

**KOMORBID PENYAKIT NEUROLOGIS SEBAGAI
PREDIKTOR PROGNOSIS PADA PASIEN COVID-19
DI RS BETHESDA YOGYAKARTA**

KARYA TULIS ILMIAH

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran di
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh

WAHYUNING ANGGER MULYOWATI

41180268

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA
YOGYAKARTA**

2022

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
SKRIPSI/TESIS/DISERTASI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Kristen Duta Wacana, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Wahyuning Angger Mulyowati
NIM : 41180268
Program studi : Pendidikan Dokter
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Skripsi/Tesis/Disertasi (tulis salah satu)

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*None-exclusive Royalty Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**“ KOMORBID PENYAKIT NEUROLOGIS SEBAGAI PREDIKTOR
PROGNOSIS PADA PASIEN COVID-19 DI RS BETHESDA
YOGYAKARTA”**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti/Noneksklusif ini Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama kami sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Yogyakarta
Pada Tanggal : 9 Agustus 2022

Yang menyatakan


(Wahyuning Angger Mulyowati)
NIM.41180268

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan Judul :

KOMORBID PENYAKIT NEUROLOGIS SEBAGAI PREDIKTOR PROGNOSIS PADA PASIEN COVID-19 DI RS BETHESDA YOGYAKARTA

Telah diajukan dan dipertahankan oleh :

WAHYUNING ANGGER MULYOWATI

41180268

dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter

Fakultas Kedokteran

Universitas Kristen Duta Wacana

serta telah dikoreksi dan disetujui

untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran pada 14 Juni 2022

Nama Dosen

Tanda Tangan

1. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, Sp.S , M.Kes :

(Dosen Pembimbing I)

2. dr. Sugianto, Sp.S , M.Kes , Ph.D :

(Dosen Pembimbing II)

3. dr. Kriswanto Widyo, Sp.S :

(Dosen Penguji)

Yogyakarta, 14 Juni 2022

Disahkan Oleh:

Dekan



dr. The Maria Merwati-Widagdo, Ph. D

Wakil Bidang I Akademik

dr. Christiane Marlene Sooi, M. Biomed

**KOMISI ETIK PENELITIAN KEDOKTERAN DAN KESEHATAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UKDW**

**SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN / ANTI
PLAGIARISME**

Nama / NIM : **Wahyuning Angger Mulyowati / 41180268**
Instansi : Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana
Alamat : Jalan Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta, 55224
E-mail : wahyuning.mulyowati@students.ukdw.ac.id
Judul artikel : **KOMORBID PENYAKIT NEUROLOGIS SEBAGAI
PREDIKTOR PROGNOSIS PADA PASIEN COVID-19 DI
RS BETHESDA YOGYAKARTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa tulisan ilmiah saya adalah asli dan hasil karya saya sendiri. Saya telah membaca dan memahami peraturan penulisan ilmiah dan etika karya tulis ilmiah yang sudah dikeluarkan oleh FK UKDW. Saya sudah menaati semua peraturan penulisan karya tulis ilmiah yang berlaku. Apabila di kemudian hari, karya tulis ilmiah saya terbukti masuk dalam kategori plagiarisme, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai peraturan yang berlaku.

Yogyakarta, 14 Juni 2022

Yang menyatakan,



(Wahyuning Angger Mulyowati / 41180268)

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, yang bertanda tangan dibawah ini, saya :

Nama : **Wahyuning Angger Mulyowati**

NIM : **41180268**

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul :

KOMORBID PENYAKIT NEUROLOGIS SEBAGAI PREDIKTOR

PROGNOSIS PADA PASIEN COVID-19 DI RS BETHESDA

YOGYAKARTA

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pengkalan data (database), merawat dan mempublikasi Karya Tulis Ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulisan dan sebagai Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya,

Yogyakarta, 14 Juni 2022

Yang menyatakan,



Wahyuning Angger Mulyowati

KATA PENGANTAR


Puji syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa oleh karena kasih karunia, berkat dan penyertaan yang telah diberikan-Nya kepada penulis sehingga karya tulis ilmiah yang berjudul “Komorbid Penyakit Neurologis Sebagai Prediktor Prognosis Pada Pasien COVID-19 Di RS Bethesda Yogyakarta” dapat terselesaikan. Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada banyak pihak yang telah terlibat membantu, memberikan dukungan dan doa, serta mengarahkan karya tulis ilmiah ini hingga dapat selesai dengan baik kepada:

1. Tuhan Yesus Kristus atas berkat, kesehatan, kekuatan, pertolongan, bimbingan dan perlindungan-Nya kepada peneliti sehingga mampu menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
2. dr. The Maria Meiwati Widagdo, Ph.D selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana yang telah memberikan izin dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
3. Dr. dr. Rizaldy Taslim Pinzon, Sp.S., M.Kes selaku dosen pembimbing I dan dosen pembimbing akademik yang telah bersedia memberikan waktu, tenaga, banyak masukan, wawasan dan dukungan kepada peneliti dalam proses penyusunan karya tulis ini sehingga dapat tersusun dengan baik.
4. dr. Sugianto, Sp.S, M.Kes, Ph.D selaku dosen pembimbing II yang telah bersedia memberikan waktu, tenaga dan masukan kepada peneliti sehingga karya tulis ilmiah ini dapat tersusun dengan baik.

