HUBUNGAN ANTARA STATUS VAKSINASI COVID-19 DAN TINGKAT KEPARAHAN COVID-19 DI RUMAH SAKIT X

PROPOSAL SKRIPSI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Siti Fatimah Syalsabilah Febryany Arsyad
030002100171

UNIVERSITAS TRISAKTI
FAKULTAS KEDOKTERAN
JAKARTA, JULI 2025

Bidang Ilmu: Klinik

PROPOSAL SKRIPSI

HUBUNGAN ANTARA STATUS VAKSINASI COVID-19 DAN TINGKAT KEPARAHAN COVID-19 DI RUMAH SAKIT X

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

Siti Fatimah Syalsabilah Febryany Arsyad
030002100171

PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI
JAKARTA, JULI 2025

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

Judul:

HUBUNGAN ANTARA STATUS VAKSINASI
COVID-19 DAN TINGKAT KEPARAHAN
COVID-19 DI RUMAH SAKIT X

Nama Mahasiswa: Siti Fatimah S. F. A.
NIM: 030002100171

Telah disetujui untuk diuji di hadapan
Tim Penguji Proposal Skripsi
Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada hari Rabu, 14 Juli 2025

Pembimbing

dr. Magdalena Wartono, MKK.
NIK: 2600/USAKTI

PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI

Judul:

HUBUNGAN ANTARA STATUS VAKSINASI COVID-19 DAN TINGKAT KEPARAHAN COVID-19 PADA PASIEN DI RS X

Nama Mahasiswa: Siti Fatimah S.F.A

NIM: 030002100171

Telah diuji dan disahkan di hadapan Dewan Penguji Proposal Skripsi
Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari ……., Tanggal ….. Juli 2025

Ketua Tim Penguji

Nama : ……

NIK :

Anggota Penguji I

Nama : dr. Magdalena Wartono, MKK. ……

NIK : 2600/USAKTI

Anggota Penguji II

Nama : ……

NIK :

Jakarta, Juli 2025

Dekan FK Universitas Trisakti

Dr. dr. Yenny, Sp. FK

NIK: 2613/USAKTI

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Siti Fatimah Syalsabilah Febryany Arsyad
NIM	: 030002100171
Program Studi	: Sarjana Kedokteran
Alamat Korespondensi	: Rahayu Residence No. 23 Pondok Melati, Jatirahayu
Telepon / mobile	: 081383276871
E-mail	: 030002100171@std.trisakti.ac.id
Judul skripsi	: Hubungan Antara Status Vaksinasi COVID-19 dan Tingkat Keparahan COVID-19 Di Rumah Sakit X

Dengan ini menyatakan bahwa penelitian yang saya lakukan ini adalah benar-benar merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Proposal Skripsi ini belum pernah diajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan proposal skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut sesuai dengan SK Permendiknas No.17 tahun 2010 tentang pencegahan dan penanggulangan plagiat di perguruan tinggi.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dapat dimanfaatkan sebagaimana mestinya.

Jakarta, 14 Juli 2025

Siti Fatimah Syalsabilah F. A.
NIM 030002100171

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL i
HALAMAN PERSETUJUAN ii
HALAMAN PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN iv
DAFTAR ISI v
DAFTAR TABEL vii
DAFTAR GAMBAR viii
DAFTAR LAMPIRAN ix

BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar belakang 1
1.2 Perumusan masalah 3
1.3 Tujuan 3
1.3.1 Tujuan umum 3
1.3.2 Tujuan khusus 3
1.4 Hipotesis 3
1.5 Manfaat 3

BAB II TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI 4
2.1 Tinjauan Pustaka 4
2.1.1 COVID-19 4
2.1.1.1 Definisi COVID-19 4
2.1.1.2 Epidemiologi COVID-19 5
2.1.1.3 Etiologi COVID-19 5
2.1.1.4 Patogenesis COVID-19 6
2.1.1.5 Faktor Resiko COVID-19 7
2.1.1.6 Manifestasi klinis COVID-19 8
2.1.1.7 Faktor yang mempengaruhi tingkat keparahan COVID-19 9
2.1.2 Vaksinasi 12
2.1.2.1 Definisi vaksinasi 12
2.1.2.2 Efikasi dan efektivitas vaksinasi COVID-19 13
2.1.3 Hubungan status vaksinasi dan tingkat keparahan COVID-19 14
2.2 Kerangka teori 17

BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 18
3.1 Variabel Penelitian 18
3.1.1 Variabel Bebas 18
3.1.2 Variabel Tergantung 18

3.2 Definisi operasional 19

BAB IV METODE 20
4.1 Desain 20
4.2 Lokasi dan waktu 20
4.2.1 Lokasi Penelitian 20
4.2.2 Waktu Penelitian 20
4.3 Populasi dan subjek 20
4.3.1 Populasi 20
4.3.1.1 Populasi target 20
4.3.1.2 Populasi terjangkau 20
4.3.1.3 Subjek 21
4.3.1.3.1 Kriteria pemilihan subjek 21
4.3.1.3.2 Perhitungan jumlah subjek 22
4.4 Bahan dan instrumen 23
4.5 Analisis statistik 23
4.5.1 Analisis Univariat 23
4.5.2 Analisis Bivariat 23
4.6 Alur Kerja Penelitian 24
4.7 Etika penelitian 25
4.8 Penjadwalan penelitian 25

DAFTAR PUSTAKA 26
LAMPIRAN 31

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria Gejala Klinis dan Manifestasi Klinis yang berhubungan dengan COVID-19……9
Tabel 2. Tatalaksana COVID-19……....11
Tabel 3. Vaksin COVID-19 Yang Telah Memperoleh EUA dari BPOM…….13
Tabel 4. Ringkasan Pustaka 17
Tabel 5. Definisi Operasional 19
Tabel 6. Jadwal Penelitian.....25

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori.....17
Gambar 2. Kerangka Konsep.....18
Gambar 3. Alur Kerja Penelitian.....25

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Dummy Tabble…….….30

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan suatu penyakit infeksius dengan tingkat penularan yang sangat tinggi, yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2)**.**[(1)] Penyakit ini pertama kali muncul pada akhir tahun 2019 dan menyebar dengan cepat ke berbagai negara. Pada tanggal 11 Maret 2020**,** *World Health Organization* (WHO) secara resmi menetapkan COVID-19 sebagai pandemi global.[(1)] Hingga Januari 2024, jumlah total kasus COVID-19 di Indonesia telah mencapai 6.812.127 kasus. Sedangkan jumlah kematian mencapai 161.879 orang dan 8,245 masih dirawat, serta 6.642,003 orang dinyatakan sembuh.[(2)]

Di Indonesia, pasien yang terkonfirmasi COVID-19 diklasifikasikan berdasarkan derajat keparahan menjadi asimptomatik, gejala ringan, sedang, berat, dan kritis.[(3)] Meskipun proporsi pasien dengan gejala berat hingga kritis tergolong kecil, tingginya jumlah kasus secara keseluruhan menyebabkan angka absolut pasien dengan kondisi berat tetap signifikan.[(4)] Gejala umum yang dapat muncul antara lain demam, batuk, sesak napas (*dyspnea*), diare, kelelahan, sakit kepala, dan nyeri otot.[(5)] Pada kelompok usia lanjut, infeksi COVID-19 dapat disertai gejala atipikal seperti delirium, jatuh (*falls*), penurunan mobilitas, kelemahan umum, serta perubahan regulasi kadar glukosa darah.[(6)] Tingkat keparahan COVID-19 dapat dipengaruhi oleh daya tahan tubuh, usia dan beberapa penyakit komorbid diantaranya adalah diabetes melitus, hipertensi, penyakit paru, penyakit jantung dan penyakit ginjal, jenis kelamin laki laki dan perokok aktif merupakan faktor risiko dari penyakit COVID-19.[(7)] Obesitas juga menjadi faktor risiko keparahan pada kasus COVID-19, semakin tinggi IMT maka risiko keparahan akan semakin tinggi juga. [(8)]

Mengingat tingkat penularan virus yang sangat tinggi, berbagai lembaga kesehatan dan pemerintah bekerja sama dalam menanggulangi pandemi ini, salah satunya melalui pelaksanaan program vaksinasi massal kepada masyarakat.[(9)]

