengan infeksi Covid-19 yang dikonfirmasi, usia rata-rata bervariasi dari 49 hingga 56 tahun (Chen *et al.*, 2019; Guan *et al.*, 2020).

Orang yang terinfeksi Covid-19 dapat secara langsung menularkan virus SARS-CoV-2 sejak 48 jam sebelum timbul manifestasi klinis hingga 14 hari setelah gejala timbul. Konsentrasi virus dilaporkan tinggi pada sekret di awal terjadinya infeksi, oleh karena itu hari-hari awal penyakit menjadi risiko penularan tertinggi (Kemenkes RI, 2020).

### 2.1.6 Klasifikasi Covid-19

Skala penyakit Covid-19 beragam, mulai dari tanpa gejala klinis hingga ARDS dan kegagalan multiorgan. Penulis laporan CDC China mengategorikan gejala klinis penyakit Covid-19 berdasarkan tingkat keparahannya:

1. Penyakit ringan (misalnya, tanpa/pneumonia ringan) dijelaskan pada 81%.
2. Penyakit berat (misalnya dengan dispnea, takipnea: 70 / menit (<1 tahun), hipoksia (saturasi oksigen <92%), atau keterlibatan paru >50% pada pencitraan dalam 24 hingga 48 jam, gangguan kesadaran dan kesulitan makan atau penolakan makanan, dengan tanda-tanda dehidrasi) diamati pada 14%.
3. Penyakit kritis (misalnya, dengan kolaps pernapasan, syok, atau kegagalan multi-organ) dilaporkan pada 5% (Wu *et al.*, 2020).

### 2.1.7 Diagnosis

Sesuai dengan Komisi Kesehatan Nasional China, penyakit Covid-19 diidentifikasi berdasarkan riwayat kontak dan manifestasi klinis, bersama dengan infeksi SARS-CoV-2 yang diverifikasi melalui salah satu metode berikut: rantai transkriptase-polimerase terbalik waktu nyata reaksi (RT-PCR) assay, high-throughput genom sequencing, dan evaluasi serologis antibodi anti-virus imunoglobulin M (IgM) dan G (IgG) (Dong *et al.*, 2019).

Infeksi SARS-CoV-2 harus diduga pada kasus yang memenuhi salah satu kriteria dalam riwayat kontak dan dua kriteria gejala klinis, di bawah ini:

#### 1. Riwayat kontak

Terdiri dari kasus-kasus dengan riwayat perjalanan yang konstan dalam 14 hari timbulnya penyakit; kasus memiliki riwayat kontak dengan individu yang mengalami demam atau gejala pernapasan yang memiliki riwayat kontak dengan pasien dari kota/daerah epidemik; kasus yang terkait dengan wabah kelompok (misalnya,

keluarga) atau kontak dekat dengan kasus Covid-19; bayi baru lahir yang dilahirkan oleh ibu Covid-19 yang pasti.

2. Gejala klinis:
  - a. Demam (kasus tertentu mungkin mengalami demam ringan atau suhu normal), batuk kering, kelelahan;
  - b. Temuan pencitraan paru-paru;
  - c. Jumlah leukosit yang normal atau menurun, atau jumlah limfosit yang menurun selama fase awal infeksi Covid-19;
  - d. Tidak ada agen infeksi lain yang ditemukan, yang menjelaskan gejala secara keseluruhan (Singhal, 2020).

Diagnosis Covid-19 didapati dari anamnesis riwayat kontak seperti di atas dengan gejala dan tanda yang mungkin saja bersifat asimtomatik. Oleh karena itu, penegakan diagnosisnya sendiri dapat terdiri dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang.

#### 1. Anamnesis

Pada anamnesis perlu digali pertanyaan terkait dengan gejala yang dirasakan oleh pasien. Gejala ini biasanya muncul pada hari ke-2 hingga ke-14 setelah masa inkubasi. Gejala yang dapat dialami oleh pasien antara lain demam, batuk kering, dan malaise. Gejala lain yang dapat timbul yaitu myalgia, sesak nafas, mual dan muntah, serta nyeri tenggorokan (Guo *et al.*, 2020).

Pasien dengan keluhan tersebut dapat dikategorikan kedalam kasus suspek Covid-19 apabila dalam 14 hari sebelum timbul gejala terdapat salah satu riwayat berikut:

- a. Riwayat tinggal atau bekerja di tempat berisiko tinggi penularan.
- b. Riwayat perjalanan.
- c. Riwayat kontak dengan kasus konfirmasi atau probable Covid-19 (Burhan *et al.*, 2022).

#### 2. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik dilakukan dengan diawali memeriksa keadaan umum pasien beserta tanda-tanda vital seperti tekanan darah, denyut

nadi, frekuensi nafas, temperatur, dan saturasi oksigen. Kemudian dapat dilanjutkan dengan melakukan pemeriksaan thoraks dan status generalisata.

a. KU dan TTV

Pemeriksaan ini dilakukan dengan tujuan untuk menentukan triase pasien. Pada pasien Covid-19 biasanya ditemukan pemeriksaan suhu lebih dari 38°C. Selain itu, apabila terjadi komplikasi pada pasien, dapat ditemukan keadaan klinis seperti berikut ini (Isbaniah *et al.*, 2020):

- 1) Perubahan status mental/kesadaran
- 2) Takipnea
- 3) Hipotensi dan peningkatan/penurunan denyut jantung
- 4) Peningkatan capillary refill time (CRT) >2 detik
- 5) Saturasi oksigen rendah <90%

b. Pemeriksaan Thoraks

Selanjutnya dilakukan pemeriksaan fisik pada bagian thoraks. Pada pemeriksaan thoraks perlu dinilai ada/tidaknya tanda-tanda distress pernafasan. Pada inspeksi perlu diperhatikan ada atau tidaknya retraksi pada dinding dada atau terdengar adanya stridor. Pada auskultasi perlu dinilai ada/tidaknya perubahan suara paru baik itu ronkhi maupun *wheezing* (Isbaniah *et al.*, 2020).

c. Pemeriksaan Generalisata

Pemeriksaan secara menyeluruh dilakukan pada pasien Covid-19. Pada inspeksi faring biasanya ditemukan adanya kemerahan/hiperemis. Pada beberapa kasus, dapat terlihat adanya ruam samar. Pada Covid-19 dengan komplikasi dapat terdapat tanda-tanda berikut (Isbaniah *et al.*, 2020):

- 1) Tanda gagal jantung kanan
- 2) Ekstremitas dingin dan kulit lembab
- 3) Tanda sianosis sentral

### 3. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang diperlukan untuk mengkonfirmasi Covid-19. Pemeriksaan penunjang yang dilakukan antara lain pemeriksaan diagnostik *Rapid Diagnostic Test Antigen* (RDT-Ag) dan *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT) atau disebut juga *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). Selain itu, perlu dilakukan radiologi thoraks serta pemeriksaan laboratorium darah untuk menilai perjalanan penyakit.

a. *Real-time reverse-transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR)

b. Rapid Test

1) Rapid Test Antibody (RTD-Ab):

2) Rapid Test Antigen (RTD-Ag):

c. *Viral Sequencing*

d. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium dilakukan untuk menunjang diagnosis dan menilai komplikasi serta perjalanan penyakit, melihat infeksi Covid-19 dapat menyebabkan berbagai komplikasi organ yang sebelumnya belum pernah diketahui.

1) Hematologi:

Pada pasien Covid-19, hasil pemeriksaan hematologi dapat menunjukkan adanya leukositosis, trombositopenia, leukopenia, limfopenia, dan eosinopenia. Perawatan ICU biasanya dibutuhkan pada hasil hitung limfosit absolut yang rendah ( $<0,4 \times 10^9/L$ ) dengan lactate dehydrogenase (LDH) tinggi ( $>1684 U/L$ ) (Fan *et al.*, 2020).

2) Analisa Gas Darah (AGD)

AGD biasanya dilakukan pada pasien Covid-19 berat. Gejala yang ditimbulkan antara lain sesak nafas berat atau dicurigai adanya kemungkinan terjadi sepsis. Alkalosis respiratorik dapat ditemui pada pasien dengan hiperventilasi. Komplikasi akhir pasien Covid-19 salah satunya yaitu terjadi

rhabdomyolysis, sehingga dapat diperoleh adanya asidosis laktat dan peningkatan anion gap.