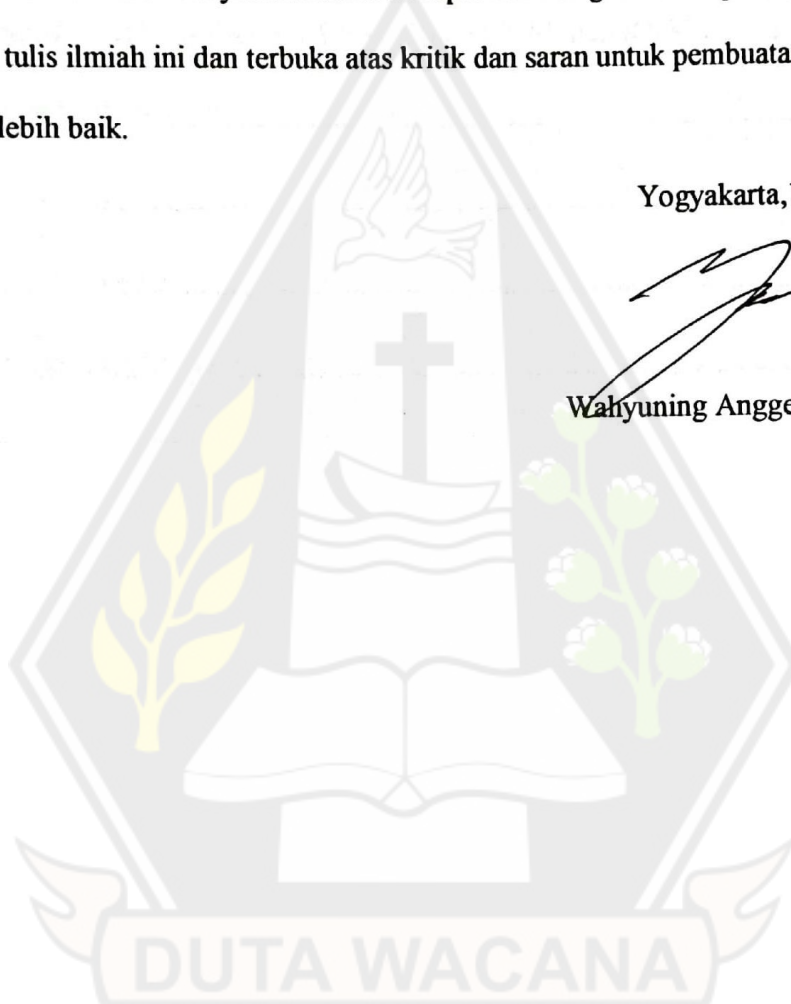
5. dr. Kriswanto Widyono, Sp. S selaku dosen pengajar yang telah bersedia memberikan waktu dan tenaga dalam memberikan saran serta masukan dalam proses penyusunan karya tulis ilmiah ini.
6. Drs. Suharno, M.Si, Sri Wahyuni dan Wahyu Priyo Hutomo selaku orang tua dan kakak peneliti yang selalu memberikan dukungan baik moral, material, doa, semangat, serta bimbingan yang tak henti-henti untuk peneliti sehingga mampu menyelesaikan karya tulis ini.
7. Nathania Fs, Maria Saneta Yudono, Primmitta Ernanda, Stephanie Audreen, Christiana Shelly, Lorenzia Hana, Geasella Haylung, Yoshe Ivana P, Christine Pasandaran, Fergiela Rahel S, Nafieri Gabrieli, Bestiana Sara dan Yemima Maria sebagai sahabat terkasih peneliti yang telah memberikan dukungan, semangat, bantuan dan saran selama menyusun karya tulis ilmiah ini.
8. RS Bethesda Yogyakarta, dr. Theresia Avilla Riri Kusumosih, Sp. OG, Pak Yuson, dan para suster poli saraf RS Bethesda Yogyakarta yang telah memberikan izin dan membantu jalannya penelitian yang dilakukan hingga selesai dengan baik.
9. Puci, Coci dan Cici yang selalu menemani, memberikan semangat dan hiburan selama proses penulisan karya tulis ini.
10. Segenap sejawat angkatan 2018 FK UKDW yang telah berproses bersama dan memberikan dukungan.
11. Seluruh pihak yang telah ambil bagian, mendoakan, memberi support dan membantu jalannya penelitian yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis mengucapkan terima kasih banyak untuk seluruh pihak yang terlibat dalam proses pembuatan karya tulis ilmiah ini. Harapannya, penelitian ini dapat bermanfaat bagi seluruh pihak serta kemajuan pengetahuan dalam bidang kesehatan. Peneliti menyadari masih terdapat kekurangan dalam proses pembuatan karya tulis ilmiah ini dan terbuka atas kritik dan saran untuk pembuatan karya tulis yang lebih baik.

Yogyakarta, 14 Juni 2022



Wahyuning Angger Mulyowati



DAFTAR ISI

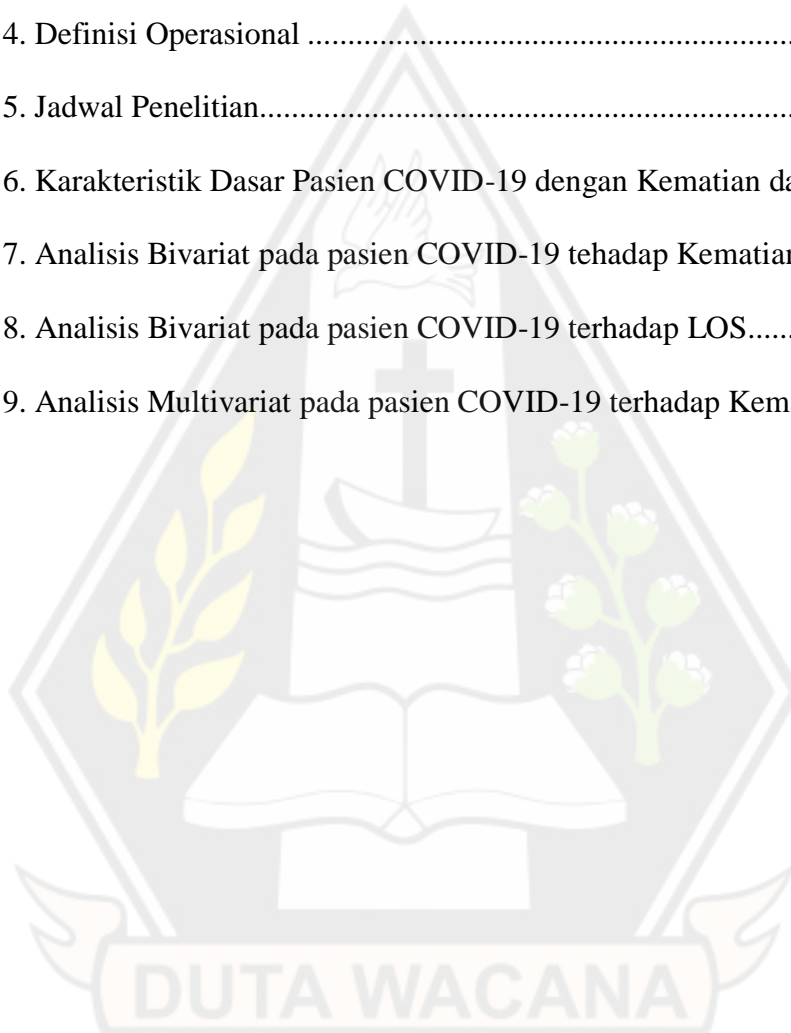
HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 LATAR BELAKANG.....	1
1.2 PERUMUSAN MASALAH.....	5
1.3 TUJUAN PENELITIAN	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khususnya.....	5
1.4 MANFAAT PENELITIAN	5
1.5 KEASLIAN PENELITIAN.....	7

BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	12
2. 1. TINJAUAN PUSTAKA.....	12
2.1.1 COVID-19.....	12
2.1.2 Komorbid Penyakit Neurologis.....	25
2.1.3 Komorbid Penyakit Neurologis dan COVID-19.....	26
2.1.4 <i>Charlson Comorbidity Index</i>	30
2. 2. LANDASAN TEORI.....	31
2. 3. KERANGKA TEORI.....	35
2. 4. KERANGKA KONSEP.....	36
2. 5. HIPOTESIS.....	36
BAB III METODE PENELITIAN.....	37
3.1. DESAIN PENELITIAN.....	37
3.2. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	37
3.3. POPULASI DAN SAMPLING.....	37
3.3.1 Pengambilan Sampel.....	37
3.3.2 Kriteria Inklusi.....	38
3.3.3 Kriteria Eksklusi.....	38
3.3.4 Teknik Sampling.....	38
3.4. VARIABEL PENELITIAN DAN DEFINISI OPERASIONAL.....	39
3.4.1 Variabel Penelitian.....	39
3.4.2 Definisi Operasional.....	39

3.5.	JUMLAH SAMPEL	43
3.6.	BAHAN DAN ALAT.....	44
3.7.	PELAKSANAAN PENELITIAN	45
3.8.	ANALISIS DATA.....	47
3.9.	ETIKA PENELITIAN.....	47
3.10.	JADWAL PENELITIAN	48
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....		49
4.1	HASIL PENELITIAN.....	49
4.1.1	Karakteristik Dasar.....	49
4.1.2	Analisis Bivariat.....	53
4.1.3	Analisis Multivariat.....	60
4.2	PEMBAHASAN.....	61
4.3	KETERBATASAN PENELITIAN	76
BAB V PENUTUP		77
5.1	KESIMPULAN	77
5.2	SARAN	77
5.2.1	Bagi Klinisi	77
5.2.2	Penelitian Selanjutnya.....	77
DAFTAR PUSTAKA		79

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	7
Tabel 2. Macam-macam <i>Chronic Neurological Disorder</i>	25
Tabel 3. Skor <i>Charlson Comorbidity Index</i> dengan 19 komorbid.....	31
Tabel 4. Definisi Operasional	39
Tabel 5. Jadwal Penelitian.....	48
Tabel 6. Karakteristik Dasar Pasien COVID-19 dengan Kematian dan LOS.....	51
Tabel 7. Analisis Bivariat pada pasien COVID-19 terhadap Kematian.....	53
Tabel 8. Analisis Bivariat pada pasien COVID-19 terhadap LOS.....	57
Tabel 9. Analisis Multivariat pada pasien COVID-19 terhadap Kematian	60



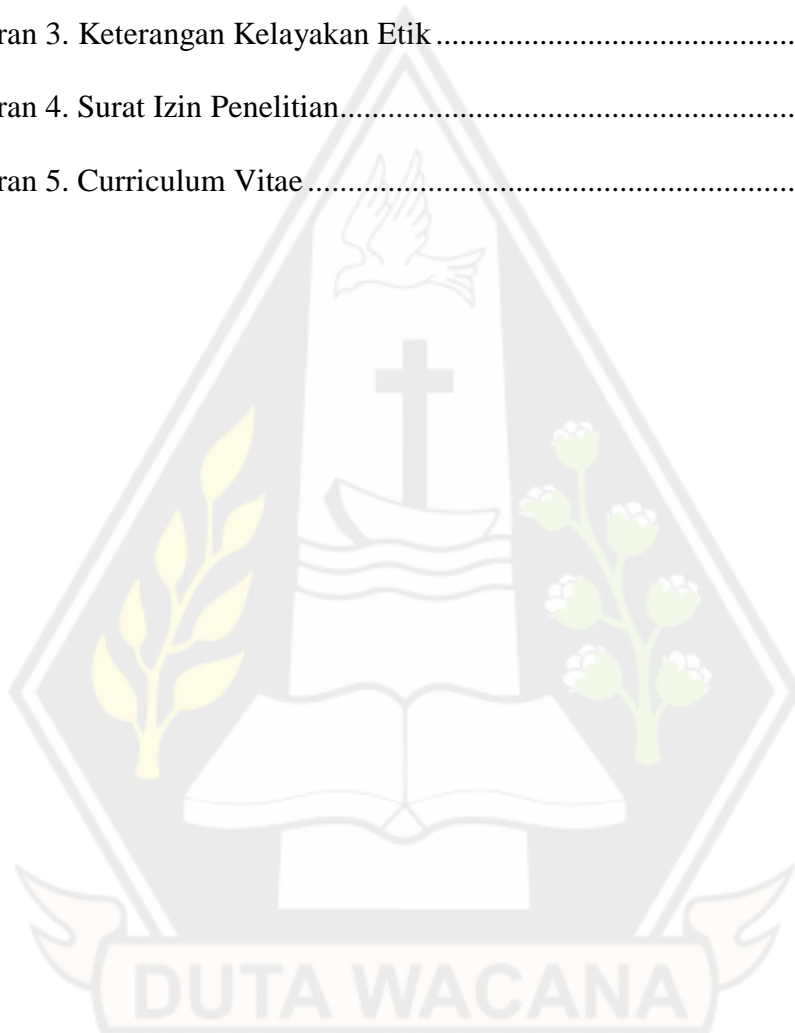
DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Kerangka Teori.....	35
Gambar 2. Kerangka Konsep	36
Gambar 3. Alur Penelitian Komorbid Penyakit Neurologis terhadap Kematian pasien COVID-19.....	46
Gambar 4. Alur Penelitian Komorbid Penyakit Neurologis terhadap LOS pasien COVID-19.....	46