Vaksinasi merupakan suatu cara yang berfungsi untuk meakukan peningkatan kekebalan aktif seseorang terhadap antigen tertentu (dari kuman, virus atau bakteri). Indonesia kini menggunakan lima jenis vaksin, antara lain Sinovac (CoronaVac), SK-Bio AstraZeneca, Sinopharm, Pfizer-BioNetch, dan Moderna. Semua vaksin ini telah direkomendasikan oleh Organisasi Kesehatan Dunia melalui daftar vaksin yang disetujui (EUL). Pengembangan teknologi vaksin untuk SARS-CoV-2 diharapkan mampu memberikan kekebalan kelompok (herd immunity) sehingga mengurangi penyebaran dan keparahan COVID-19.[10] Vaksin COVID-19 terbilang efektif untuk mengendalikan pandemi, namun pemberian vaksinasi belum tentu dapat 100% menjamin seseorang terhindar dari COVID-19, vaksin ini bisa mencegah dari tingkat keparahan COVID-19.[11]

Vaksinasi memiliki peran penting dalam menurunkan keparahan akibat infeksi COVID-19. Studi oleh Antonelli et al. (2022) menyatakan bahwa vaksinasi berkorelasi dengan penurunan risiko perawatan di rumah sakit pada minggu pertama sejak timbulnya gejala, baik setelah dosis pertama maupun kedua, serta menurunkan kemungkinan gejala berkepanjangan (lebih dari 28 hari) pasca pemberian dosis kedua.[12] Penelitian yang dilakukan oleh Barda *et al*. terhadap vaksin *mRNA BNT162b2* menunjukkan bahwa pemberian dosis ketiga secara signifikan efektif dalam mencegah keparahan penyakit akibat COVID-19.[13] Selain itu, studi dari Fauziah *et al.* juga memperkuat temuan tersebut dengan menyatakan bahwa vaksinasi mampu mengurangi tingkat keparahan infeksi.[14] Namun penelitian yang dilakukan oleh Amin *et al*., yang menyimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara status vaksinasi dengan tingkat keparahan gejala yang dialami.[15]

Saat ini COVID-19 sudah berstatus endemi dan tidak darurat, namun, justru karena COVID-19 kini menjadi bagian dari penyakit yang mungkin muncul berkala, sehingga pencegahan masih perlu dilakukan yaitu dengan vaksinasi. Adanya perbedaan pendapat tentang hubungan antara status vaksinasi dengan tingkat keparahan COVID-19 membuat peneliti ingin menilai hubungan antara status vaksinasi dan tingkat keparahan COVID-19 pada pasien di RS X.

1.2 Perumusan masalah

Apakah terdapat hubungan antara status vaksinasi COVID-19 dan tingkat keparahan COVID-19 pada pasien di RS X?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Untuk meningkatkan kesehatan masyarakat COVID-19 dengan menilai hubungan antara status vaksinasi COVID-19 dan tingkat keparahan COVID-19 pada pasien di RS X.

1.3.2 Tujuan khusus

Untuk menilai hubungan antara status vaksinasi COVID-19 dan tingkat keparahan COVID-19 pada pasien di RS X.

1.4 Hipotesis

Status vaksinasi COVID-19 berhubungan dengan tingkat keparahan COVID-19 pada pasien di RS X.

1.5 Manfaat

- Bagi pengembangan ilmu pengetahuan

  Menambah wawasan mengenai keefektifan status vaksinasi dengan menilai tingkat keparahan COVID-19.
- Bagi profesi/institusi

  Membantu tenaga medis untuk menggunakan status vaksinasi sebagai alat diagnostik yang praktis dan efektif untuk meningkatkan kualitas pelayanan.
- Bagi masyarakat

  Mendapat manfaat dari layanan kesehatan yang lebih cepat dan akurat serta meningkatkan kesadaran akan pentingnya mengetahui keefektifan vaksinasi COVID-19 terhadap keparahan COVID-19 sejak dini

BAB II
TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA, KERANGKA TEORI

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 COVID-19

2.1.1.1 Definisi COVID-19

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2).[16] Kasus pertama dilaporkan di Wuhan, Tiongkok, pada akhir Desember 2019.[17] Infeksi ini menyerang sistem pernapasan manusia dan dapat menimbulkan gejala klinis dengan derajat keparahan yang beragam, mulai dari keluhan ringan seperti demam, batuk, dan nyeri tenggorokan, hingga gangguan berat seperti pneumonia dan *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS).[5] Pada tanggal 11 Maret 2020, *World Health Organization* (WHO) menetapkan COVID-19 sebagai pandemi global, seiring dengan meningkatnya jumlah kasus dan penyebaran virus yang cepat ke berbagai negara.[1] Penularan virus ini utamanya terjadi melalui individu yang telah terinfeksi, baik yang menunjukkan gejala (simptomatik) maupun yang tidak bergejala (asimptomatik). Gejala klinis COVID-19 dapat menyerupai infeksi saluran napas atas ringan hingga berkembang menjadi infeksi saluran napas bawah yang berat seperti pneumonia.[18]

Coronavirus merupakan sekelompok virus yang luas dan dapat menginfeksi baik hewan maupun manusia. Pada manusia, beberapa jenis *Coronavirus* diketahui menyebabkan infeksi pada saluran pernapasan dengan tingkat keparahan yang bervariasi. Mulai dari gejala ringan menyerupai flu biasa hingga penyakit yang lebih berat seperti *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS).[19] Penularan COVID-19 umumnya terjadi melalui droplet atau percikan cairan tubuh yang keluar saat individu yang terinfeksi batuk, bersin, atau berbicara dalam jarak dekat dengan orang lain.[20]

2.1.1.2 Epidemiologi COVID-19

Pandemi COVID-19 pertama kali dikenali melalui laporan lima kasus awal yang ditemukan di Kota Wuhan, Tiongkok.[17] Setelah kasus awal tersebut terdeteksi, terjadi peningkatan jumlah infeksi secara signifikan setiap harinya, dengan puncak lonjakan terjadi antara bulan Januari hingga awal Februari 2020.[21] Hingga November 2021, tercatat lebih dari 255 juta kasus positif COVID-19 secara global, dengan angka kematian yang melebihi 5,12 juta jiwa.[21] Pada fase awal pandemi, Italia mencatat jumlah infeksi tertinggi, yakni sebanyak 86.498 kasus, diikuti oleh Amerika Serikat dengan 85.228 kasus, serta Tiongkok dengan 82.230 kasus. Di kawasan Asia Tenggara, Thailand menjadi negara dengan jumlah kasus terkonfirmasi terbanyak dalam periode 13 Januari hingga 15 Juni 2020.[22]

Pada tanggal 2 Maret 2020, Indonesia mengonfirmasi dua kasus pertama infeksi virus Corona yang berasal dari wilayah Jakarta. Seiring waktu, jumlah kasus terus meningkat secara signifikan. Hingga 21 Juni 2023, tercatat lebih dari 6.811.444 kasus positif COVID-19 dengan jumlah kematian mencapai 161.853 jiwa. Penyebaran COVID-19 telah mencakup 24 provinsi di Indonesia, antara lain DKI Jakarta, Banten, Bali, Daerah Istimewa Yogyakarta, Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Jambi, Kalimantan Barat, Kalimantan Timur, Kalimantan Selatan, Kalimantan Tengah, Kepulauan Riau, Sumatera Selatan, Sumatera Utara, Nusa Tenggara Barat, Sulawesi Tenggara, Sulawesi Utara, Sulawesi Selatan, Lampung, Riau, Maluku Utara, Maluku, dan Papua.[23]

2.1.1.3 Etiologi COVID-19

COVID-19 disebabkan oleh infeksi virus SARS-CoV-2, yang termasuk dalam ordo *Nidovirales* dan famili *Coronaviridae*.[24] Virus ini memiliki struktur berkapsul, tidak bersegmen, berbentuk bulat hingga elips, serta mengandung materi genetik berupa RNA untai tunggal positif dengan genom yang sangat panjang dibandingkan virus RNA lainnya. Hingga saat ini, terdapat tujuh jenis coronavirus yang diketahui dapat menginfeksi manusia. Lima di antaranya termasuk dalam genus *Betacoronavirus*, yaitu OC43, HKU1, *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus* (MERS-CoV), *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*

(SARS-CoV), dan SARS-CoV-2. Sementara itu, dua jenis lainnya berasal dari genus *Alphacoronavirus*, yaitu 229E dan NL63.[25]