3) Tes laboratorium lainnya:

Pemeriksaan laboratorium lain yang dapat dilakukan yaitu pemeriksaan D-Dimer dan limfosit. Risiko mortalitas dilaporkan meningkat pada pasien dengan penurunan kadar limfosit berat dan peningkatan kadar D-Dimer.

e. Radiografi Thoraks

Pemeriksaan radiografi thoraks yang dapat dilakukan pada pasien Covid-19 adalah CT-scan thoraks nonkontras, rontgen thoraks, dan USG thoraks. Disarankan untuk dilakukan pemeriksaan CT-scan thoraks nonkontras pada pasien suspek Covid-19. Kelainan yang nampak pada pemeriksaan CT-scan biasanya terjadi secara bilateral, terdistribusi secara perifer, dan ditemukan pada daerah basal. Beberapa gambaran CT-scan nonkontras pada pasien Covid-19 yaitu (Isbaniah *et al.*, 2020):

- 1) Konsolidasi bilateral, perifer, dan basal
- 2) Ground glass opacification (GGO)
- 3) Crazy paving appearance
- 4) Bronkiektasis traksi
- 5) Penebalan bronkovaskular

Untuk seluruh pasien yang terduga terinfeksi Covid-19, WHO merekomendasikan untuk dilakukan pemeriksaan molekuler dengan metode deteksi molekuler/NAAT (*Nucleic Acid Amplification Test*) seperti pemeriksaan RT-PCR (Kemenkes, 2020).

#### 2.1.8 Tatalaksana

Pengobatan pada dasarnya bersifat suportif dan simptomatik. Langkah pertama adalah menjamin isolasi yang cukup untuk menghentikan penyebaran bagi individu lain yang terkontak, kasus dan petugas kesehatan. Penyakit ringan harus dikelola di rumah dengan menasihati tentang tanda-tanda berbahaya.

Pendekatan standar adalah melanjutkan hidrasi, nutrisi dan mengelola demam dan batuk. Jika pasien memiliki suhu tinggi melebihi 38,5 ° C, pendinginan tubuh (seperti mandi air hangat) atau terapi obat antipiretik akan diberikan. Obat-obatan yang sering digunakan meliputi: acetaminophen oral, 10-15 mg/kg, 4-6 kali/hari (disarankan untuk menghindari ibuprofen). Penggunaan rutin antibiotik dan antivirus, seperti oseltamivir, harus dihindari dari pasien yang diverifikasi (Shen *et al*, 2020).

Saat ini, belum ada pilihan terapi yang diterima secara luas untuk penyakit Covid-19. Obat antivirus, seperti ribavirin, lopinavir-ritonavir, telah dicoba tergantung pada pengetahuan tentang terapi infeksi HIV, SARS dan MERS (Shen *et al*, 2020).

1. Lopinavir-ritonavir: Inhibitor protease gabungan ini, yang terutama digunakan untuk infeksi HIV. Kombinasi ini terbukti memiliki efek pada infeksi SARS-CoV *in vitro* dan beberapa aktivitas melawan MERS-CoV pada hewan. Kombinasi lopinavir/ritonavir saat ini telah dicoba dalam pengobatan pasien dewasa SARS-CoV-2 dengan pneumonia, tetapi kemanjuran dan keamanannya menunggu untuk ditentukan (Lim *et al.*, 2020).
2. Ribavirin: Dalam penelitian kontrol sebelumnya di SARS, kasus yang diobati dengan lopinavir-ritonavir dengan ribavirin memiliki hasil yang lebih baik jika dibandingkan dengan kasus yang hanya menggunakan ribavirin (Guo *et al.*, 2020).
3. Remdesivir: Banyak uji klinis acak sedang berlangsung untuk menilai penggunaan suportif kemanjuran remdesivir pada infeksi Covid-19 sedang atau berat dan efek klinis remdesivir pada masa inap Covid-19 saat ini tidak teridentifikasi.
4. Arbidol, oseltamivir dan obat antivirus lainnya: Arbidol, obat antivirus yang tersedia di Rusia dan Cina, digunakan untuk infeksi SARS-CoV-2 dewasa; namun, kemanjuran dan keamanannya tetap tidak pasti (Dong *et al*, 2020).

## 2.2 Mortalitas Covid-19

### 2.2.1 Konsep Mortalitas

Selain mortalitas, komponen kelahiran (fertilitas) dan mobilitas penduduk juga berpengaruh terhadap struktur penduduk. Kematian didefinisikan sebagai keadaan hilangnya tanda kehidupan secara menetap. Kematian dapat terjadi kapan saja setelah kelahiran hidup (Ilpaj *et al.*, 2020).

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kematian seseorang antara lain faktor langsung dan faktor tidak langsung. Faktor langsung atau disebut juga faktor dari dalam individu salah satunya adalah usia. Setiap manusia memiliki batasan usia untuk dapat hidup. Pada batas usia tertentu seorang manusia akan mengalami kematian. Semakin tua usia seseorang, maka akan terjadi berbagai macam penurunan fungsi dan kematian berbagai sel tubuh yang berakhir dengan terjadinya kematian. Faktor langsung lainnya yang mempengaruhi kematian salah satunya adalah penyakit. Penyakit dengan persentase tertinggi yang dapat menyebabkan kematian pada manusia menurut WHO pada tahun 2014 yaitu penyakit kardiovaskular. Penyakit ini meliputi kegagalan dan menurunnya fungsi jantung serta pembuluh darah. Jantung merupakan organ inti dalam kehidupan manusia, apabila jantung berhenti maka tubuh tidak akan menerima suplai darah yang akan berujung kepada kematian. Sebanyak lebih dari 80% kematian di dunia disebabkan akibat penyakit kardiovaskular. Pada negara berkembang, selain penyakit kardiovaskular, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) menjadi salah satu faktor risiko lain terjadinya kematian (WHO, 2014).

Faktor tidak langsung penyebab kematian antara lain tekanan fisik dan psikis. Tekanan fisik dan psikis dapat terjadi akibat adanya tindak *bullying* baik secara verbal maupun tindak kekerasan. *Bullying* dapat menyebabkan korban mengalami tekanan yang memicu depresi. Depresi dapat menyebabkan seseorang melakukan bunuh diri. Faktor lainnya yaitu kedudukan sosial ekonomi, pada individu dengan

penghasilan rendah cenderung tidak mampu untuk memenuhi kebutuhan pokok. Hal ini dapat menyebabkan berbagai masalah yang berakhir pada kematian, seperti sulitnya memperoleh makanan dengan gizi yang cukup. Hal ini dapat menyebabkan individu terkena penyakit, sedangkan individu tersebut tidak memiliki kecukupan untuk berobat, sehingga dapat berujung kematian. Selain itu, faktor lainnya yang dapat menyebabkan kematian seperti masalah pada pernikahan serta rendahnya tingkat pendidikan yang mengakibatkan pengetahuan dan kepedulian masyarakat tentang kesehatan (Ilpaj, 2020).

### 2.2.2 Penyebab Tingginya Mortalitas Covid-19

Mortalitas akibat Covid-19 diakibatkan oleh beberapa faktor, yaitu faktor individu dan dari luar individu. Faktor individu antara lain:

#### 1. Faktor Usia

Setiap manusia memiliki batasan usia untuk hidup. Secara biologis semakin tua usia seseorang maka akan terjadi penurunan daya tahan fisik. Penurunan daya tahan ini menyebabkan lansia menjadi rentan terkena penyakit baik penyakit ringan maupun mematikan. Selain itu, terjadinya penurunan sistem imun juga dapat menyebabkan lansia sulit sembuh dari penyakit ringan, bahkan dapat berakhir kematian (BPS, 2019).

#### 2. Riwayat penyakit

Riwayat penyakit sebelumnya atau disebut juga sebagai komorbid menjadi salah satu faktor yang menyebabkan kematian. Penyakit seperti diabetes melitus menjadi komorbid berbahaya pada pasien Covid-19. Pada pasien dengan diabetes melitus terjadi peningkatan kadar glukosa dalam darah. Persentasi kematian pada pasien Covid-19 dengan komorbid diabetes melitus terbilang cukup tinggi yaitu sebesar 35% dari pasien Coronavirus di Italia dilaporkan meninggal dunia, atau sebesar 180.000 setiap tahunnya. Selain diabetes melitus, penyakit kardiovaskuler juga menjadi komorbid dengan risiko kematian tertinggi pada pasien Covid-19. Beberapa penyakit yang termasuk kelompok penyakit kardiovaskuler antara lain penyakit

jantung koroner, gagal jantung, penyakit katup jantung, hipertensi, penyakit jantung hipertensi, penyakit jantung rematik, penyakit jantung bawaan, penyakit pembuluh darah perifer, kardiomiopati dan lain-lain (Kemenkes, 2020).

Faktor diluar individu antara lain (Kemenkes, 2020):

1. Kurangnya kesadaran masyarakat

Kurangnya kesadaran masyarakat terutama pada pentingnya pencegahan penularan Covid-19. Untuk itu, pemerintah membuat beberapa aturan untuk mengurangi angka penularan Covid-19. Pemerintah menganjurkan untuk dilakukannya *physical distancing*. *Physical distancing* dilakukan dengan cara menurunkan aktivitas yang membuat masyarakat bertemu dengan manusia lainnya. Hal ini dilakukan dengan menjauhi segala bentuk keramaian, berhenti melakukan aktivitas di luar rumah seperti bekerja, sekolah, dan lain-lain, serta menghindari untuk bepergian menggunakan transportasi umum. *Physical distancing* juga dilakukan dengan tidak melakukan sentuhan seperti berjabat tangan dengan orang lain. Selain itu, pemerintah juga membuat aturan wajib memakai masker setiap saat berada di luar rumah. Namun, beberapa individu yang kurang sadar dan peduli akan kesehatan cenderung mengabaikan anjuran dan aturan ini, sehingga meningkatkan resiko tertularnya Covid-19 yang dapat menyebabkan kematian.