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Instrumen Penelitian	90
Lampiran 2. Hitung Sampel Penelitian	92
Lampiran 3. Keterangan Kelayakan Etik	93
Lampiran 4. Surat Izin Penelitian.....	94
Lampiran 5. Curriculum Vitae	96



KOMORBID PENYAKIT NEUROLOGIS SEBAGAI PREDIKTOR PROGNOSIS PADA PASIEN COVID-19 DI RS BETHESDA YOGYAKARTA

Wahyuning Angger Mulyowati, Rizaldy Taslim Pinzon, Sugianto
Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, Yogyakarta

Korespondensi : Rizaldy Taslim Pinzon, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen
Duta Wacana, Jl. Dr. Wahidin Sudirohusodo 5-25 Yogyakarta 552244, Indonesia,
Email: drpinzon17@gmail.com

ABSTRAK

Latar Belakang : *Coronavirus disease 2019* disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 dan ditetapkan *global pandemic* COVID-19 akibat menginfeksi 114 negara. Prevalensi kematian pada pasien terkonfirmasi COVID-19 di Indonesia (3.37%) lebih tinggi dibanding dunia (2.044%). Hipertensi, DM, obesitas, gangguan respirasi dan penyakit jantung merupakan komorbid yang dapat meningkatkan risiko kematian pada infeksi COVID-19. Penelitian tentang macam dan dampak komorbid penyakit neurologis pada infeksi COVID-19 belum banyak diteliti termasuk di Indonesia. *Length of stay* (LOS) merupakan prognosis memperkirakan tingkat keparahan penyakit.

Tujuan : Mengukur peran komorbid penyakit neurologis dapat dikaitkan dengan prognosis buruk, berupa meningkatnya kematian dan *length of stay* (LOS) pasien terkonfirmasi COVID-19.

Metode : Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan metode *nested case control*. Data sekunder berupa rekam medis elektronik pasien terkonfirmasi COVID-19 di RS Bethesda Yogyakarta tahun 2020 hingga 2021. Jumlah subjek sebanyak 140 orang terdiri, 70 pasien yang meninggal (kasus) dan 70 pasien yang hidup (kontrol). Penelitian pada prognosis LOS dengan pasien yang hidup yaitu 70 subjek dibagi berdasar kelompok LOS > 8 hari (kasus) dan LOS ≤ 8 hari (kontrol). Analisis data yang digunakan adalah uji *pearson chi square*, *fisherman exact test* dan uji *regresi logistik biner*.

Hasil : Komorbid penyakit neurologis tidak memiliki hubungan signifikan dengan kematian (OR 1.400; 95% CI 0.680-2.882; Nilai p = 0.360) dan LOS (OR 1.889; 95% CI 0.637-5.597; Nilai p = 0.248) pada pasien terkonfirmasi COVID-19 . Persentase kematian pada pasien dengan komorbid penyakit neurologis adalah 55.8%.

Kesimpulan : Komorbid penyakit neurologis tidak meningkatkan signifikan risiko kematian dan *length of stay* (LOS) pada pasien COVID-19.

Kata Kunci : COVID-19, Komorbid Penyakit Neurologis, Gangguan Serebrovaskular, Kematian, *Length of Stay* (LOS)

NEUROLOGICAL COMORBIDITIES AS A PREDICTOR PROGNOSIS OF COVID-19 PATIENTS AT BETHESDA HOSPITAL YOGYAKARTA

Wahyuning Angger Mulyowati, Rizaldy Taslim Pinzon, Sugianto
Faculty of Medicine Duta Wacana Christian University, Yogyakarta

Correspondence: Rizaldy Taslim Pinzon, Faculty of Medicine Duta Wacana
Christian University, Dr. Wahidin Sudirohusodo street number 5-25 Yogyakarta
552244, Indonesia

Email: drpinzon17@gmail.com

ABSTRACT

Background : Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by SARS-CoV-2 virus and has become a global pandemic that infected 144 countries. Mortality rate of COVID-19 patients in Indonesia (3.37%) is higher than in the world (2.044%). Hypertension, Diabetes Melitus, Obesity, Respiratory and Cardiovascular disease are comorbidities that increase the risk of deaths. There is limited study about how neurological comorbidities impact on COVID-19, especially in Indonesia. Length of stay (LOS) can be used as a prognostic to estimate the severity of the disease..

Objective : Measuring how neurological comorbidities can be associated with the poor prognosis, including mortality rate and length of stay (LOS) in confirmed COVID-19 patients.

Methods : This study uses a nested case control method and secondary data from electronic medical records at Bethesda Hospital Yogyakarta in 2020 until 2021. Total subjects in this study are 140 patients which are divided into 2 groups by their clinical outcomes; 70 death patients (case) and 70 discharged patients (control). After that, all discharged patients are divided by their LOS into 2 groups; LOS > 8 days (case) and LOS ≤ 8 hari (control). The data is analyzed by pearson chi-square, fishermen exact test, and the regression logistic biner test.

Results : Neurological comorbidities don't have a significant statistical relationship with mortality (OR 1.400; 95% CI 0.680-2.882; p value=0.360) and LOS (OR 1.889; 95% CI 0.637-5.597; p value= 0.248 of confirmed COVID-19 patients. Mortality rate of COVID-19 patients who have neurological comorbidities is 55.8%

Conclusion: Neurological comorbidities don't increase the risk of COVID-19 patients' death and length of stay (LOS) significantly.