Penamaan coronavirus berasal dari kata "*Corona*" yang merujuk pada struktur virus yang menyerupai mahkota atau lingkaran cahaya seperti korona matahari.[26] Dalam berbagai laporan ilmiah, virus ini digambarkan memiliki bentuk seperti mahkota akibat kombinasi antara envelope (selubung virus) dan protein spike yang menonjol di permukaan virion. Berdasarkan analisis filogenetik, SARS-CoV-2 termasuk dalam subgenus *Sarbecovirus*, yaitu kelompok yang sama dengan coronavirus penyebab wabah SARS pada tahun 2002.[27]

2.1.1.4 Patogenesis COVID-19

Protein spike pada virus coronavirus akan berikatan dengan reseptor sel nya, yaitu *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2), seperti yang terjadi pada SARS-CoV dan SARS-CoV-2. Setelah proses ini, virus masuk ke dalam sel melalui mekanisme fusi antara membran virus dengan membran plasma sel.[28] Virus kemudian menembus lapisan mukosa, terutama pada mukosa nasal dan laring.[25] Setelah berhasil masuk, partikel virus menuju ke kompartemen perantara antara retikulum endoplasma dan kompleks Golgi, tempat terbentuknya vesikel yang mengandung partikel virus.[29] Vesikel ini, setelah proses replikasi virus di dalamnya, akan bergerak ke membran plasma dan melepaskan virus yang telah terbentuk ke lingkungan ekstraseluler.[30]

Setelah virus berhasil memasuki sel inang, antigen virus akan diproses dan disajikan oleh *antigen presenting cells* (APC) melalui molekul *major histocompatibility complex* (MHC), yang pada manusia dikenal sebagai *human leukocyte antigen* (HLA) kelas I.[31] Proses presentasi ini memicu aktivasi sistem imun adaptif, baik secara humoral maupun seluler, yang dimediasi oleh sel T dan sel B. Dalam respon imun humoral, terbentuk antibodi IgM dan IgG.[32] Respon imun yang dimediasi oleh sel T-helper 1 (Th1) memiliki peran kunci dalam imunitas terhadap infeksi virus, di mana aktivasi sel T sangat bergantung pada fungsi APC. Sel limfosit T sitotoksik ($CD8^+$) berperan dalam menghancurkan sel yang terinfeksi virus melalui sekresi molekul seperti granzim, perforin, dan interferon-gamma (IFN-γ).[31][33]

Pada pasien COVID-19 dengan gejala ringan, ditemukan adanya peningkatan jumlah sel T, khususnya $CD8^+$, yang mulai terdeteksi pada hari ke-7 hingga ke-9 sejak timbulnya gejala. Selain itu, turut ditemukan keberadaan *follicular helper T cells* (Tfh) dan *antibody-secreting cells* (ASCs).[34] Sel T $CD4^+$ membantu mengkoordinasikan respons imun adaptif secara menyeluruh, termasuk dalam aktivasi sel T sitotoksik. Sementara itu, sel B berperan dalam imunitas humoral dengan memproduksi antibodi yang bersifat protektif dan mencegah terjadinya infeksi ulang. [33]

Pasien COVID-19 juga menunjukkan peningkatan berbagai sitokin dan kemokin seperti IL-1, IL-2, IL-4, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, *interferon gamma-induced protein 10* (IP-10), *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF), *hepatocyte growth factor* (HGF), IFN-γ, macrophage inflammatory protein-1α (MIP-1α), serta *tumor necrosis factor-alpha* (TNF-α).[33]

Peningkatan kadar IgM dan IgG terjadi secara bertahap mulai hari ke-7 hingga hari ke-20. Lonjakan sitokin yang berlebihan, dikenal sebagai badai sitokin, berkaitan erat dengan tingkat keparahan penyakit. Kondisi ini dapat menyebabkan kematian sel T melalui mekanisme apoptosis atau nekrosis, dan berkontribusi pada komplikasi berat seperti *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), syok sepsis, kegagalan multiorgan, hingga kematian.[35] Pada pasien dengan gejala klinis berat, umumnya ditemukan jumlah limfosit yang rendah, disertai penurunan jumlah monosit, basofil, dan eosinofil.[36]

2.1.1.5 Faktor Resiko COVID-19

Faktor-faktor yang berperan dalam meningkatkan risiko terinfeksi COVID-19 antara lain adalah riwayat kontak erat, usia lanjut, jenis kelamin, kebiasaan merokok, kondisi imunosupresif, serta keberadaan penyakit penyerta (komorbid).

Dari berbagai faktor tersebut, riwayat kontak erat dengan individu yang telah terinfeksi menjadi salah satu faktor risiko utama dalam penularan COVID-19. Penularan terjadi melalui droplet yang dikeluarkan saat penderita batuk, bersin, atau

berbicara, kemudian masuk ke dalam tubuh melalui mukosa hidung (nasal) atau tenggorokan (laring), dan menginfeksi organ-organ target.[25]

Menurut World Health Organization (WHO), individu berusia di atas 65 tahun tergolong kelompok dengan risiko tinggi terhadap infeksi COVID-19. Hal ini disebabkan oleh menurunnya fungsi sistem imun seiring bertambahnya usia, yang membuat lansia lebih rentan mengalami infeksi dan kesulitan dalam melawan patogen, termasuk virus SARS-CoV-2. [37]

Jenis kelamin juga berperan sebagai salah satu faktor risiko dalam infeksi COVID-19, di mana pria cenderung memiliki risiko lebih tinggi dibandingkan wanita.[38] Hal ini diduga berkaitan dengan ekspresi reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) yang lebih tinggi di jaringan testis, yang menjadi jalur utama masuknya virus ke dalam sel inang.[39]

Selain itu, kebiasaan merokok juga menjadi faktor yang meningkatkan kerentanan terhadap infeksi. Merokok diketahui dapat meningkatkan ekspresi ACE2 di saluran pernapasan, sehingga memperbesar kemungkinan virus untuk berikatan dan masuk ke dalam tubuh melalui reseptor tersebut.[40] Oleh karena itu, perokok aktif memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terinfeksi virus SARS-CoV-2.

Kondisi imunosupresif, misalnya akibat terapi kemoterapi, juga menjadi faktor risiko penting. Pada kondisi ini, sistem imun mengalami penurunan fungsi, yang menyebabkan tubuh menjadi kurang mampu untuk mengenali dan melawan patogen, termasuk virus penyebab COVID-19.

2.1.1.6 Manifestasi klinis COVID-19

Klasifikasi COVID-19 berdasarkan tingkat keparahan kasus dibagi menjadi COVID-19 tanpa gejala, gejala ringan, gejala sedang, gejala barat dan kondisi kritis.[27] Beberapa kriteria klinis utama yang sering ditemukan pada penderita COVID-19 seperti demam, batuk, kelelahan, anoreksia, sesak nafas dan mialgia.[41] Berikut klafisikasi tingkat keparahan pasien COVID-19 di Indonesia.

Tabel.1 Kriteria gejala klinis dan manifestasi klinis yang berhubungan dengan COVID-19 [42]

Kriteria Klinis	Gejala
Tanpa gejala atau simptomatik	Tidak menunjukkan gejala apapun
Sakit ringan	Memiliki gejala tanpa ada bukti pneumonia virus atau hipoksia. Keluhan yang muncul seperti demam, fatigue, anoreksia, batuk, napas pendek dan mialgia. Keluhan tidak spesifik yang muncul seperti sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual dan muntah, anosmia atau ageusia yang sering dilaporkan muncul sebelum onset gejala pernapasan.
Sakit sedang	Pasien dengan tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk SpO2 > 93%.
Sakit berat	Pasien dengan tanda klinis pneumonia (batuk, demam, sesak, napas cepat) ditambah satu dari: frekuensi napas > 30x/menit, distress pernapasan berat, atau SpO2 < 93%.
Sakit kritis	Dengan ARDS, sepsis, dan syok sepsis.