2. Fasilitas kesehatan kurang memadai

Kurangnya fasilitas penunjang perawatan pasien Covid-19 menjadi salah satu penyebab tingginya angka mortalitas Covid-19. Hal krusial yang menyebabkan kematian pada pasien Covid-19 adalah tidak tercukupinya alat bantu nafas yaitu ventilator. Fasilitas lain seperti kurangnya kapasitas ruang isolasi dan ICU juga menjadi penyebab tingginya angka penularan dan mortalitas pasien Covid-19. Hal lain yang juga turut menjadi faktor risiko penularan adalah kurangnya ketersediaan alat pelindung diri (APD) yang layak bagi para tenaga kesehatan.

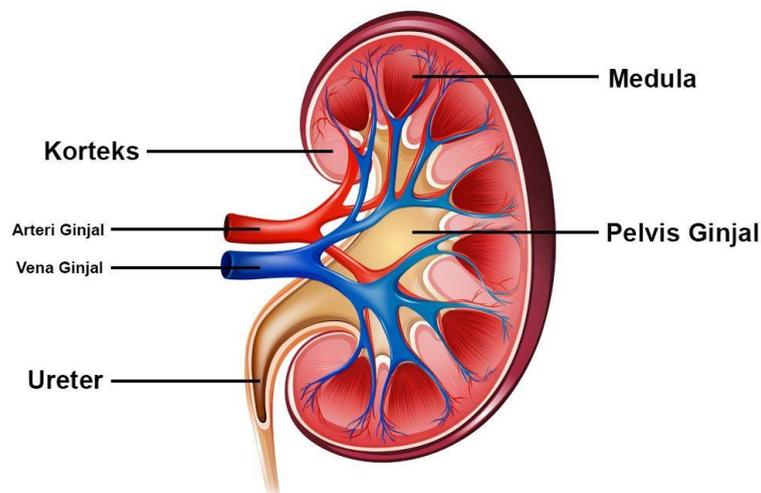
### 3. Keterlambatan pemeriksaan hasil uji swab

Keterlambatan pemeriksaan hasil uji swab terutama terjadi pada awal pandemi Covid-19 menyebar di Indonesia. Karena kasus Covid-19 baru pertama kali terjadi di dunia, maka pemeriksaan berupa RT-PCR belum dapat dilakukan dengan cepat. Hal ini menyebabkan terjadinya keterlambatan penetapan diagnosis yang dapat berujung kematian.

## 2.3 Ginjal

### 2.3.1 Anatomi

Ginjal merupakan suatu organ berwarna kemerahan dan berbentuk seperti kacang. Ginjal terletak di belakang peritoneum sehingga disebut organ retroperitoneal (Snell, 2012). Kedua ginjal masing-masing terletak di sisi kanan dan sisi kiri columna vertebralis setinggi T12 sampai vertebra L3. Ginjal kanan terletak lebih rendah dibandingkan dengan ginjal kiri karena adanya organ hepar (Moore dan Agur, 2013).



**Gambar 3.** Anatomi ginjal (Moore dan Agur, 2013)

### 2.3.2 Fisiologi Ginjal

Ginjal merupakan organ yang berfungsi untuk mempertahankan keseimbangan air di dalam tubuh, mengubah vitamin D menjadi bentuk aktifnya, membantu mempertahankan keseimbangan asam-basa tubuh yang tepat, mempertahankan volume plasma yang tepat, mengatur

jumlah dan konsentrasi sebagian besar ion cairan ekstraseluler, menghasilkan renin dan eritropoietin, mempertahankan osmolaritas cairan tubuh yang sesuai, mengekskresikan banyak senyawa asing, serta mengekskresikan produk sisa metabolisme tubuh (Sherwood, 2014).

Dalam pembentukan urin, terdapat tiga proses yang terjadi di nefron, yaitu filtrasi, reabsorpsi, dan sekresi. Pembentukan urin dimulai dengan proses filtrasi. Proses ini memfiltrasi sejumlah besar cairan dari kapiler glomerulus ke kapsula bowman. Zat-zat di dalam plasma selain protein difiltrasi sehingga konsentrasi pada filtrat glomerulus dalam kapsula bowman hampir sama dengan plasma. Proses selanjutnya yaitu reabsorpsi. Cairan di reabsorpsi parsial, reabsorpsi lengkap, dan selanjutnya akan dieksresi (Guyton, 2016).

### 2.3.3 *Acute Kidney Injury (AKI)*

AKI ditandai dengan penurunan fungsi ginjal secara mendadak yang terjadi dalam beberapa jam hingga hari. Banyak pasien dengan AKI memiliki etiologi campuran di mana adanya sepsis, iskemia dan nefrotoksisitas sering muncul bersamaan dan mempersulit pengenalan dan pengobatan. Selain itu, sindrom ini cukup umum di antara pasien tanpa penyakit kritis dan sangat penting bagi profesional perawatan kesehatan, terutama mereka yang tidak memiliki spesialisasi dalam gangguan ginjal, untuk mendeteksinya dengan mudah.

AKI didefinisikan ketika salah satu dari kriteria berikut terpenuhi:

1. Serum kreatinin meningkat  $\geq 0,3$  mg/dL atau  $\geq 26\mu\text{mol/L}$  dalam 48 jam atau
2. Serum kreatinin meningkat  $\geq 1,5$  kali lipat dari nilai referensi, yang terjadi dalam waktu satu minggu atau
3. Output urine  $<0.5\text{ml/kg/hr}$  selama  $> 6$  jam

#### 2.2.3.1 Etiologi

Ada banyak penyebab potensial AKI, terutama terkait dengan ketidakcocokan fokus antara pengiriman oksigen dan nutrisi (karena gangguan mikrosirkulasi) ke nefron dan peningkatan

kebutuhan energi (karena stres seluler). Pada AKI Pra-renal, penurunan LFG terjadi akibat adanya hipoperfusi pada ginjal, hal ini terjadi tanpa disertai adanya kerusakan parenkim ginjal. Mempertahankan LFG normal bergantung pada perfusi ginjal yang memadai (Mercado *et al.*, 2019).

#### 2.2.3.2 Patofisiologi

Patofisiologi AKI bersifat kompleks dan disebabkan oleh berbagai macam faktor. Penyebab terjadinya AKI paling umum adalah iskemia. Penurunan aliran darah pada ginjal hingga tingkat tertentu dapat dikompensasi oleh ginjal. Namun, pada kondisi tertentu saat kebutuhan oksigen dan substrat metabolik tidak mencukupi, hal ini dapat menyebabkan kerusakan organ akibat terjadi cedera pada sel.

Iskemia dapat menyebabkan cedera pada ginjal akibat terjadi vasokonstriksi, aktivasi inflamasi, dan adanya cedera pada endotel. Kerentanan ini dapat dijelaskan sebagian dari hubungan struktural antara tubulus ginjal dan pembuluh darah di medula luar ginjal, dengan iskemia mengorbankan aliran darah ke struktur nefron kritis yang ada di dalamnya (Gaut dan Liapis, 2021).

#### 2.2.3.3 Klasifikasi

Berdasarkan nilai serum kreatinin atau LFG dan volume urin output, AKI diklasifikasikan pada Tabel 1 (Makris., 2016).

**Tabel 1.** Klasifikasi AKI

<b>Klasifikasi</b>	<b>Kriteria</b>	<b>Volume Urin Output</b>
Tahap 1	1,5–1,9 kali baseline ATAU > 0,3 mg/dL (>26,5 mol/L) peningkatan absolut sCr	Volume urin <0,5 mL/kg/jam selama 6-12 jam
Tahap 2	sCr >2.0–2.9 kali baseline atau sCr >3,0 kali dari baseline	Volume urin <0,5 mL/kg/jam selama >12 jam
Tahap 3	Peningkatan sCr hingga >4,0 mg/dL (>353,6 mol/L) ATAU Inisiasi terapi pengganti ginjal ATAU, Pada pasien <18 tahun, penurunan eLFG menjadi <35 mL/menit per 1,73 m <sup>2</sup>	Volume urin <0,3 mL/kg/jam selama >24 jam ATAU Anuria >12 jam

#### 2.2.3.4 Tatalaksana

##### 1. Terapi Konservatif

Terapi konservatif dilakukan untuk mencegah hipertensi, uremia, sepsis, kelainan elektrolit dan asam basa., dan progresivitas *overload* cairan.