Keywords: COVID-19, Neurological comorbidities, cerebrovascular disease, death, length of stay (LOS)

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan salah satu dari penyakit *Severe Acute Respiration Syndrome* (SARS). Etiologi dari COVID-19 semula dinamai virus 2019-nCoV tetapi pada tahun 2020 diubah menjadi SARS-CoV-2 oleh WHO. SARS-CoV-2 pada mulanya melalui transmisi *zoonosis* terkait dengan pasar makanan laut atau *live market* di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, China pada 12 Desember 2019 (Guo *et al.*, 2020)(PDPI *et al.*, 2020). Penularan COVID-19 berkembang dari manusia ke manusia yang menyebar luas menjadi wabah dan berdampak ke berbagai negara dunia (Yuki *et al.*, 2020). Pada 11 Maret 2020 oleh *World Health Organization* ditetapkan *global pandemic* COVID-19 dimana 114 negara terinfeksi oleh virus ini (WHO, 2020). Dampak dari Pandemi COVID-19 sangat luas dan mempengaruhi seluruh segi kehidupan tiap individu dan negara. Pandemi COVID-19 menjadi hantaman keras dan tantangan yang belum pernah terjadi sebelumnya meliputi sektor kesehatan, sistem pangan, dunia kerja, gangguan sosial-ekonomi, pendidikan dan keamanan. Hilangnya nyawa atau kematian yang drastis di seluruh penjuru dunia akibat terinfeksi COVID-19 (WHO,2020)

Virus COVID-19 masuk ke dalam tubuh dan menginfeksi host dimulai dengan invasi ke sel paru-paru, miosit dan sel endotel dari pembuluh darah saluran pernapasan. Selanjutnya, virus memicu sitokin dan agen proinflamasi seperti *IL-*

6, *IL-10*, *TNF-alpha*, dan *granulocyte colony stimulating factor* serta adanya peningkatan limfosit T, dan apoptosis sel. Perubahan agen-agen inflamasi tersebut yang mengakibatkan adanya degenerasi, edema dan nekrosis pada sel paru-paru sebagai organ utama yang terinfeksi. Infeksi COVID-19 juga dapat menyerang organ lainnya seperti kardiopulmonal, gastrointestinal, dan respon imun tubuh. (Chiappelli *et al.*, 2020). Infeksi COVID-19 yang menyerang berbagai organ menyebabkan timbulnya gejala dan komplikasi. Komplikasi COVID-19 pada saluran pernafasan antara lain, edema laring, laryngitis, *necrotizing pneumonia*, *ventilation-associated pneumonia*, emboli pulmonal yang massive dan kegagalan organ respirasi akut. Komplikasi kardiovaskular yang ditimbulkan adalah pericarditis, disfungsi ventrikel kiri, trauma miokard akut, aritmia yang semakin parah dan gagal jantung. COVID-19 menimbulkan komplikasi yang berat dan mempengaruhi multiorgan seperti, sepsis, syok septik, kegagalan multiorgan, dan kematian (Azer, 2020).

Berdasarkan *Weekly Operational Update in COVID-19 World Health Organization*, data tanggal 4 Oktober 2021 diperoleh pasien terkonfirmasi COVID-19 di dunia sebanyak 234.551.981. Kematian pada pasien COVID-19 sebanyak 4.796.171 kasus di dunia. Prevalensi kematian akibat COVID-19 sebanyak 2,044 % di dunia (WHO, 2021)

Sejak kasus pertama COVID-19 di Wuhan, China ditemukan. Pemerintah Indonesia berupaya mencegah masuknya COVID-19 ke Indonesia. Setelah tiga bulan dari kasus pertama di China, kasus pertama COVID-19 di Indonesia diumumkan pada 2 Maret 2020. Sejak saat itu, infeksi virus terus menyebar luas

menginfeksi masyarakat Indonesia dari berbagai macam kalangan (PDPI *et al.*, 2020). Data per 5 Oktober 2021 dipublikasi, pasien terkonfirmasi COVID-19 sebanyak 4.221.610 di Indonesia. Pada kasus sembuh pasien COVID-19 di Indonesia sebanyak 4.049.449 menunjukkan prevalensi kesembuhan sebesar 95,9%. Sedangkan kasus kematian pasien terkonfirmasi COVID-19 sebanyak 142.338 dan menunjukkan prevalensi kematian akibat COVID-19 sebesar 3,37% (Satuan Tugas Penanganan COVID-19, 2021).

Berdasarkan *update* data per 5 Oktober 2021, Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta masih terdapat kasus aktif COVID-19 sebanyak 1.182 dan kasus terkonfirmasi COVID-19 sudah sebanyak 155.097. Kasus sembuh di provinsi DIY sebanyak 148.708 dan jumlah kematian di provinsi DIY sebanyak 5.207. Tingkat kematian akibat COVID-19 di DIY sebanyak 3,36%. Provinsi DIY menduduki peringkat keenam dari peringkat nasional jumlah kasus kematian tertinggi pada pasien COVID-19 setelah Jawa Tengah, Jawa Timur, Jawa Barat, DKI Jakarta, dan Kalimantan Timur (Satuan Tugas Penanganan COVID-19, 2021) (*Yogyakarta Tanggap COVID-19, 2021*)

Kematian akibat COVID-19 yang paling umum terjadi disebabkan oleh syok septik dan kegagalan multi organ yang merupakan komplikasi dari infeksi paru supuratif akibat Virus COVID-19. Infeksi COVID-19 menyebabkan kerusakan pada alveolar yang menyeluruh (*diffuse*) menyebabkan kegagalan fungsi paru dan berakibat pada gagal nafas dan kematian. (Elezkurtaj *et al.*, 2021). Kematian COVID-19 lebih tinggi dipengaruhi oleh kondisi kesehatan sebelumnya atau komorbid. Komorbid meningkatkan kematian dan keparahan pada pasien

COVID-19 seperti hipertensi, diabetes mellitus, obesitas, gangguan kardiovaskular, cedera jantung, penyakit paru-paru, kanker, riwayat transplantasi organ, konsumsi kortikosteroid dosis tinggi. Faktor risiko lain yang meningkatkan keparahan dan kematian akibat COVID-19 adalah laki-laki, dan lansia dengan tingkat kematian sebesar 10% dibanding anak sebesar 0,1% (Azer, 2020). Komorbid yang menyumbang angka kematian tertinggi pada pasien COVID-19 adalah hipertensi (56,6%), diabetes mellitus dan obesitas dengan prevalensi sebesar 41.7% (Rahayu *et al.*, 2021).