2.1.1.7 Faktor yang mempengaruhi tingkat keparahan COVID-19

Usia lanjut menjadi salah satu faktor utama yang memengaruhi tingkat keparahan pasien COVID-19. Pasien yang mengembangkan penyakit parah adalah pasien dengan usia lebih tua.[43] Usia menjadi salah satu faktor yang menjadi penyebab keparahan COVID-19. Pasien yang meninggal dengan kondisi infeksi yang parah rata-rata berusia 65 tahun dan lebih tua dari pasien hidup yang terinfeksi parah yaitu rata-rata usia 56 tahun atau pasien tidak parah yang rata-rata usia pasien adalah 50 tahun.[44]

Hipertensi selaku komorbid COVID-19 menimbulkan tingkat keparahan penderita COVID-19 lebih besar dari yang tidak mengidap hipertensi. Penderita

hipertensi memiliki jumlah reseptor ACE2 yang lebih besar sehingga keparahan penyakit, kerusakan sel, munculnya reaksi sistemik bahkan kematian dapat terjadi. Proses virus SARS-CoV-2 dapat menginfeksi tubuh manusia adalah reseptor ACE-2 yang banyak ditemui di saluran pernapasan dan jantung.(45)

Komorbid DM pada pasien Covid-19 dapat meningkatkan mortalitas pasien sebesar 1,65 kali dibandingkan tanpa DM.(46) Pada penderita DM terjadi peningkatan ekspresi reseptor ACE-2 dan furin serta gangguan sistem imun akibat fungsi sel T yang menurun dan kadar interleukin-6 (IL-6) meningkat yang berujung pada meningkatnya keparahan pasien.(47)

Pasien obesitas alami penurunan konsentrasi *adiponectin* dan peningkatan leptin yang lebih tinggi. Kelebihan leptin sebabkan kondisi yang lebih proinflamasi sehingga mengarah pada disfungsi imunitas bawaan.(48) Risiko terjadi keparahan penyakit lebih tinggi seiring dengan peningkatan IMT. Hal ini dikarenakan IMT yang meningkat di atas normal memiliki efek mengganggu dinamika pernafasan, mengurangi volume ekspirasi paksa, dan kapasitas vital paksa yang secara langsung mempengaruhi kemampuan pasien untuk mempertahankan oksigenasi yang memadai. (49)

Orang yang memiliki penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) atau penyakit pernapasan lainnya berisiko tinggi terdampak penyakit yang lebih parah akibat COVID-19.(50) Ekspresi reseptor ACE-2 meningkat pada penyakit ini, berkontribusi pada pembentukan gejala parah termasuk kerusakan structural paru-paru, menurunnya imunitas dan produksi mukus yang berlebih.(51) Adanya komorbid PPOK pada pasien COVID-19 dapat mempengaruhi tingkat keparahan COVID-19 sehingga memperlama durasi lama rawat inap pasien. (52)

2.1.1.8 Tatalaksana COVID-19

Penatalaksanaan COVID-19 dapat dilakukan melalui isolasi mandiri di rumah, fasilitas karantina yang ditunjuk oleh pemerintah, atau perawatan di rumah sakit, tergantung pada tingkat keparahan gejala yang dialami pasien.

Tatalaksana pasien terkonfirmasi COVID-19 disesuaikan dengan derajat keparahan gejala. Berdasarkan pedoman Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2020) sebagai berikut

Tabel 2. Tatalaksana COVID-19 berdasarkan pedoman Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2020) [53]

Kriteria Klinis	Tatalaksana
Tanpa gejala atau simptomatik	Tidak perlu perawatan di rumah sakit, namun tetap diwajibkan menjalani isolasi mandiri selama minimal 10 hari, disertai pemantauan gejala secara mandiri, termasuk pengukuran suhu tubuh dua kali sehari
Sakit ringan	Menjalani isolasi paling sedikit 10 hari sejak timbulnya gejala, ditambah minimal 3 hari tanpa gejala demam dan gangguan pernapasan. Terapi yang diberikan bersifat simptomatik, seperti antipiretik untuk meredakan demam.
Sakit sedang	Diperlukan perawatan di rumah sakit, dapat dipulangkan apabila seluruh gejala menghilang dan telah memenuhi kriteria klinis yang ditetapkan
Sakit berat	Diberikan terapi suportif secara dini, terutama terapi oksigen. Disesuaikan hingga mencapai saturasi oksigen (SpO2) ≥ 90% pada pasien dewasa dan anak, serta ≥ 92–95% pada pasien hamil.
Sakit kritis	Diberikan oksigen menggunakan sungkup wajah dengan kantong reservoir 10–15 L/menit. Jika tidak tercapai perbaikan, dapat diberikan terapi oksigen aliran tinggi (high flow nasal cannula) hingga 60 L/menit dengan FiO_2 1,0. Pada kondisi yang memerlukan ventilasi mekanik, disarankan penggunaan volume tidal rendah (4–8 mL/kg) dan tekanan plateau < 30 cmH_2O, terutama untuk pasien dengan sepsis berat atau acute respiratory distress syndrome (ARDS)

2.1.2 Vaksinasi

2.1.2.1 Definisi vaksinasi COVID-19

Vaksinasi merupakan proses pemberian vaksin yang bertujuan untuk menstimulasi sistem imun agar menghasilkan kekebalan aktif terhadap suatu penyakit tertentu. Dengan demikian, apabila individu terpapar agen infeksius di kemudian hari, tubuh dapat mencegah timbulnya penyakit atau hanya menimbulkan gejala ringan. Vaksinasi COVID-19 menjadi salah satu strategi utama pemerintah Indonesia dalam upaya penanggulangan pandemi. Tujuan utamanya adalah membentuk kekebalan kelompok (*herd immunity*), sehingga masyarakat dapat kembali menjalankan aktivitas sehari-hari secara lebih aman dan produktif.[54] Program vaksinasi COVID-19 dilaksanakan setelah vaksin yang digunakan terbukti aman dan efektif berdasarkan hasil uji klinis.[55]

Vaksin COVID-19 tidak berperan sebagai obat untuk mengatasi infeksi yang sedang berlangsung, namun berfungsi sebagai upaya pencegahan. Vaksin bekerja dengan merangsang sistem kekebalan tubuh agar mampu mengenali dan melawan virus penyebab penyakit sebelum infeksi berkembang menjadi berat. Dengan demikian, vaksin dapat menurunkan risiko penularan maupun mencegah timbulnya gejala berat pada individu yang telah terinfeksi.[54] Vaksinasi merupakan salah satu pencapaian penting dalam sejarah kesehatan masyarakat karena mampu mencegah penyebaran penyakit menular yang bersifat mematikan.

2.1.2.2 Efikasi dan efektifitas vaksinasi COVID-19

Vaksin COVID-19 harus memiliki tingkat efikasi lebih dari 50%.[56] Vaksin kemudian dipantau untuk keamanan dan efektivitas yang berkelanjutan. Efikasi, efektifitas dan keamanan vaksin COVID-19 disahkan di EU/EEA antara Januari 2021 hingga Februari 2022.[57] Efektivitas vaksin adalah ukuran seberapa baik vaksin bekerja di dunia nyata.[57] Dapat ditentukan ketika vaksin tersebut telah digunakan secara umum. Penelitian Fauziah et al, menunjukkan bahwa efektivitas vaksin COVID-19 tinggi untuk infeksi dan kematian SARS-CoV-2 yang parah dan sedang untuk mencegah COVID-19 yang ringan.[14]

Vaksin COVID-19 yang telah memperoleh EUA dari Badan POM di jelaskan sebagai berikut.

Tabel 3. Vaksin COVID-19 yang telah memperoleh EUA dari BPOM.[53]

No	Nama vaksin	Produsen	Jumlah dosis	Pemberian	Efikasi	Ijin terbit
1	Coronavac	Sinovac	2x (0,5 ml per dosis)	28 hari	65,3%	11 Jan 2021
2	Covid-19 Vaccine	Biofarma	2x (0,5 ml per dosis)	28 hari	65,3%	16 Feb 2021
3	Astra Zenecca	Astra Zeneca	2x (0,5 ml per dosis)	8-12 minggu	76%	22 Feb 2021
4	Sinopharm	Sinopharm	2x (0,5 ml per dosis)	21 hari	78%	29 Apr 2021
5	Moderna	Moderna	2x (0,5 ml per dosis)	28 hari	94%	2 Juli 2021
6	Cominarty	Pfizer and BioNtech	2x (0,3 ml per dosis)	21 hari	95%	15 Juli 2021
7	Sputnik V	Gamaleya, Rusia	2x (0,5 ml per dosis)	21 hari	91,6%	24 Agust 2021
8	Janssen	Johnson & Johnson, Belanda	1x (0,5 ml per dosis)	-	82%	07 Sept 2021
9	Convidecia	CansinoBIO, China	1x (0,5 ml per dosis)	-	89,3%	07 Sept 2021
10	Zifivax	Anhui Zhifei Longcom Bio, China	3x (0,5 ml per dosis)	Satu bulan tiap interval	90%	7 Okto 2021
11	Covovax	Serum Institue of India	2x (0,5 ml per dosis)	21 hari	88,9%	31 Okto 2021