- a. Hipertensi
- b. Hiponatremia
- c. Asidosis
- d. Infeksi
- e. Terapi cairan dan kalori
- f. Hiperkalemia

##### 2. Terapi Dialisis

Indikasi dialisis pada AKI (Makris, 2016):

- a. Bikarbonas serum < 12 mEq/l
- b. Hiperkalemia > 7.4 mEq/l
- c. Kadar ureum darah > 200 mg%
- d. Adanya gejala-gejala overhidrasi
- e. Perburukan keadaan umum dengan gejala uremia berat (Makris, 2016)

### 2.3.4 *Chronic Kidney Disease (CKD)*

*Chronic Kidney Disease (CKD)* adalah kelainan struktur atau fungsi ginjal yang terjadi selama > 3 bulan dengan implikasi terhadap kesehatan (KDIGO, 2022). CKD berkaitan dengan penurunan progresif LFG (Laju Filtrasi Glomerulus). Stadium-stadium CKD ditentukan berdasarkan LFG, yaitu:

1. Penurunan cadangan ginjal  
Terjadi apabila LFG turun 50% dari normal.
2. Insufisiensi ginjal  
Terjadi apabila LFG turun menjadi 20-35% dari normal.
3. Gagal ginjal  
Terjadi apabila LFG kurang dari 20% normal (Hwang F, 2014).

#### 2.2.4.1 Etiologi

Penyebab gagal ginjal kronis antara lain (Vaidya dan Aeddula, 2021):

1. Glomerulonefritis  
Glomerulonefritis merupakan peradangan pada glomerulus. Glomerulonefritis diklasifikasikan menjadi dua jenis berdasarkan waktunya, yaitu glomerulonefritis akut dan glomerulonefritis kronis.
2. Pielonefritis kronis  
Pielonefritis merupakan peradangan ginjal dan pelvis ginjal yang disebabkan oleh infeksi bakteri. Inflamasi bersifat *aascending* dari traktus urinaria bawah (kandung kemih) lalu menyebar ke ureter hingga ke ginjal.
3. Batu ginjal  
Batu berukuran kecil dapat mengalir terbawa urin, batu yang lebih besar akan tersangkut dalam ureter dan menyebabkan rasa nyeri kolik. Batu ginjal terbentuk dari pengendapan asam urat, magnesium, garam kalsium, atau sistein

#### 4. Penyakit polikistik ginjal

Penyakit polikistik ginjal yaitu adanya kista berjumlah lebih dari satu pada kedua ginjal dan ukurannya bertambah.

#### 5. Penyakit endokrin (nefropati diabetik)

#### 6. Hipertensi dan Hipertensi Renal

### 2.2.4.2 Patofisiologi

Patofisiologi penyakit CKD tergantung dari penyakit penyebab. Pada CKD akibat hipertensi, tekanan darah yang tinggi dapat mengakibatkan terjadinya perlukaan pada arteriol aferen ginjal. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya penurunan filtrasi ginjal. Pada pasien dengan diabetes melitus, terjadi nefropati diabetik akibat adanya hambatan aliran pembuluh darah. Hal ini menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan glomerular yang mengakibatkan hipertrofi glomerular dan ekspansi mesangial. Hal tersebut mengakibatkan menurunnya area filtrasi yang menyebabkan terjadinya glomerulosklerosis. (Usherwood dan Lee, 2021).

Pada pasien CKD, terjadi peningkatan ambilan natrium. Hal ini menyebabkan keadaan yang disebut retensi natrium. Natrium bersifat mengikat air, sehingga retensi natrium mengakibatkan terjadinya peningkatan volume cairan ekstrasel. Hal tersebut diakibatkan karena adanya gangguan keseimbangan glomerulotubular. Reabsorpsi natrium yang terjadi kemudian menyebabkan osmosis air dari lumen tubulus menuju kapiler peritubular yang menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah atau disebut juga sebagai hipertensi. Tingginya tekanan darah menyebabkan peningkatan kerja jantung. Selain itu, peningkatan tekanan darah secara menetap akan merusak pembuluh darah ginjal (Usherwood dan Lee, 2021)

### 2.2.4.3 Klasifikasi

Gagal ginjal diklasifikasikan berdasarkan laju filtrasi glomerulus (LFG) dan kadar albumin dalam urin (albuminuria). Dijelaskan pada tabel 2 dan 3.

**Tabel 2.** Klasifikasi CKD Berdasarkan LFG (KDIGO, 2022)

Stadium	LFG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Terminologi
G1	≥ 90	Normal atau meningkat
G2	60-89	Ringan
G3a	45-59	Ringan – sedang
G3b	30-44	Sedang – berat
G4	15-29	Berat
G5	< 15	Terminal

\*LFG: Laju Filtrasi Glomerulus

**Tabel 3.** Klasifikasi CKD Berdasarkan Albuminuria (KDIGO, 2022)

Stadium	AER (mg/24 jam)	ACR ( <i>approximate equivalent</i> )		Terminologi
		mg/mmol	mg/g	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal – peningkatan ringan
A2	30 – 300	3 – 30	30 – 300	Sedang
A3	> 300	> 30	> 300	Berat

\*AER: *Albumin Excretion Rate*; ACR: *Albumin Creatinine Ratio*

### 2.2.4.4 Tatalaksana

#### 1. Terapi Pengganti Ginjal

Pilihan terapi ginjal yang dapat diberikan yaitu dengan melakukan cuci darah / dialisis atau transplantasi ginjal. Terapi pengganti ginjal diberikan pada pasien dengan kondisi tertentu sesuai indikasi. Tatalaksana ini bertujuan untuk memperpanjang usia hidup pasien. Dialisis tidak dilakukan untuk menyembuhkan ginjal, melainkan sebagai terapi untuk menggantikan fungsi ginjal dalam mengeliminasi zat-zat racun yang sebelumnya tidak bisa dikeluarkan dari tubuh. Zat-zat ini apabila terakumulasi di dalam tubuh dalam waktu yang lama dan dalam jumlah yang

banyak dapat merusak berbagai organ seperti jantung, paru-paru, hepar, bahkan hingga merusak otak.

## 2. Terapi Konservatif

Terapi konservatif membutuhkan keterlibatan tim interdisipin.

## 2.4 Covid-19 dengan Gangguan Ginjal

### 2.4.1 Perjalanan penyakit Covid-19 dengan Gangguan Ginjal

Novel coronavirus (SARS-CoV-2) telah berubah menjadi penyakit pandemic yang mengancam jiwa penyakit (Covid-19). *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan perdarahan alveolar difus adalah manifestasi utama dari Covid-19 (Yang et al., 2020). Meskipun sistem pernapasan adalah penyebab utama target COVID-19, organ lain dalam tubuh mungkin terinfeksi oleh virus melalui sistem sirkulasi, termasuk sedikit informasi mengenai sistem ginjal. Laporan menunjukkan bahwa keterlibatan ginjal sering dan berkisar dari proteinuria ringan hingga *acute kidney injury* (AKI) lanjut (Ronco et al., 2020).

Bukti klinis telah menunjukkan peningkatan kreatinin serum dan nitrogen urea darah serta munculnya hematuria dan proteinuria pada 701 kasus Covid-19 dalam prospektif yang besar pada studi di Cina. Pasien-pasien ini menunjukkan jumlah trombosit dan limfosit yang lebih rendah, jumlah leukosit yang lebih tinggi, tingkat komorbiditas yang lebih tinggi, dan kebutuhan perawatan intensif dibandingkan dengan pasien dengan fungsi ginjal normal. Sekitar 5% dari pasien didiagnosis dengan AKI selama rawat inap. Studi di Eropa dan Amerika Serikat mengungkapkan bahwa Covid-19 menginduksi AKI pada 20-40% pasien yang dirawat *intensive care unit* (ICU) dan AKI dianggap sebagai faktor prognostik negatif dan indikator keparahan penyakit (Cheng et al., 2020).

Beberapa faktor dapat terlibat dalam patogenesis kerusakan ginjal pada pasien dengan Covid-19. Dampak awal mungkin adalah peran langsung virus pada parenkim ginjal yang dimediasi oleh aktivitas *angiotensin converting enzyme 2* (ACE2), yang berfungsi sebagai reseptor SARS-CoV-2. Gen ACE-2 dan transmembran protease diekspresikan dalam sel ginjal sebanyak paru-paru, usus kecil dan kerongkongan; mendukung peran mereka sebagai target yang ditemukan dari SARS-CoV-2 (Pan *et al.*, 2020).

Selain itu, penelitian terbaru menunjukkan podosit dan tubulus proksimal, yang mengekspresikan gen ACE2, sebagai sel inang penting dari SARS-CoV-2, menyiratkan bahwa jaringan ginjal adalah kemungkinan target SARS-CoV-2. Selain berfungsi sebagai reseptor virus, ACE2 dapat bertindak sebagai penghubung antara Covid-19, *renin-angiotensin system* (RAS), dan *kalikrein-kinin system* (KKS) (Malha *et al.*, 2020).