Jenis dan dampak komorbid penyakit neurologis pada pasien COVID-19 belum banyak diteliti. Pada kondisi umum, pada pasien dengan gangguan neurologis kronis membutuhkan terapi oksigen, dukungan ventilasi mekanik dan perawatan khusus di *Intensive Care Unit* (ICU) terlebih dengan infeksi COVID-19. Pada pasien COVID-19 dengan faktor risiko gangguan serebrovaskular didapatkan prognosis yang buruk berupa mortalitas pada pasien yang di rawat di rumah sakit lebih tinggi (18,3%). Selain itu, pada pasien COVID-19 dengan komorbid serebrovaskular lebih sering masuk ke ICU. Hasil dari penelitian sebelumnya masih didapat kesimpulan hasil yang berbeda, kurang studi khusus atau terdapat hasil yang tidak dilaporkan (García-Azorín *et al.*, 2020).

Length of stay (LOS) atau lama rawat inap merupakan luaran klinis yang memperkirakan tingkat keparahan penyakit dan kebutuhan dalam perawatan. Selain prediksi keparahan penyakit, LOS juga dapat digunakan untuk perkiraan kebutuhan tempat tidur untuk rawat inap di rumah sakit (Rees *et al.*, 2020). Pada pasien infeksi COVID-19 terdapat kelompok tertentu yang memiliki LOS yang

lama di rumah sakit. Hal tersebut menandakan kondisi yang parah dan perlu perawatan yang kritis dan memadai (Vekaria *et al.*, 2021).

1.2 PERUMUSAN MASALAH

- a. Apakah adanya komorbid penyakit neurologis meningkatkan angka kematian pasien COVID-19 ?
- b. Apakah adanya komorbid penyakit neurologis meningkatkan *length of stay* (LOS) pada pasien COVID-19 ?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui adanya komorbid penyakit neurologis dapat dikaitkan dengan prognosis buruk pada pasien COVID-19

1.3.2 Tujuan Khususnya

- a. Mengukur peran komorbid penyakit neurologis dikaitkan dengan meningkatnya angka kematian pada pasien COVID-19
- b. Mengukur peran komorbid penyakit neurologis dapat dikaitkan dengan meningkatkan waktu *length of stay* (LOS) pasien COVID-19

1.4 MANFAAT PENELITIAN

a. Bagi Pasien

Hasil dari penelitian bila didapat adanya hubungan antara komorbid penyakit neurologis dengan prognosis buruk yaitu lama rawat inap atau *length of stay* (LOS) dan kematian pada pasien COVID-19 maka dapat

dijadikan gambaran dan wawasan bagi pasien dan keluarga terkait penanganan dan pengobatan yang akan diterima.

b. Bagi Kemajuan Ilmu Pengetahuan

Hasil dari penelitian ini dapat dijadikan referensi atau rujukan ilmu kedokteran dalam menentukan tatalaksana yang tepat sehingga prognosis buruk dapat diwaspadai dan dicegah. Selain itu, hasil dari penelitian ini dapat dijadikan sebagai sumber literatur bagi penelitian lain terkait komorbid neurologis sebagai faktor prediktor prognosis buruk pada pasien COVID-19.

c. Bagi Tenaga Kesehatan dan Institusi Kesehatan

Bila hasil menunjukkan adanya hubungan antara komorbid penyakit neurologis sebagai faktor prediktor prognosis buruk bagi pasien COVID-19 maka dapat dijadikan pertimbangan bagi tenaga kesehatan untuk melakukan meningkatkan strategi manajemen dan tatalaksana segera pada pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit neurologis sehingga prognosis dapat dicegah atau dikurangi dan dapat menyelamatkan nyawa pasien. Tenaga kesehatan memiliki pengetahuan sehingga mampu memberikan edukasi pada pasien dan keluarga,

1.5 KEASLIAN PENELITIAN

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Penelitian	Judul	Metode	Subjek	Hasil
(García-Azorín <i>et al.</i> , 2020).	<i>Neurological Comorbidity Is a Predictor of Death in Covid-19 Disease: A Cohort Study on 576 Patients</i>	<i>Retrospective Cohort</i>	576 pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan dan tanpa komorbid	Pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit neurologis sebanyak 105 (18.2%) pasien. Kasus kematian pada subjek sebanyak 127 (22%) orang. Sedangkan kematian pada subjek dengan komorbid penyakit neurologis sebanyak 47 pasien atau 44.8% dari total kematian. Hubungan signifikan antara komorbid penyakit neurologis dengan kematian pada pasien COVID-19 dinyatakan $p \leq 0.001$.
(Park <i>et al.</i> , 2021)	<i>Clinical implications of neurological comorbidities and complications in icu patients with covid-19</i>	<i>Retrospective Cohort study</i>	52 pasien COVID-19 dengan riwayat perawatan di ICU	19 (36.5%) pasien dengan komorbid penyakit neurologis, dan 23 (44.2%) mengalami komplikasi neurologis onset akut. Kematian di ICU akibat komorbid penyakit neurologis sebanyak 9 pasien (56.25% dari total kematian) dan akibat komplikasi neurologis onset akut sebanyak 13 pasien. Prognosis

				lain berupa LOS di ICU pada komorbid penyakit neurologis dan komplikasi neurologis lebih lama dibanding tanpa kondisi tersebut.
(Romagnolo <i>et al.</i> , 2021)	<i>Neurological comorbidity and severity of COVID-19'</i>	<i>Retrospective Cohort study</i>	Subjek sebanyak 344 pasien terkonfirmasi COVID-19 yang mendapat perawatan di <i>Emergency Department</i>	Terdapat 22.4% dari total subjek adalah pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit neurologis. Didapat hubungan bermakna signifikan antara Komorbid penyakit neurologis dengan penyakit COVID-19 yang berat ($p=0.012$)