Penelitian yang dilakukan oleh Roltgen *et al*, di Cell memeriksa respons antibodi yang diinduksi oleh serangkaian vaksin COVID-19 dan membandingkan dengan respons yang diinduksi oleh infeksi sebelumnya.[58] Vaksinasi mRNA memberikan titer antibodi yang lebih tinggi daripada kategori vaksin lainnya.[59]

2.1.3.1 Cara kerja vaksin COVID-19

Antigen virus SARS-CoV-2 pada vaksin diharapkan bersifat immunogen yaitu memiliki kemampuan untuk merangsang sistem kekebalan tubuh untuk produksi antibodi. Antibodi yang dihasilkan sel plasma sebagai respon terhadap vaksin berupa *neutralizing antibodies* (S-spesifik antibodi).(14) Antibodi ini dapat berikatan dengan spike protein spesifiknya dari virus SARS-CoV-2 yang berefek pada clearance dari virus.[60]

Antigen precenting cell (APC) seperti sel dendritik dan makrofag memfagosit protein virus dari sel kemudian menuju ke kelenjar limfonodi. Kemudian antigen virus akan disajikan oleh APC melalui molekul *major histocompability complex* (MHC) kelas 1 dan II ke reseptor sel T dari sel T *cluster of differentiation 8* (CD8) dan *cluster of differentiation 4* (CD4) yang naif, masing-masing untuk memulai aktivasi ddan diferesiansi menjadi sel T efektor atau sel T memori.[61] Sel B naif yang hadirkan antigen virus melalui MHC II diaktifkan oleh sel T CD4 di limfonodi, memulai diferensiasi menjadi sel B memori dan sel plasma penghasil antibodi.[60] Induksi kekebalan dari infeksi tunggal juga menghasilkan sel plasma berumur pendek di sumsum tulang. Antibodi yang diproduksi bersifat multivalent dan dapat bersifat menetralkan, yaitu antibodi anti-S, atau tidak menetralkan virus.[60]

2.1.3 Hubungan status vaksinasi dan tingkat keparahan COVID-19

Pemberian vaksin COVID-19 terbukti efektif dalam membantu pengendalian pandemi, meskipun tidak sepenuhnya menjamin individu akan terhindar dari infeksi.[14] Namun demikian, vaksinasi secara signifikan menurunkan tingkat keparahan penyakit apabila seseorang terinfeksi. Derajat keparahan COVID-19 berkorelasi erat dengan cakupan vaksinasi di suatu populasi. Individu yang telah menerima vaksinasi lengkap memiliki risiko lebih rendah untuk mengalami kondisi klinis berat serta angka kematian dalam 30 hari yang lebih rendah dibandingkan dengan individu yang belum divaksinasi. Efektivitas vaksin dalam menurunkan risiko infeksi berat semakin meningkat pada pemberian dosis ketiga (*booster*). Berdasarkan survei serologi SARS-CoV-2 yang dilakukan oleh

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia di Gedung Kemenkes, ditemukan adanya peningkatan kadar antibodi secara bermakna pada individu yang melengkapi status vaksinasinya, yaitu hingga tiga kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan individu yang tidak mengalami perubahan status vaksinasi.

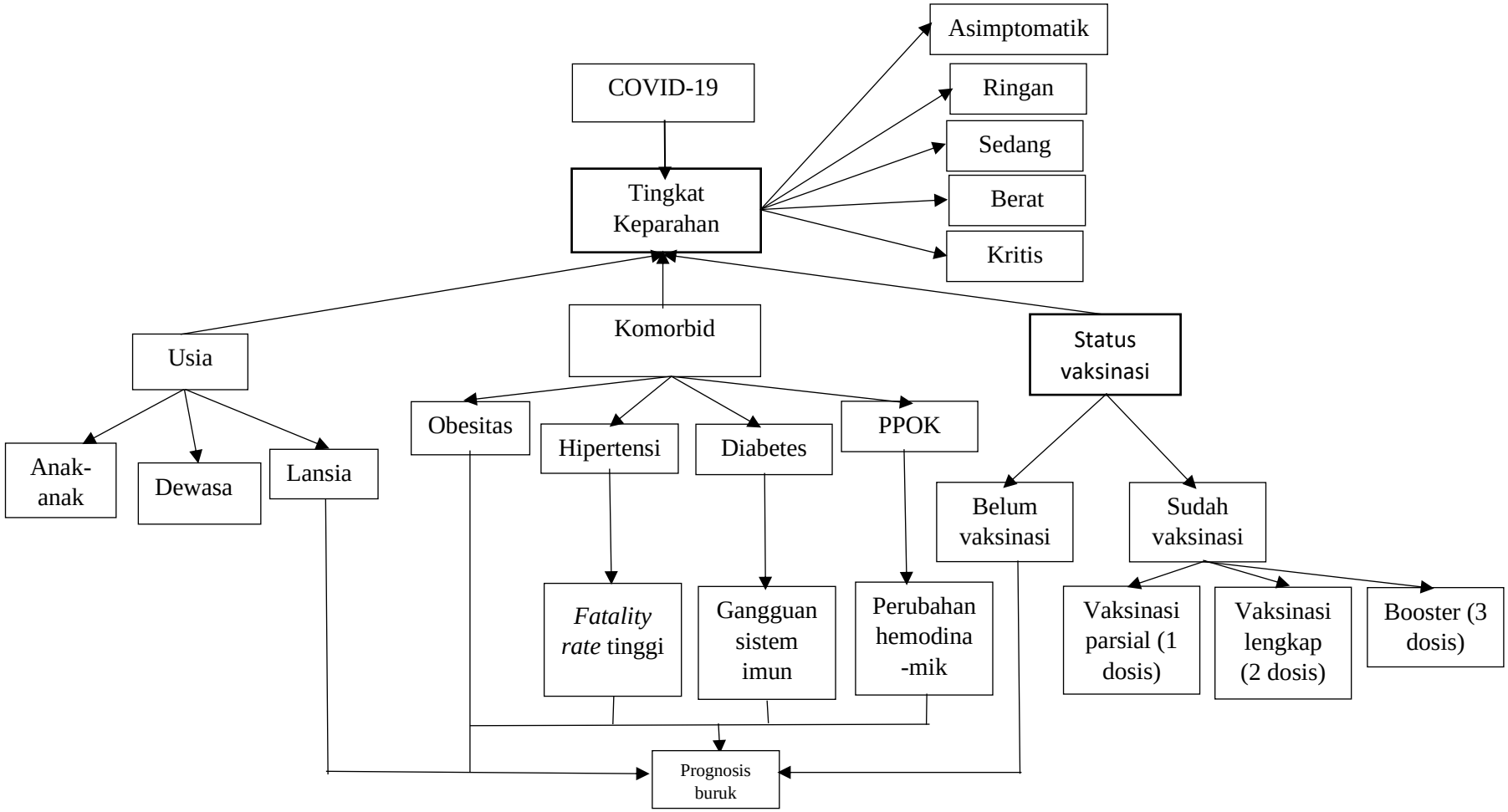
Penelitian yang dilakukan oleh Barda *et al*. menunjukkan bahwa vaksin *mRNA*, khususnya pada pemberian dosis ketiga, secara signifikan efektif dalam menurunkan risiko keparahan penyakit akibat infeksi COVID-19.[13] Temuan ini sejalan dengan hasil studi yang dilakukan oleh Fauziah *et al*., yang mengemukakan bahwa vaksinasi berperan dalam menurunkan tingkat keparahan infeksi, dengan nilai $p < 0{,}000$ dan odds ratio (OR) sebesar 2,849 (95% CI: 1,578–4,054).[14] Namun penelitian yang dilakukan oleh Amin *et al*., yang menyimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara status vaksinasi dengan tingkat keparahan gejala yang dialami, berdasarkan hasil uji *chi-square* yang menunjukkan nilai p sebesar 0,196 ($p > 0{,}05$).[15]

2.2 Ringkasan pustaka

Tabel 4. Ringkasan pustaka

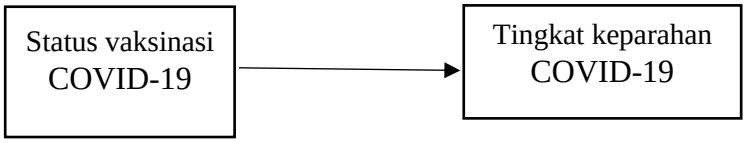
Peneliti	Lokasi & waktu	Desain	Subjek	Variabel yang diteliti	Lama	Hasil
Fauziah, *et al*.[14]	2023 Indonesia	*Cross sectional*	1530 orang	Variabel bebas: Vaksinasi Variabel tergantung: Tingkat keparahan COVID-19	6 bulan	Hasil penelitian didapatkan bahwa responden yang belum vaksin sebesar 2,8 kali mengalami tingkat keparahan berat. p<0,000; OR 2,849 (95% CI: 1,578-4,054).
Jayanti, *et al*. [62]	2022 Indonesia	*Case control*	100 orang	Variabel bebas : Status vaksinasi Variabel tergantung : Kejadian infeksi COVID-19	8 bulan	Adanya hubungan yang signifikan antara kelengkapan status vaksinasi COVID-19 dengan kejadian serta derajat keparahan infeksi COVID-19. p<0,0001.
Amin, *et al.*[15]	2023 Papua	*Cross sectional*	5.467 responden	Variabel bebas : Vaksinasi COVID-19 Variabel tergantung : kerentanan, tingkat keparahan	6 bulan	Hasil penelitian mendapakan nilai p = 0,196, menunjukkan bahwa tidak ada hubungan bermakna antara keparahan yang dirasakan dengan penerimaan vaksin.