Mekanisme kedua dimana Covid-19 dapat mempengaruhi ginjal termasuk sistem kekebalan tubuh, yang pada gilirannya dapat mengakibatkan kerusakan ginjal. Mekanisme lainnya adalah terjadinya badai sitokin setelah infeksi virus yang keduanya dapat mempengaruhi ginjal langsung dan tidak langsung dengan menginduksi sepsis, syok, hipoksia, dan rhabdomyolysis (Buonaguro *et al.*, 2020).

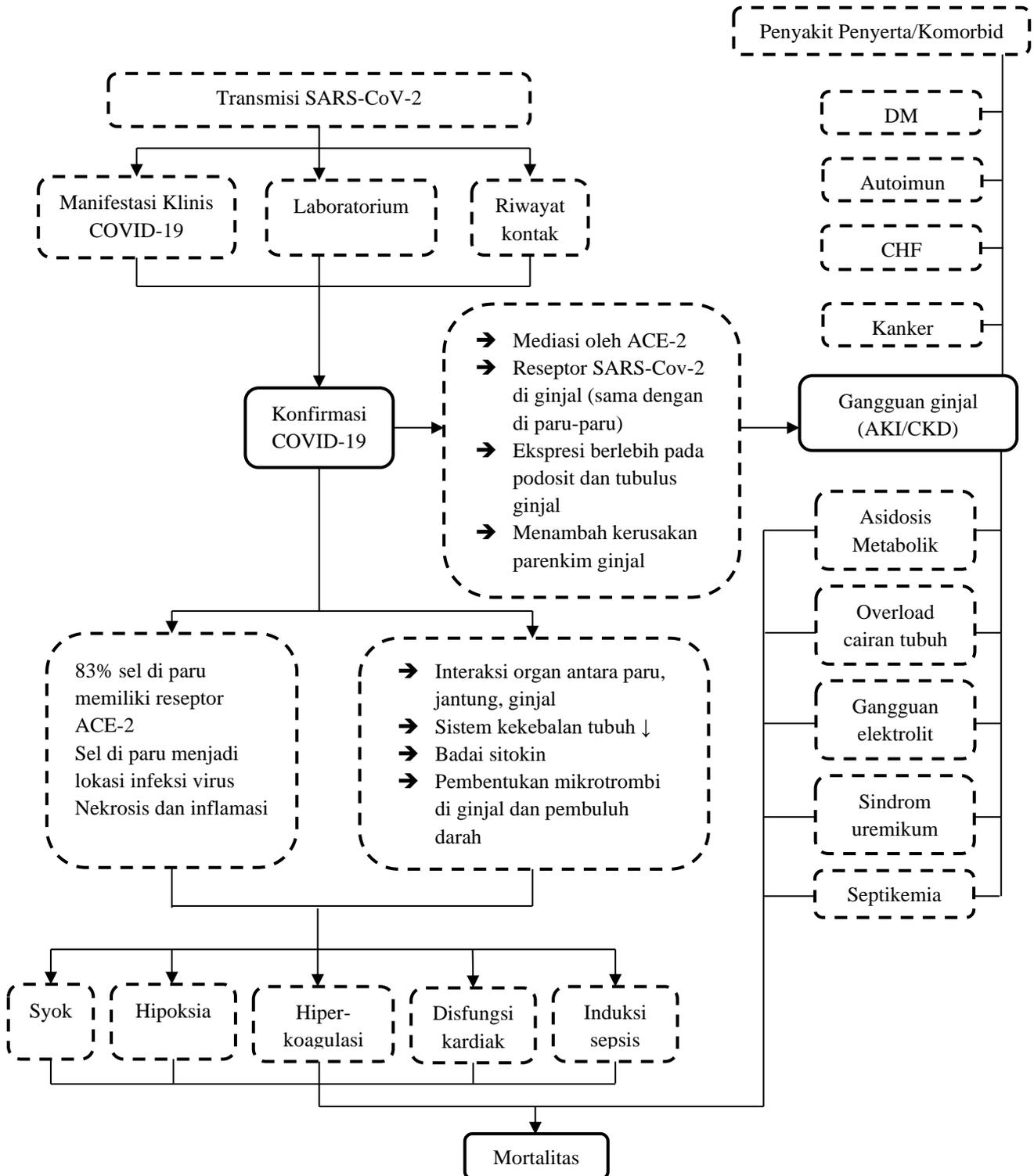
Interaksi organ antara paru, jantung, dan ginjal akan menjadi kemungkinan penyebab lain dari cedera ginjal yang diinduksi Covid-19. Sehingga, generasi mikrotrombi pada pasien Covid-19 yang dapat menyebabkan iskemia akut dan AKI adalah kemungkinan mekanisme terakhir. Tidak ada informasi mengenai dampak hiperinflamasi, proteinuria dan/atau kerusakan tubulus pada masuknya virus SARS-CoV-2 dan ekspresi ACE2 di tubulus proksimal (Buonaguro *et al.*, 2020).

Secara teoritis, replikasi virus di podosit dan cedera lebih lanjut dapat

menyebabkan proteinuria. Selanjutnya, virus Covid-19 terkait mikroangiopati dan aktivasi makrofag hemofagosit dapat mengakibatkan AKI. Namun, hasil menunjukkan bahwa AKI jarang terjadi pada Covid-19 dan infeksi virus tidak menyebabkan AKI atau memperburuk *chronic kidney disease* (CKD) pada pasien ini (Cheng *et al.*, 2020).

## 2.5 Kerangka Teori

Kerangka teori secara skematis digambarkan sebagai berikut:



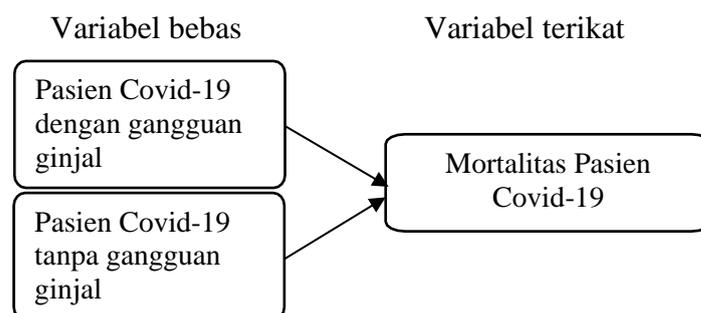
Keterangan:  variabel tidak diteliti  
 variabel diteliti

**Gambar 4.** Kerangka Teori (Kemenkes, 2020; Drew, 2021; Upadhana *et al.*, 2022)

Berdasarkan gambar 4, transmisi SARS CoV-2 dapat menyebabkan terjadinya penyakit Covid-19. Covid-19 dikonfirmasi berdasarkan manifestasi klinis, riwayat kontak, dan pemeriksaan laboratorium. Kejadian Covid-19 menyebabkan masuknya SARS CoV-2 ke dalam ginjal melalui reseptor SARS-Cov-2 (ACE-2) di ginjal. Hal ini menyebabkan ekspresi berlebih pada podosit dan tubulus ginjal yang dapat menambah kerusakan parenkim ginjal. Kerusakan ginjal dapat bersifat akut (AKI) dan kronis (CKD). Penyakit ginjal ini menyebabkan terjadinya beberapa komplikasi seperti asidosis metabolik, *overload* cairan tubuh, gangguan elektrolit, sindrom uremik, dan septikemia. Komplikasi ini dapat meningkatkan faktor risiko terjadinya kematian atau mortalitas.

## 2.6 Kerangka Konsep

Hubungan antar variabel pada penelitian digambarkan dalam sebuah model yang disebut kerangka konsep. Pada penelitian ini, kerangka konsep digambarkan sebagai berikut:



**Gambar 5.** Kerangka Konsep

Berdasarkan gambar 5, variabel bebas pada penelitian ini terdiri dari pasien Covid-19 dengan gangguan ginjal dan pasien Covid-19 tanpa gangguan ginjal. Kedua variabel bebas ini akan mempengaruhi variabel terikat yaitu angka mortalitas pada pasien Covid-19.

## 2.7 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini yaitu:

H<sub>0</sub>: Tidak terdapat hubungan antara gangguan ginjal dengan angka kematian pada pasien Covid-19.

H<sub>a</sub>: Terdapat hubungan antara gangguan ginjal dengan angka kematian pada pasien Covid-19.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Desain Penelitian**

Desain pada penelitian ini yaitu deskriptif analitik retrospektif dengan pendekatan *cross sectional*. Desain penelitian ini dipilih karena peneliti mencari keterkaitan antara satu variabel dengan variabel yang lainnya dalam satu waktu tertentu. Kemudian, dilakukan analisis terhadap data yang telah didapatkan (Sastroasmoro *et al.*, 2014).