Penelitian yang dilakukan oleh García-Azorín *et al.*, (2020) menggunakan metode *Retrospective Cohort*. Penelitian dan pengambilan data dilakukan pada 8 Maret 2020 sampai dengan 11 April 2020 dimana sumber data diperoleh dari rekam medis elektronik beberapa lab mikrobiologi yang ada di rumah sakit universitas dan rumah sakit tingkat tiga di Kota Valladolid, Spanyol. Penghitungan jumlah sampel tidak dilakukan karena penelitian yang García-Azorín *et al.*, (2020) adalah penelitian eksplorasi. Variabel yang dianalisis dalam penelitian ini antara lain, demografis, riwayat penyakit terdahulu atau komorbid, gambaran klinis, perjalanan penyakit, hasil laboratorium, terapi dan keparahan pada pasien COVID-19. Perjalanan penyakit ditunjukkan dengan pemeriksaan mRS (*Modified Rankin Scale*) untuk menilai disabilitas dan bantuan terapi yang dibutuhkan. Dalam hasil penelitian dikelompokkan berupa komorbid penyakit neurologis, komorbid non

penyakit neurologis dan pasien yang memiliki beberapa komorbid. Dari 576 pasien terkonfirmasi COVID-19 sebagai subjek penelitian terdapat 105 (18.2%) pasien dengan komorbid penyakit neurologis dan terdiri dari 40 (6.9%) pasien penyakit serebrovaskular, 32 (5.5%) pasien gangguan kognitif, 24 pasien (4.1%) penyakit *neuromuskular* dan tulang belakang, 16 (2.7%) pasien dengan gangguan gerak, 4 (0.7%) pasien dengan tumor sistem saraf pusat dan 2 (0.3%) pasien dengan *multiple sclerosis* dan penyakit *Neurobehçet*, serta 1 kasus sindrom malformasi. Pasien dengan komorbid penyakit neurologis menyumbang angka kematian yang tinggi yaitu 47 dari 127 orang atau 44.8%. Pada penelitian ini ditemukan adanya hubungan statistik yang bermakna ($p \leq 0.001$) antara prediktor kematian pada pasien COVID-19 dengan komorbid penyakit neurologis yang dimiliki

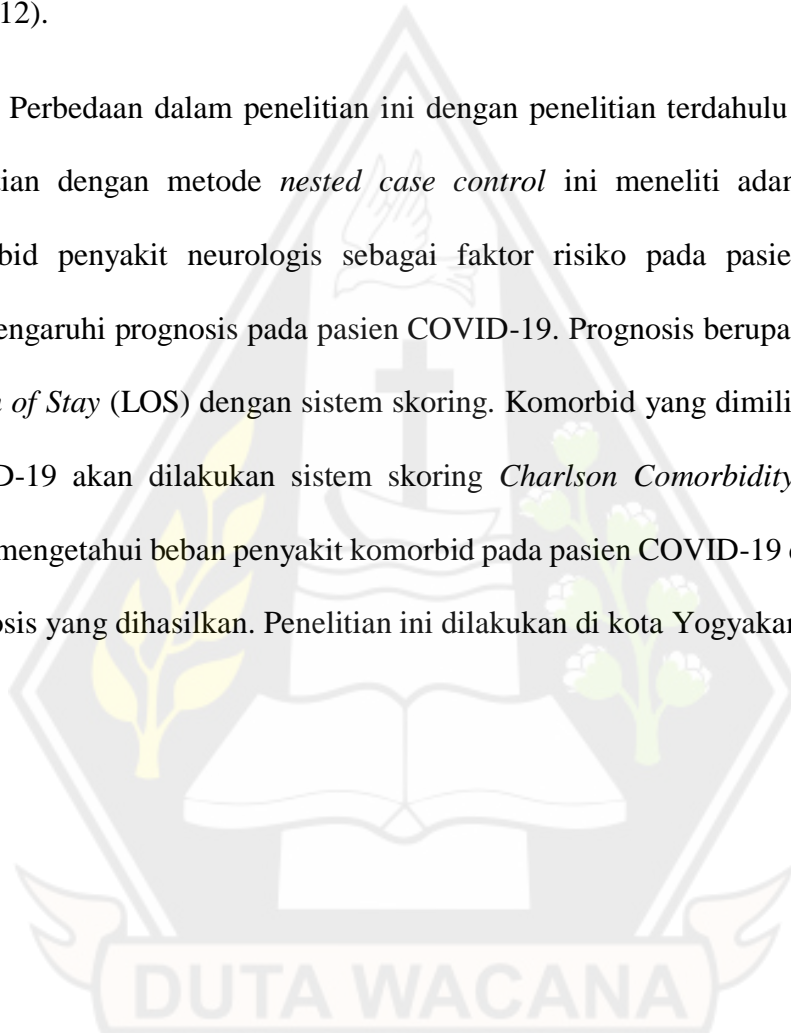
Sebanyak 1004 pasien terinfeksi COVID-19 yang menjalani perawatan kritis di ICU diambil 52 sebagai subjek untuk penelitian yang dilakukan oleh Park et al., 2021. Pengambilan data pada penelitian dengan desain *Retrospective Cohort* ini dilakukan pada tanggal 19 February 2020 sampai 3 Mei 2020. Pengambilan data dari dua rumah sakit di Kota Daegu, Korea Selatan. Penelitian ini mengidentifikasi prognosis buruk pada pasien COVID-19 yang dirawat di ICU dengan komorbid penyakit neurologis dan munculnya komplikasi neurologis jangka pendek (*new onset neurological complication*) dengan pasien tanpa kondisi tersebut. Penilaian menggunakan *Sequential Organ Failure* (SOFA) dan APACHE II untuk menilai gagal atau disfungsi organ dan keparahan kondisi pasien. Dalam penelitian ini juga tercantum adanya gejala yang timbul pada pasien, terapi yang diterima, LOS di ICU, pemindahan dari ICU dan kematian di ICU. Dalam penelitian Park et al., 2021