2.2 Kerangka teori



Gambar 1. Kerangka teori

BAB III
KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL



Variabel bebas **Variabel tergantung**

Gambar 2. Kerangka konsep

3.1 Variabel Penelitian

3.1.1 Variabel Bebas

Variabel bebas yang digunakan adalah status vaksinasi COVID-19.

3.1.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung yang digunakan adalah tingkat keparahan COVID-19.

3.2 Definisi operasional

Tabel 5. Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara mengukur	Hasil	Skala	Referensi
Tingkat keparahan COVID-19	Derajat keparahan COVID-19 berdasarkan gejala.	Rekam medis	Melakukan pencatatan status klinis pasien usia 18-59 tahun yang dikategorikan berdasarkan tingkat keparahan.	1. Asimptomatis 2. Ringan 3. Sedang 4. Berat 5. Kritis	Nominal	CDC[63]
Status vaksinasi COVID-19	Status yang diklasifikasikan berdasarkan jumlah dosis vaksin COVID-19 yang telah diterima yang menentukan tingkat perlindungan imunitas terhadap infeksi atau keparahan penyakit.	Rekam medis	Melakukan pencatatan dengan melihat rekam medis pasien usia 18-59 tahun dan aplikasi kesehatan.	- Belum vaksinasi - Vaksinasi parsial (1 dosis) - Vaksinasi lengkap (2 dosis) - Booster (3 dosis)	Ordinal	CDC[64]

BAB IV
METODE

4.1 Desain

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain potong lintang atau *cross-sectional*. Penelitian ini dilakukan untuk mencari hubungan antara status vaksinasi COVID-19 dan tingkat keparahan COVID-19 dengan melakukan pengukuran dimana tiap subjek hanya diobservasi satu kali dalam satu waktu.

4.2 Lokasi dan waktu

4.2.1 Lokasi Penelitian

Pengambilan data penelitian dilakukan di RSPAD Gatot Soebroto.

4.2.2 Waktu Penelitian

Pengambilan data penelitian akan dilaksanakan pada bulan Agustus 2025 sampai November 2025.

4.3 Populasi dan subjek

4.3.1 Populasi

4.3.1.1 Populasi target

Populasi target dalam penelitian ini adalah semua pasien terinfeksi COVID-19 yang menjalani rawat inap dan rawat jalan di RSPAD Gatot Soebroto.

4.3.1.2 Populasi terjangkau

Populasi terjangkau dalam penelitian ini adalah pasien dengan terinfeksi COVID-19 di RSPAD Gatot Soebroto antara bulan Maret 2020 sampai Maret 2023.

4.3.1.3 Subjek

4.3.1.3.1 Kriteria pemilihan subjek

Kriteria Inklusi

1. Pasien usia 18-59 tahun yang didiagnosis COVID-19 yang menjalani rawat inap dan rawat jalan di RSPAD Gatot Soebroto.
2. Memiliki data rekam medis yang lengkap berupa gejala klinis dan status vaksinasi COVID-19 sebelum berobat ke RSPAD Gatot Soebroto

Kriteria Ekslusi

1. Pasien COVID-19 yang memiliki penyakit komorbid (hipertensi, diabetes, PPOK).
2. Pasien COVID-19 yang memiliki obesitas.

4.3.1.3.2 Perhitungan jumlah subjek

- **Populasi Infinit**

$$n0 = \frac{Z\alpha^2 \; x \; p \; x \; q}{(d)^2}$$

n0 = $\frac{(1{,}96)^2 \text{ x } 26{,}2\% \text{ x } (1\text{-}26{,}2\%)}{0{,}0025}$

n0 = $\frac{(1{,}96)^2 \text{ x } 0{,}262 \text{ x } (1\text{-}0{,}262)}{0{,}0025}$

n0 = $\frac{(1{,}96)^2 \text{ x } 0{,}262 \text{ x } (0{,}738)}{0{,}0025}$

n0 = 297,118 (297)

Keterangan :

n0 = besar sampel optimal yang dibutuhkan

Z = pada tingkat kemaknaan 95% besarnya 1,96

p = prevalensi penduduk terkonfirmasi positif COVID-19 ditemukan 26,2% di Indonesia

q = prevalensi yang tidak menderita penyakit/peristiwa yang diteliti sebesar 1-p (1 – 26,2% = 0,738)

d = akurasi dari ketepatan pengukuran sebesar p = > 10% adalah 0,05

- **Populasi finit**

$$n = \frac{n_0}{1 + (\frac{n_0}{N})}$$

$$n = \frac{297}{1 + \frac{(297)}{300}}$$

n = 149,24 (149)

Keterangan :

n = besar sampel yang dibutuhkan untuk populasi finit

n0 = besar sampel populasi infinit

N = perkiraan besar sampel populasi finit (300)

- **Rumus penambahan jumlah sampel :**

n1 = 149 + 15% = 171,35

Keterangan :

n1 = besar sampel setelah dikoreksi

n = jumlah sampel berdasarkan estimasi sebelumnya

f = prediksi persentase sampel dropout (15%)

Dengan perkiraan drop out sebesar 15% dari jumlah sampel yang telah didapatkan, maka jumlah minimal sampel adalah 171 orang. Pemilihan sampel

menggunakan teknik *simple random sampling*.

4.4 Bahan dan instrumen

Dalam penelitian ini data yang digunakan adalah data sekunder yang akan diambil melalui instrument yaitu rekam medis pasien yang berisi daftar klinis sebagai konfirmasi tingkat keparahan COVID-19 dan status vaksinasi COVID-19 untuk menilai probabilitas COVID-19.

4.5 Analisis statistik

4.5.1 Analisis Univariat

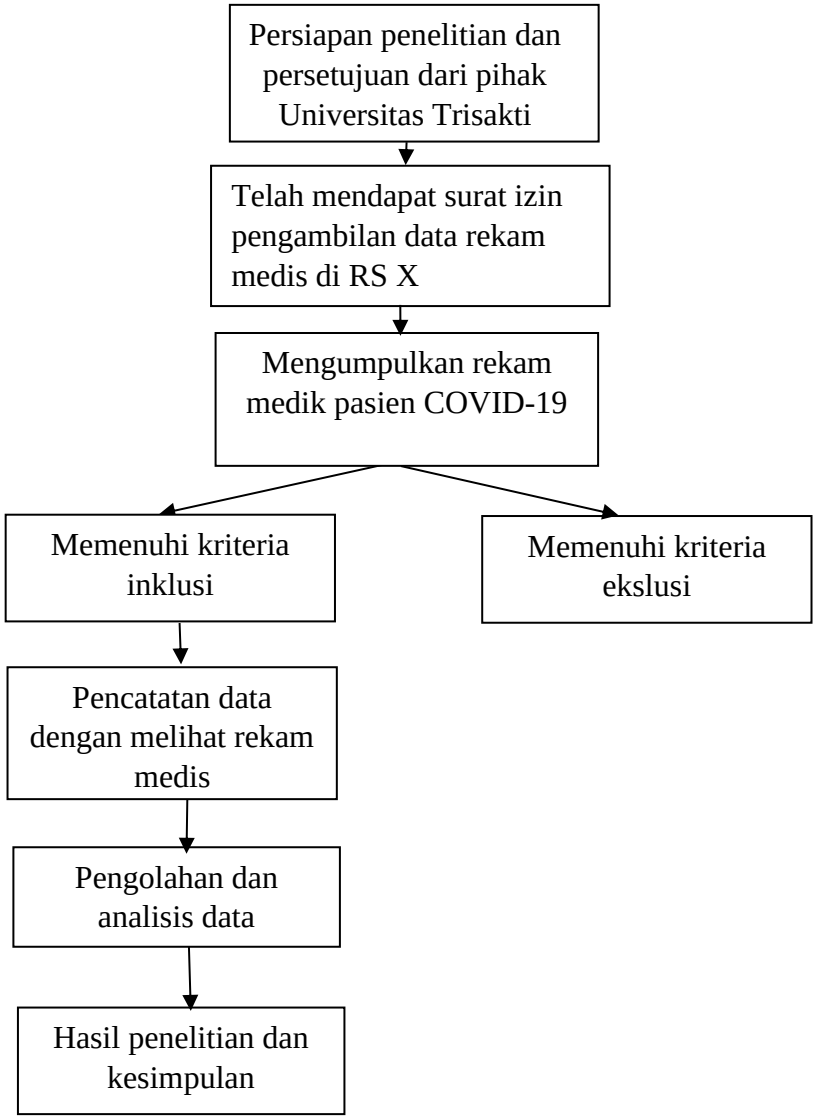
Analisis data yang digunakan untuk mendeskripsikan atau menggambarkan data yang didapatkan dan untuk mendeskripsikan tiap karakteristik variabel yang diteliti. Dalam penelitian ini digunakan untuk mengetahui persentase dari variabel bebas (status vaksinasi COVID-19), variabel tergantung (tingkat keparahan COVID-19).