#### **3.2 Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung pada bulan November-Desember 2022.

#### **3.3 Populasi dan Sampel Penelitian**

##### **3.3.1 Populasi**

Populasi yang terjangkau pada penelitian ini adalah pasien terdiagnosis Covid-19 yang terdata sebagai pasien rawat inap di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

##### **3.3.2 Sampel**

Sampel pada penelitian ini adalah semua pasien Covid-19 dengan gangguan gagal ginjal akut dan kronis di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada Januari 2020 – Juli 2022 yang berjumlah 361 pasien. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian ini adalah *total sampling*. *Total sampling* adalah teknik pengambilan sampel dimana jumlah sampel sama dengan populasi (Sugiyono, 2007).

### **3.4 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi**

#### 3.4.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien rawat inap yang terdiagnosis Covid-19.
2. Pasien memiliki rekam medis

#### 3.4.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien dengan rekam medis tidak terbaca.
2. Pasien meminta pulang atas permintaan sendiri selama masa perawatan

### **3.5 Variabel Penelitian**

#### 3.4.1 Variabel Bebas (*Independent Variable*)

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah pasien Covid-19 dengan gangguan ginjal dan pasien Covid-19 tanpa gangguan ginjal

#### 3.4.2 Variabel Terikat (*Dependent Variable*)

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah mortalitas pasien Covid-19.

### 3.6 Definisi Operasional

**Tabel 4.** Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat	Hasil	Skala
1.	Covid-19	Covid-19 merupakan penyakit saluran pernapasan yang dapat menyebabkan gagal napas akibat virus SARS-CoV-2. Penegakkan diagnosis berdasarkan riwayat kontak dengan penderita, gejala klinis, pemeriksaan radiologi thoraks, dan RT-PCR yang merupakan <i>gold standard</i> pemeriksaan Covid-19 (Kemenkes, 2020).	Rekam medis	1. Ya 2. Tidak	Nominal
2.	Gangguan ginjal	Kelainan pada ginjal dimana terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG). Hal ini menyebabkan gangguan pada pengeluaran sisa-sisa metabolisme tubuh. Gangguan ginjal dibagi menjadi akut (AKI) dan kronis (CKD). AKI adalah penurunan mendadak LFG yang bersifat sementara, diagnosis AKI ditegakkan berdasarkan adanya kreatinin serum yang meningkat sebesar $\geq 0,3\text{mg/dL}$ atau $26\ \mu\text{mol/L}$ dalam waktu 48 jam, peningkatan serum kreatinin $\geq 1,5$ kali lipat dari nilai referensi dalam waktu satu minggu, atau <i>urine output</i> $<0,5\text{ml/kg/jam}$ untuk $>6$ jam berturut-turut. CKD adalah kelainan struktur atau fungsi ginjal yang terjadi selama $> 3$ bulan yang memiliki manifestasi yaitu 1) kerusakan ginjal dengan atau tanpa penurunan LFG ditandai kelainan patologis, penanda kerusakan ginjal (proteinuria, sindrom renal tubular, kelainan radiologis), dan transplantasi ginjal. 2) LFG $<60\text{ml/min/1,73m}^2$ dengan atau tanpa kerusakan ginjal (KDIGO, 2014; KDIGO, 2014).	Rekam medis	1. Ya 2. Tidak	Nominal
3.	Angka mortalitas di rumah sakit	Proporsi dari jumlah pasien rawat inap yang meninggal selama proses perawatan di rumah sakit (Hernandez dan Kim, 2021)	Rekam Medis	1. Meninggal 2. Tidak Meninggal	Ordinal

### 3.7 Alat dan Bahan Penelitian

Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah:

1. Komputer/laptop

Komputer dipakai untuk menginput data dan mengolahnya dalam suatu program perangkat lunak.

2. Program *software* pengolahan data

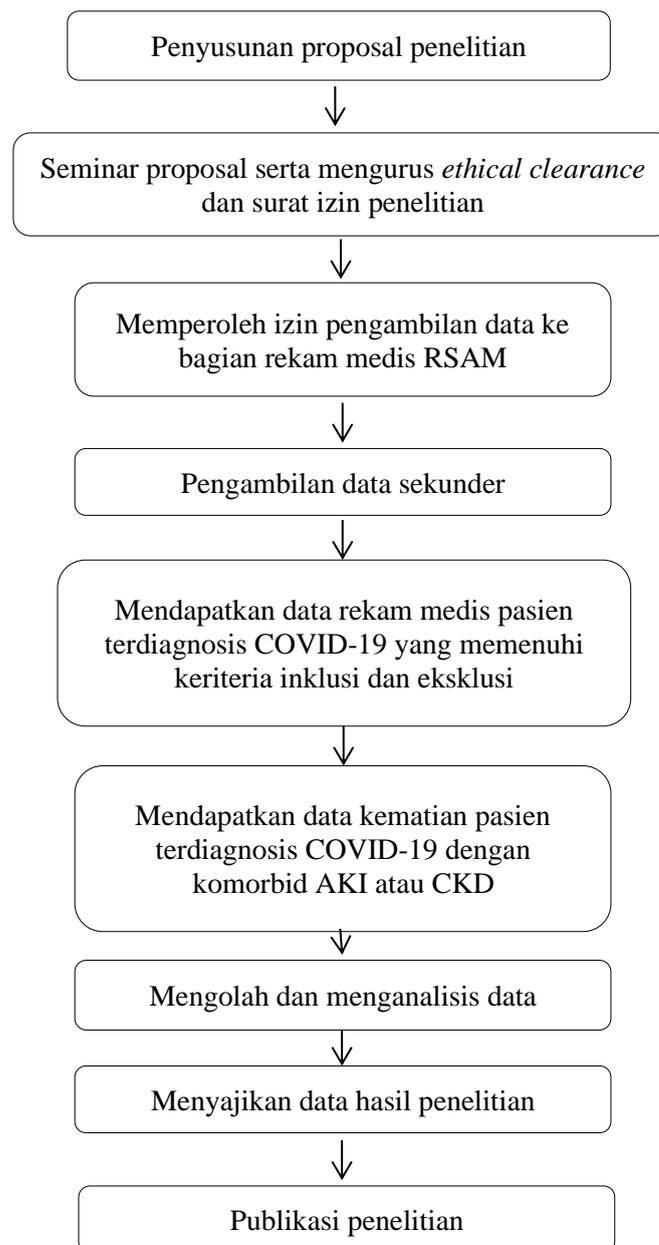
Program *software* pengolahan data adalah perangkat lunak guna mengolah data yang diperoleh. Pada penelitian ini digunakan *software* pengolah data yaitu IBM SPSS *statistics* 25.

3. Alat tulis

Alat tulis dipakai untuk mencatat secara manual data yang diperlukan

### 3.8 Alur Penelitian

Langkah-langkah pelaksanaan penelitian telah ditentukan sebelumnya. Alur penelitian digunakan sebagai pedoman bagi peneliti dalam melaksanakan penelitian. Alur penelitian pada penelitian ini yaitu sebagai berikut:



**Gambar 6.** Alur Penelitian

Berdasarkan gambar 6, penelitian ini dilakukan dengan melakukan penyusunan proposal penelitian. Proposal penelitian yang telah disusun kemudian dipresentasikan di dalam seminar proposal. Selanjutnya izin etik atau *ethical clearance* diajukan ke Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran. Kemudian peneliti membuat surat izin penelitian. Setelah *ethical clearance* dan surat izin penelitian diberikan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, peneliti memberikan surat izin

tersebut ke RSUD Dr. H. Abdul Moeloek untuk selanjutnya melakukan pengambilan data sekunder. Data yang diperlukan dari rekam medik pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kemudian dicatat dan diolah. Selanjutnya analisis data dilakukan menggunakan *software* IBM SPSS *statistics* 25. Hasil analisis data kemudian disajikan di dalam hasil penelitian dan dilakukan publikasi.

### **3.9 Pengolahan Dan Analisis Data**

#### **3.9.1 Pengumpulan Data**

Pengumpulan data bersumber dari data sekunder berupa rekam medis pasien. Data diperoleh dari bagian rekam medis RSAM yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Rekam medis yang digunakan adalah rekam medis pada pasien terdiagnosis Covid-19 dengan komorbid berupa AKI atau CKD di RSAM Bandar Lampung yang dikumpulkan hingga memenuhi jumlah sampel yang diperlukan

#### **3.9.2 Pengolahan Data**

1. *Editing*

Proses yang diperlukan untuk mengurangi kesalahan atau kekurangan yang ada dalam data yang diperoleh dengan cara memeriksa kelengkapan data.

2. *Koding*

Proses yang dilakukan untuk menerjemahkan data yang dikumpulkan selama penelitian dalam simbol sebagai bagian dari keperluan analisis dengan cara mengklasifikasikan data rekam medis berupa jumlah leukosit pasien ke dalam kategori.

3. *Data Entri*

Proses yang dilakukan untuk menginput data sebagai bahan pengolahan dengan cara memasukkan data ke dalam komputer

4. *Verifikasi*

Proses yang dilakukan sebagai pemeriksaan secara visual terhadap data yang telah dimasukkan ke dalam komputer.

### 3.9.3 Analisis Data

Peneliti menggunakan metode penelitian analitik dengan pendekatan belah lintang (*cross sectional*) di RSAM Bandar Lampung.

#### 1. Analisis Univariat

Analisis univariat digunakan untuk menentukan distribusi dan frekuensi variabel bebas dan variabel terikat. Analisis univariat bertujuan untuk menerangkan karakteristik masing-masing variabel bebas dan variabel terikat dengan melihat distribusi frekuensi masing-masing variabel (Dahlan, 2014). Analisis univariat dilakukan menggunakan program *software* komputer dengan penyajian dalam bentuk tabel. Kelompok data normal apabila didapatkan *significancy*  $>0,05$ . Adapun pengolahan data dengan menggunakan analisis univariat adalah diagnosis pasien Covid-19 dengan gangguan ginjal, usia, jenis kelamin, tingkat keparahan, klasifikasi AKI dan CKD, lama perawatan, serta status keluar perawatan.

#### 2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat adalah analisis yang digunakan untuk mengetahui hubungan antara variabel bebas dengan variabel terikat menggunakan uji statistik. Analisis data sampel akan menggunakan uji kai-kuadrat (*chi-square*) untuk melihat adanya faktor risiko dengan mortalitas Covid-19 disertai komorbid AKI atau CKD. Uji kai-kuadrat digunakan pada seluruh hipotesis untuk kategorik tidak berpasangan apabila memenuhi syarat yaitu, sel yang mempunyai nilai *expected* kurang dari lima maksimal 20% dari jumlah sel. Namun, jika syarat kai-kuadrat tidak terpenuhi, maka dipakai uji alternatifnya. Bila variabel berupa data ordinal dan diperuntukkan untuk mengetahui *trend*, maka dapat dilakukan uji *Mann-Whitney*. Dasar pengambilan keputusan diperoleh dengan mengamati nilai signifikansi. Jika nilai  $p < 0,05$  maka  $H_0$  diterima/ $H_1$  ditolak. Prinsip korelasinya yakni, kedua varian tidak berkorelasi atau berhubungan.

Jika nilai  $p > 0,05$  maka  $H_0$  ditolak/ $H_1$  diterima. Prinsip korelasinya yakni, kedua varians berkorelasi atau berhubungan (Dahlan, 2014).

### **3.10 Etika Penelitian**

Etika penelitian ini dikeluarkan oleh Komite Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan Fakultas Kedokteran dengan nomor 021/UN26.18/PP.05.02.00/2022.

## **BAB V**

### **SIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Simpulan**

Berdasarkan penelitian ini, dapat disimpulkan:

1. Terdapat hubungan antara gangguan ginjal dengan angka kematian pasien Covid-19 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung ( $p < 0,05$ ) pada periode Januari 2020 – Juli 2022.
2. Pasien Covid-19 terbanyak berjenis kelamin perempuan, rentang usia 19-59 tahun, dengan lama rawat inap terbanyak  $\leq 14$  hari.
3. Angka kematian pasien Covid-19 dengan komorbid gangguan ginjal di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek yaitu sebesar 54%.

#### **5.2 Saran**

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, penulis menyarankan:

1. Bagi Peneliti
  - a. Meneliti komorbid lainnya yang dapat menyebabkan mortalitas pada pasien Covid-19.
  - b. Melakukan penelitian di Rumah Sakit atau fasilitas kesehatan lainnya.
2. Bagi Masyarakat

Menggunakan masker, melakukan vaksinasi, dan menerapkan perilaku hidup bersih dan sehat agar terhindar dari infeksi Covid-19.

## DAFTAR PUSTAKA

- Appelman J, Liebst LS, Lindegaard MR. 2022. How Common Are High-Risk Coronavirus Contacts? A Video-Observational Analysis of Outdoor Public Place Behavior During The COVID-19 Pandemic. *PLoS ONE*. 17(3): 1-7.
- Badan Pusat Statistik. 2019. Statistik Penduduk Lanjut Usia 2019. BPS. <https://www.bps.go.id/publication/2019/12/20/ab17e75dbe630e05110ae53b/statistik-penduduk-lanjut-usia-2019.html>. Diakses pada 19 Desember 2022.
- Borrelli S, Provenzano M, Gagliardi I, Ahour M, Liberti ME, Nicola LD. 2020. Sodium Intake and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 21(13): 1-13.
- Buonaguro FM, Ascierio PA, Morse GD, Buonaguro L, Puzanov I, Tomesello ML, *et al.* 2020. Covid-19: Time for A Paradigm Change. *Rev Med Virol*. 30(5): 1-4.
- Burhan E, Susanto AD, Isbaniah F, Nasution SA, Ginanjar E, Pitoyo CW, *et al.* 2022. Pedoman Tatalaksana COVID-19: Edisi 4. Jakarta. 1-101.
- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn S, Napoli R. 2020. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 1-201.
- Ceraolo C, Giorgi FM. 2020. Genomic Variance of the 2019 nCoV Coronavirus. *Med Virol*. 92(5): 522–8.
- Chan J, Kok K, Zhu Z, Chu H, To K, Yuan S, *et al.* 2020. Genomic Characterization of the 2019 Novel Human-Pathogenic Coronavirus Isolated from A Patient with Atypical Pneumonia After Visiting Wuhan. *Emerg. Microbes. Infect.* 9(1): 221-36.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, *et al.* 2020. Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *Lancet*; 395(10223): 507–13.
- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, *et al.* 2020. Kidney disease is associated with in-hospital death of patient with COVID-19. *Kidney Int*; 97(5):829-38.

- Chevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. 2020. Virology, Transmission, and Pathogenesis of SARS-CoV-2. *The BMJ*. 371: 1-6.
- Cui X, Yu X, Wu X, Huang L, Tian Y, Huang X, *et al.* 2020. Acute Kidney Injury in Patients with the Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Study. *Kidney Blood Press Res*. 45(4): 612-22.
- Dahlan MS. 2014. Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan: Deskriptif, Bivariat, dan Multivariat Dilengkapi Aplikasi Menggunakan SPSS. Edisi 6. Jakarta: Epidemiologi Indonesia. 20-22.
- Daud ML, Nelwan JE, Ratag BT. 2022. Hubungan Antara Umur dan Jenis Kelamin dengan Kejadian Coronavirus Disease-19 di Kota Bitung Tahun 2020. *Jurnal KESMAS*. 11(1): 190-5.
- De W, Van D, Falzarano D, Munster VJ. 2016. SARS and MERS: Recent Insights into Emerging Coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 4(8): 523-34.
- Drew C & Adisasmita AC. 2021. Gejala dan Komorbid yang Memengaruhi Mortalitas Pasien Positif COVID-19 di Jakarta Timur, Maret-September 2020. *Tarumanegara Medical Journal*. 3 (3): 274-83.
- Dong X, Cao YY, Lu XX, Zhang JJ, Du H, Yan YQ, *et al.* 2020. Eleven Faces of Coronavirus Disease 2019. *European Journal of Allergy and Clinical Pulmonology*. 75: 1699-1709.
- Fahmia R, Helda, Nursari AY. 2022. Lama Rawat Inap Pasien Terkonfirmasi Covid-19 di Rumah Sakit Universitas Indonesia dan Faktor Yang Mempengaruhinya. *Jurnal Epidemiologi Kesehatan Indonesia*. 6(1): 1-12.
- Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, *et al.* 2020. Hematologic Parameters in Patients with COVID-19 Infection. *Am J Hematol*. 95(6): 131-4.
- Gaut JP, Liapis H. 2021. Acute Kidney Injury Pathology and Pathophysiology: A Retrospective Review. *Clinical Kidney Journal*. 14(2): 526-36.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* 2020. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 382(19):1861-2.
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, *et al.* 2020. The Origin, Transmission and Clinical Therapies on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak - An Update on The Status. *Mil Med Res*; 7(1): 1-10.
- Guyton AC, Hall JE. 2016. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Jakarta: EGC. 101-34.
- Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, *et al.* 2020. Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 98(1): 209-18.