4.5.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk mengetahui hubungan antar variabel bebas dengan variabel tergantung, dalam penelitian ini digunakan untuk menilai hubungan antara status vaksinasi COVID-19 dan tingkat keparahan COVID-19. Analisis menggunakan uji statistic Chi Square dengan nilai kemaknaan (α) 5% atau 0,05.

1. Jika p value < α maka H0 ditolak, yang menunjukan terdapat hubungan antara status vaksinasi COVID-19 dan tingkat keparahan COVID-19.
2. Jika p value > α maka H maka H0 diterima, yang menunjukan tidak ada hubungan antara status vaksinasi COVID-19 dan tingkat keparahan COVID-19.

4.6 Alur Kerja Penelitian



Gambar 3. Alur kerja

4.7 Etika penelitian

Penelitian ini akan dilakukan setelah lolos kaji etik Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. Kemudian mengajukan surat izin penelitian kepada komisi etik RSPAD Gatot Soebroto.

4.8 Penjadwalan penelitian

Tabel 6. Penjadwalan pelaksanaan penelitian

Kegiatan	Waktu penelitian (bulan) dalam 2025										
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Pemilihan judul											
Penyusunan dan penyelesaian BAB I											
Penyusunan dan penyelesaian BAB II											
Penyusunan dan penyelesaian BAB III											
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV											
Persiapan ujian proposal											
Pengajuan kaji etik											
Pengambilan data											
Analisis data											
Penyusunan dan penyelesaian BAB V											
Penyusunan dan penyelesaian BAB VI											
Penyusunan dan penyelesaian BAB VII											
Persiapan ujian skripsi											

DAFTAR PUSTAKA

1. Lai MMC, Cavanaght D. The Molecular Biology Of Coronaviruses. Vol. 48, Advances In Virus Research. 1997.
2. Kemenkes. Rencana Operasi Penanggulangan Covid-19 Bidang Kesehatan di Indonesia. 2020;1–324.
3. WHO. Living Guidance For Clinical Management Of COVID-19. World Health Organ [Internet]. 2021;(November):63.
4. Tenforde MW, Self WH, Adams K, *et al*. Association Between mRNA Vaccination and COVID-19 Hospitalization and Disease Severity. JAMA [Internet]. 2021 Nov 23;326(20):2043–54.
5. Rosa R, Junior LC, Santana FM, *et al*. Clinical Manifestations Of COVID-19 In The General Population: Systematic Review. Vol. 133, Wiener Klinische Wochenschrift. Springer; 2021. P. 377–82.
6. Clifford CT, Pour TR, Freeman R, *et al*. Association Between COVID-19 Diagnosis And Presenting Chief Complaint From New York City Triage Data. Am J Emerg Med. 2021 Aug 1;46:520–4.
7. Slamet. Potret Pandemi Covid-19 dan Upaya Penanggulangannya :Pandemi Mengubah Pola Kehidupan. 2022. 5–24 p.
8. Aqmarina NW, Risanti ED, Mahmudah LN. Obesitas Sebagai Faktor Risiko Keparahan Pada Covid-19. Proceeding Of The Urecol. 2021;12(November 2020):371–7.
9. Han X, Xu P, Ye Q. Analysis of COVID-19 vaccines: Types, thoughts, and application. Vol. 35, Journal of Clinical Laboratory Analysis. John Wiley and Sons Inc; 2021.
10. Mascellino MT, Di Timoteo F, De Angelis M, *et al*. Overview Of The Main Anti-Sars-Cov-2 Vaccines: Mechanism Of Action, Efficacy And Safety. Vol. 14, Infection And Drug Resistance. Dove Medical Press Ltd; 2021. p. 3459–76.
11. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, *et al*. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27):2603–15.
12. Maier HJ, Bickerton E, Britton P. Coronaviruses Methods and Protocols Methods in Molecular Biology 1282 [Internet].
13. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics Of SARS-Cov-2 And COVID-19. Vol. 19, Nature Reviews Microbiology. Nature Research; 2021. p. 141–54.
14. Adni Fauziah D, Nurlaela Sari D, Efektivitas Vaksinasi terhadap Tingkat Keparahan Covid-19. JEKI;
15. Amin AR, Assa I, Asriati, *et al*. Penerimaan Vaksinasi Covid-19 Pada Mahasiswa Di Unersitas Cendrawasih. J Kesehat Masy FKM UNDIP. 2023;11.
16. Habas K, Nganwuchu C, Shahzad F, *et al*. Resolution Of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Vol. 18, Expert Review Of Anti-Infective Therapy. 2020. p.

1201–11.

17. Wu Z, McGoogan JM. 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. Vol. 323, JAMA - Journal Of The American Medical Association. American Medical Association; 2020. P. 1239–42.

18. Atmojo JT, Akbar PS, Kuntari S, *et al*. Definisi dan Jalur Penularan Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) atau COVID-19. J Pendidik Kesehat. 2020;9(1):57.

19. Hafeez A, Ahmad S, Siddqui SA, *et al*. A Review of COVID-19 (Coronavirus Disease-2019) Diagnosis, Treatments and Prevention. Vol. 4, Eurasian Journal of Medicine and Oncology. Kare Publishing; 2020. p. 116–25.

20. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, *et al*. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.

21. Efriza. COVID-19. BRMJ Baiturrahmah Med J Baiturrahmah Med J. 2021;1(1):61–8.

22. Alamsyah A, Ikhtiyaruddin. Investigasi Wabah Dari Teoritis Hingga Praktis. Forum Pemuda Aswaja. 2021.

23. Taroeno SA, Yuda DA, Ziyaadatulhuda Z, *et al*. Pandemi Belum Selesai: Kiat Ikhtiar Tahun Kedua Pandemi Covid-19. J Pengabdi Masy Med. 2022 Mar 1;38–42.

24. Pluskota-Karwatka D, Hoffmann M, Barciszewski J. Reducing SARS-Cov-2 Pathological Protein Activity With Small Molecules. Vol. 11, Journal Of Pharmaceutical Analysis. Xi'an Jiaotong University; 2021. P. 383–97.

25. Hidayani Wr. Faktor Faktor Risiko Yang Berhubungan Dengan Covid 19 : Literature Review. J Untuk Masy Sehat [Internet]. 2020;4(2):120–34

26. Baharrudim, Rumpa Fa. Jangan Takut Virus Corona. 2021;32.

27. Sugihantono A, Burhan E, Samuedro E, *et al*. Pedoman Pencegahan Dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19). J Inov DAN Pengabdi Masy Indones. 2022 Jul;1(3).

28. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 Pathophysiology: A Review. Vol. 215, Clinical Immunology. Academic Press Inc.; 2020.

29. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, *et al*. COVID-19 Infection: Origin, Transmission, And Characteristics Of Human Coronaviruses. Vol. 24, Journal Of Advanced Research. Elsevier B.V.; 2020. P. 91–8.

30. Susilo A, Rumende CM, Pitoyo CW, *et al*. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. J Penyakit Dalam Indones. 2020 Apr 1;7(1):45.

31. Levani Y, Prastya AD, Mawaddatunnadila S. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Patogenesis, Manifestasi Klinis dan Pilihan Terapi. J Kedokt dan Kesehat. 2021;17(1):44.

32. Li G, Fan Y, Lai Y, *et al*. Coronavirus Infections And Immune Responses. Vol. 92, Journal Of Medical Virology. John Wiley And Sons Inc.; 2020. P. 424–32.

33. Hassan H, Sisson B, Shukla RK, *et al*. Innate Immune Responses to Highly Pathogenic Coronaviruses and Other Significant Respiratory Viral Infections. Vol. 11, Frontiers in Immunology. Frontiers Media S.A.; 2020.

34. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, *et al*. A Familial Cluster Of Pneumonia Associated With The 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-To-Person Transmission: A Study Of A Family Cluster. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):514–23.

35. Parasher A. COVID-19: Current Understanding Of Its Pathophysiology, Clinical Presentation And Treatment. Vol. 97, Postgraduate Medical Journal. BMJ Publishing Group; 2021. P. 312–20.

36. Zumla A, Hui DS, Azhar EI, *et al*. Reducing Mortality From 2019-Ncov: Host-Directed Therapies Should Be An Option. Vol. 395, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2020. P. E35–6.

37. Kim GU, Kim MJ, Ra SH, *et al*. Clinical Characteristics Of Asymptomatic And Symptomatic Patients With Mild COVID-19. Clin Microbiol Infect. 2020 Jul 1;26(7):948.E1-948.E3.

38. Wulan D, Suwandewi A, Khatimah H. Faktor Risiko Penularan Covid-19 di Masyarakat Diah. J Penelit Kesehat Suara Forikes. 2023;14(7):73–6.

39. Cen Y, Chen X, Shen Y, *et al*. Risk Factors For Disease Progression In Patients With Mild To Moderate Coronavirus Disease 2019—A Multi-Centre Observational Study. Clin Microbiol Infect. 2020 Sep 1;26(9):1242–7.

40. Sina I, Sulthan Tanjung M, Sitepu R. Artik Penelit Epidemiol Deskriptif Coronavirus Dis. Kedokteran dan Kesehatan-Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara J 2021;20(2).

41. Arabi YM, Diaz J, Lamontagne F. Coronavirus Disease 2019 [Internet]. Vol. 49, Intensive Care Medicine. 2023. p. 1103–6.

42. Burhan E, Susanto AD, Nasution SA, *et al*. Cedera Miokardium Pada Infeksi COVID-19. Pedoman Tatalaksana COVID-19 Edisi 4. 2022. 79–85 P.

43. Adref F, Syahrul S, Saleh A. Intervensi Untuk Meningkatan Status Nutrisi Pasien Hemodialisa : Systematic Review. J Keperawatan Muhammadiyah. 2019;4(2):40–6.

44. Mueller A, McNamara M, David A. Sinclair. Why Does COVID-19 Disproportionately Affect Older People? Aging (Albany NY). 2020;12(10):9959–81.

45. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, *et al*. Epidemiology, Clinical Course, And Outcomes Of Critically Ill Adults With COVID-19 In New York City: A Prospective Cohort Study. Lancet [Internet]. 2020 Apr 20;395(10239):1763–70.

46. Lestari N, Ichsan B. Diabetes Melitus Sebagai Faktor Risiko Keparahan Dan Kematian Pasien Covid-19: Meta-Analisis. Biomedika. 2021 Feb 1;13(1):83–94.

47. Rahayu LAD, Admiyanti JC, Khalda YI, et al. Hipertensi, Diabetes Mellitus, Dan

Obesitas Sebagai Faktor Komorbiditas Utama Terhadap Mortalitas Pasien Covid-19: Jimki J Ilm Mhs Kedokt Indones. 2021 Jul 12;9(1):90–7.

48. Huang C, Wang Y, Li X, *et al*. Clinical Features Of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus In Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.

49. Fattah N, Midah Z, Wiriansya EP, *et al*. Pengaruh Indeks Massa Tubuh (IMT) Terhadap Kapasitas Vital Paksa (KVP) Pada Pasien PPOK Di RS Ibnu Sina Makassar. UMI Med J. 2022;7(2):85–96.

50. Hairunisa N, Amalia H. Review: Penyakit Virus Corona Baru 2019 (COVID-19). J Biomedika Dan Kesehat. 2020;3(2):90–100.

51. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, et al. COVID-19 And Comorbidities: Deleterious Impact On Infected Patients. Vol. 13, Journal of Infection and Public Health. Elsevier Ltd; 2020. p. 1833–9.

52. Nurjanna S, Ikawati Z, Yasin NM. Perbedaan Gambaran Klinis dan Hasil Laboratorium antara Pasien COVID-19 dengan komorbid PPOK dan non-PPOK. Maj Farm. 2024;20(4):503–12.

53. Kemenkes. Manajemen Klinis Tatalaksana Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) di Fasilitas Pelayanan Kesehatan. 2021.

54. Maharani R, Rinda Savira R, Leonita E. Penyuluhan Kesehatan Tentang Pentingnya Vaksinasi Covid-19 Di Rw 24 Kelurahan Sidomulyo Barat Kecamatan Tuah Madani Kota Pekanbaru. J Pengabdi Kesehat Komunitas. 2022 Dec 24;2(3):188–97.

55. Syafrizal. Pelaksanaan Vaksinasi COVID-19 Di Indonesia Ditinjau Dari Perspektif Hak Asasi Manusia. J Keadilan [Internet]. 2022;2(2).

56. Indonesia KKR. Petunjuk teknis pelaksanaan vaksinasi dalam rangka penanggulangan pandemi corona virus disease 2019 (COVID-19). In.

57. Soheili M, Khateri S, Moradpour F, *et al*. The Efficacy And Effectiveness Of COVID-19 Vaccines Around The World: A Mini-Review And Meta-Analysis. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2023 Dec 1;22(1).

58. Röltgen K, Nielsen SCA, Silva O, *et al*. Immune Imprinting, Breadth Of Variant Recognition, And Germinal Center Response In Human SARS-Cov-2 Infection And Vaccination. Cell. 2022 Mar 17;185(6):1025-1040.e14.

59. Rotty I, Kristanto EG, Sekeon S, *et al*. Formation Of SARS-Cov-2 Specific Antibody After Vaccination. E-Clinic. 2022 Jan 18;10(1):16.

60. Speiser DE, Bachmann MF. Covid-19: Mechanisms Of Vaccination And Immunity. Vol. 8, Vaccines. MDPI AG; 2020. p. 1–22.

61. Ophinni Y, Hasibuan AS, Widhani A, *et al*. COVID-19 Vaccines: Current Status and Implication for Use in Indonesia. Acta Med Indones. 2020;52(4):388–412.

62. Jayanti RA, Herwanto V. Hubungan Antara Status Vaksinasi Dengan Kejadian Infeksi Covid-19 Provinsi Kepulauan Bangka Belitung Periode 2021-2022. J Muara Med Dan Psikol Klin. 2022 Nov 30;2(2):114–9.

63. Guerrero D, Baker T, Corn M, *et al*. Association Of Vaccination Status And Severity Of SARS-Cov-2 Infections In Hospitalized Patients. Vaccine X. 2024 Jun 1;18.

64. Li M, Liu Q, Wu D, *et al*. Association of COVID-19 Vaccination and Clinical Severity of Patients Infected with Delta or Omicron Variants — China, May 21, 2021–February 28, 2022. China CDC Wkly. 2022;4(14):293–7.

LAMPIRAN

Dummy table

Tabel 1. Distribusi karakteristik subjek studi (n= …)

Variabel	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Umur (tahun)		
18-44		
45-59		
Jenis kelamin		
Laki-laki		
Perempuan		
Status vaksinasi		
Belum vaksin		
Vaksin parsial		
Vaksin lengkap		
Booster		
Tingkat keparahan		
Asimptomatis		
Ringan		
Sedang		
Berat		
Kritis		

Tabel 2. Hubungan karakteristik sosiodemografik, aktifitas fisik, dan fungsi kognitif pada lansia (n = ..)

Variabel	Tingkat keparahan					Nilai p
	Asimptomatik n(%)	Ringan, n(%)	Sedang, n(%)	Berat, n(%)	Kritis, n(%)	
Umur (tahun)						
18-44						
45-59						
Jenis kelamin						
Laki-laki						
Perempuan						
Status vaksinasi						
Belum vaksin						
Vaksin parsial						
Vaksin lengkap						
Booster						