- Hernandez JBR, Kim PY. 2022. Epidemiology Morbidity and Mortalit. StatPearls Publishing. 1-25.
- Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, *et al.* 2020. Clinical Characteristics of 24 Asymptomatic Infections with COVID-19 Screened Among Close Contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci.* 63(5): 706-11.
- Hunter RW, Bailey MA. 2019. Hyperkalemia: Pathophysiology, Risk Factors and Consequences. *NDT* 34: 2-11.
- Ipaj, Salma Matla dan Nunung Nurwati. 2020. Analisis Pengaruh Tingkat Kematian Akibat COVID-19 Terhadap Kesehatan Mental Masyarakat di Indonesia. 3(1): 16-28.
- Isbaniah F, Saputro D, Sitompul P, Manalu R, Setyawaty V, Kandun I, *et al.* 2020. Pedoman Kesiapsiagaan Menghadapi Virus Corona Disease (COVID-19). Kementerian Kesehatan RI. 1-88.
- Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. 2020. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med.* 35(5):1545-9.
- Joseph A, Zafrani L, Mabrouki A, Azoulay E, Darmon M. 2020. Acute Kidney Injury in Patients with SARS-Cov-2 Infection. *Ann Intensive Care.* 10(117): 1-8.
- Kemkes RI. 2020. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19). Jakarta: Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit, Kementrian Kesehatan RI. 1-207.
- KDIGO. 2014. Guideline on CKD. *Kidney Disease Improving Global Outcomes.* 1-66.
- KDIGO. 2014. Guideline on AKI. *Kidney Disease Improving Global Outcomes.* 1-61.
- KDIGO 2022. *Kdigo 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Mangement in Chronic Kidney Disease.* *Kidney Disease Improving Global Outcomes.* 1-130.
- Kim HJ. 2021. Metabolic Acidosis in Chronic Kidney Disease: Pathogenesis, Clinical Consequences, and Treatment. *Electrolyte Blood Pres.* 19: 29-37.
- Li F, Li J, Wang PH, Yang N, Huang J, Ou J, *et al.* 2021. SARS-CoV-2 Spike Promotes Inflammation and Apoptosis Through Autophagy by ROS-Suppressed PI3K/AKT/mTOR Signaling. *BBA - Molecular Basis of Disease.* 1867: 1-13.
- Li Q, Guan X, Wu P. 2020. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 382(13):1199–207.

- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. 2020. Molecular Immune Pathogenesis and Diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 10(2): 102-108.
- Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, *et al.* 2020. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci.* 35(6): 79-86.
- Makris K, Spanou L. 2016. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology, and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev.* 37(2): 85-98.
- Malha L, Mueller FB, Pecker MS, Mann SJ, August P, Feig PU. 2020. COVID-19 and the Renin-Angiotensin System. *Kidney Int Rep.* 5(1): 563-565.
- Mercado MG, Smith DK, Guard EL. 2019. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Management. 2019. *Am Fam Physician.* 100(11): 687-94.
- Monfared A, Dashti-Khavidaki S, Jafari R, Jafari A, Ramezanzade E, Lebadı MK, *et al.* 2020. Clinical Characteristics and Outcome of COVID-19 Pneumonia in Kidney Transplant Recipients in Razi Hospital, Rasht, Iran. *Transpl Infect Dis.* 22: 1-8.
- Moore KL, Agur AMR. 2013. *Anatomi Klinis Dasar.* Jakarta: Hipokrates. 46-77.
- Na KR, Kim HR, Ham Y, Choi DE, Lee KW. 2020. Acute Kidney Injury and Kidney Damage in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci.* 35(28):1-9.
- Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, Wanchoo R, Shah HH, Malieckal DA, *et al.* 2021. Outcomes Among Patients Hospitalized with COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis.* 77(2): 204-15.
- Oweis AO, Alshelleh SA, Hawasly L, Alsabbagh G, Alzhoubi K. 2022. Acute Kidney Injury among Hospital-Admitted COVID-19 Patients: A Study from Jordan. *International Journal of General Medicine.* 15(1): 4475-82.
- Ozdemir O. 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Diagnosis and Management. *Erclyes Medical Journal.* 42 (3): 242-7.
- Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. 2020. Identification of A Potential Mechanism of Acute Kidney Injury During the COVID-19 Outbreak: A Study Based on Single-Cell Transcriptome Analysis. *Intensive Care Med.* 46: 1114-6.
- Putri NA, Putra AE, Mariko R. 2021. Hubungan Usia, Jenis Kelamin dan Gejala dengan Kejadian COVID-19 di Sumatera Barat. *Majalah Kedokteran Andalas.* 41(2): 104-11.
- Portolés J, Martín L, Broseta JJ, Cases A. 2021. Anemia in Chronic Kidney Disease: From Pathophysiology and Current Treatments, to Future Agents. 8: 1-14.

- Rabi F, Mazhar Z, Kasasbeh G, Salameh D, Amjad A. 2020. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*. 9(3): 1-14.
- Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. 2020. Management of Acute Kidney Injury in Patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 8(7): 738-42.
- Sahin AR. 2020. 2019 Novel Virus corona (COVID-19) Outbreak: A Review of the Current Literature. *Eurasian J Med Investig*. 4(1):1-7.
- Sastroasmoro S dan Ismael S. 2014. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Edisi ke-5. Jakarta: Sagung Seto. 178-93.
- Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R, *et al*. 2020. Diagnosis, Treatment, and Prevention of 2019 Novel Coronavirus Infection in Children: Experts' Consensus Statement. *World J Pediatr*. 16: 223-31.
- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, dan Siddique R. 2020. COVID-19 Infection: Origin, Transmission, and Characteristics of Human Coronaviruses. *Journal of Advanced Research*. 24: 91-98.
- Sherwood, L. 2014. *Fisiologi Manusia: Dari Sel ke Sistem*. Jakarta: EGC. 46-56
- Singhal T. 2020. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 87(4): 281-6.
- Snell, Richard S. 2012. *Anatomi Klinik Untuk Mahasiswa Kedokteran*. Jakarta: EGC. 134-67.
- Taher A, Alalwan AA, Naser N, Aalsegai O, Alaradi A. 2020. Acute Kidney Injury in COVID-19 Pneumonia: A Single-Center Experience in Bahrain. *Cureus*; 12: 1-14.
- Upadhana PS, Sastrawan IGG, Cahyarini AC, Umam AK, Putri ATD, *et al*. 2022. Dampak Penyakit Ginjal terhadap Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Sanglah Denpasar, Bali, Indonesia pada Tahun 2021. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 9 (1): 23-7.
- Usherwood T, Lee V. 2021. Advances in Chronic Kidney Disease Pathophysiology and Management. *AJGP*. 50(4): 188-92.
- Vaidya SR, Aeddula NR. 2021. *Chronic Renal Failure*. StatPearls Publishing. 1-55.
- Van D, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, *et al*. 2020. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 382(16): 1564-67.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al*. 2020. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 323(11): 1061-9.

- Wardani KA. 2022. Strategi Peningkatkan Semangat dan Kesadaran Masyarakat dalam Menerapkan Protokol Kesehatan Pandemi Covid-19. *Jurnal Kreativitas Pengabdian Kepada Masyarakat*. 5(1): 244-51.
- Wang, M. H. 2018. Early Career, Thrombotic Regulation from the Endothelial Cell Perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 38(6): 1-12.
- World Health Organization. 2020. Transmisi SARS-CoV-2: Implikasi Terhadap Kewaspadaan Pencegahan Infeksi. [https://www.who.int/docs/default-source/searo/indonesia/covid19/transmisi-sars-cov-2---implikasi-untuk-terhadap-kewaspadaan-pencegahan-infeksi---pernyataan-keilmuan.pdf?sfvrsn=1534d7df\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/searo/indonesia/covid19/transmisi-sars-cov-2---implikasi-untuk-terhadap-kewaspadaan-pencegahan-infeksi---pernyataan-keilmuan.pdf?sfvrsn=1534d7df_4). Diakses pada 13 Desember 2022.
- World Health Organization. 2020. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Report 22 May 2020. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332228/nCoVsitrep22May2020-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Diakses pada 13 Desember 2022.
- World Health Organization. 2020. WHO Director-General's Opening Remarks at the Media Briefing on COVID-19 - 24 February 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---24-february-2020>. Diakses pada 13 Desember 2022.
- World Health Organization. 2022. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>. Diakses pada 12 Januari 2023.
- World Health Organization. 2014. Noncommunicable Diseases Country Profiles. WHO: Geneva. 1-224.
- Wu Z, McGoogan JM. 2020. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of A Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020. 323(13): 1239-42.
- Xiao G, Hu H, Wu F, Sha T, Huang Q, Li H, *et al.* 2020. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: A single-center retrospective observational study. *medRxiv*. 1-28.
- Yang Y, Peng F, Wang R. 2020. The Deadly Coronaviruses: The 2003 SARS Pandemic and the 2020 Novel Coronavirus Epidemic in China. *J Autoimmun*. 109: 1-16.
- Yong BJC, Dermawan K. 2022. Profil Fungsi Ginjal Pasien Covid-19 Derajat Berat dengan Acute Kidney Injury terhadap Mortalitas di Unit Perawatan Intensif. *Jurnal Pendidikan Tambusai*. 6(1): 8189-97.
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. 2020. Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) as A SARS-Cov-2 Receptor: Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Target. *Intensive Care Med*. 46(4): 586-90.