ditemukan subjek dengan komorbid penyakit neurologis sebanyak 19 (36.5%) pasien dan kematian subjek dengan komorbid tersebut sebanyak 9 pasien atau 47.4% dari total pasien dengan komorbid penyakit neurologis. Prevalensi kematian pada subjek dengan komorbid penyakit neurologi sebesar 56.3% dari total kematian di ICU. Pada penelitian ini ditemukan rata-rata LOS di ICU dari seluruh subjek adalah 22 hari. Sedangkan, rata-rata LOS di ICU pada subjek dengan komorbid penyakit neurologis selama 27 hari. Hasil penelitian ini menunjukkan hubungan yang signifikan bermakna ($p=0,048$) LOS di ICU yang lebih lama dengan komorbid penyakit neurologis pada pasien COVID-19.

Kohort retrospektif merupakan desain yang dipakai dalam penelitian (Romagnolo et al., 2021). Penelitian dilakukan selama 1 bulan yakni dimulai dari 3 Maret hingga 14 April 2020 di *Città della Salute e della Scienza di Torino Hospital*, Italia. Subjek dalam penelitian ini sebanyak 344 pasien terkonfirmasi COVID-19 di Unit Gawat Darurat. Keparahan pada pasien COVID-19 dinilai dengan kriteria *Infectious Disease Society of America/ American Thoracic Society Criteria for Defining Severe Community-acquired Pneumonia* tahun 2017. Penilaian dilakukan pada saat masuk ke UGD. Skoring komorbid pada pasien dilakukan dengan *Charlson Comorbidity Index* (CCI). Dalam penelitian ini dibagi dalam empat kelompok yaitu pasien COVID-19 tanpa komorbid sebagai kontrol, pasien dengan komorbid penyakit neurologis, pasien dengan komorbid penyakit neurologis plus penyakit lainnya dan pasien dengan komorbid lain selain penyakit neurologis. Dari total subjek terdapat 77 (22.4%) pasien dengan komorbid penyakit neurologis. Berdasarkan skor CCI, pada pasien dengan komorbid penyakit neurologis memiliki

skor keparahan yang lebih tinggi dibanding komorbid lainnya ($p < 0.001$). Sebanyak 51 (66.7%) subjek dengan komorbid penyakit neurologis yang mengalami infeksi COVID-19 yang berat. Hubungan signifikan antara pasien dengan komorbid penyakit neurologis ($n=77$) dengan infeksi COVID-19 dengan kondisi berat ($p=0.012$).

Perbedaan dalam penelitian ini dengan penelitian terdahulu adalah dalam penelitian dengan metode *nested case control* ini meneliti adanya hubungan komorbid penyakit neurologis sebagai faktor risiko pada pasien COVID-19 mempengaruhi prognosis pada pasien COVID-19. Prognosis berupa kematian dan *Length of Stay* (LOS) dengan sistem skoring. Komorbid yang dimiliki oleh pasien COVID-19 akan dilakukan sistem skoring *Charlson Comorbidity Index* (CCI) untuk mengetahui beban penyakit komorbid pada pasien COVID-19 dan dievaluasi prognosis yang dihasilkan. Penelitian ini dilakukan di kota Yogyakarta.



BAB V PENUTUP

5.1 KESIMPULAN

Komorbid penyakit neurologis tidak meningkatkan signifikan risiko kematian pada pasien COVID-19 (OR 1.400; 95% CI 0.680-2.882; Nilai $p = 0.360$). Adanya komorbid penyakit neurologis juga tidak meningkatkan *length of stay* (LOS) pada pasien COVID-19 (OR 1.889; 95% CI 0.637-5.597; Nilai $p = 0.248$).

5.2 SARAN

5.2.1 Bagi Klinisi

Hasil dalam penelitian ini dapat digunakan oleh para klinisi sebagai bahan acuan atau referensi dalam melakukan penelitian terkait hubungan komorbid penyakit neurologis terhadap penyakit infeksi lain terkhusus COVID-19. Hasil maupun keterbatasan dari penelitian ini dapat dikembangkan untuk penelitian selanjutnya.

5.2.2 Penelitian Selanjutnya

Harapan untuk penelitian selanjutnya adalah penelitian dapat menggunakan metode yang berbeda dari data sekunder sehingga bisa memantau proses pengambilan data sesuai dengan apa yang diperlukan sehingga mendapat tidak terjadi bias, distribusi dan variasi data yang lebih baik. Selanjutnya, bila ingin menggunakan dua outcome yaitu kematian dan LOS lebih baik untuk melakukan perhitungan sampel minimal masing-masing pada kedua outcome sehingga sampel minimal tercapai dan bisa lebih pasti mengungkapkan hasil penelitian tersebut tanpa khawatir bahwa penelitian tidak terbukti karena sampel kurang dari standar

minimal. Selanjutnya, meneliti terkait hasil laboratorium sehingga dapat diketahui keparahan kondisi COVID-19 pada saat masuk sehingga diketahui adanya progresivitas dari penyakit infeksi tersebut. Pada penelitian selanjutnya juga dapat mempertimbangkan untuk meneliti tatalaksana maupun obat apa saja yang diterima pasien COVID-19 selama dirawat sehingga dapat mengetahui faktor-faktor berdasarkan tatalaksana yang berhubungan dengan LOS yang meningkat.



DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal, G., Lippi, G., and Michael Henry, B. (2020) 'Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature', *International Journal of Stroke*, pp. 385–389. doi: 10.1177/1747493020921664.
- Angeli, F., Verdecchia, P., Cavallini, C., and Spanevello A. (2021) 'The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS CoV-2 infection: One year later', *European Journal of Internal Medicine*, 93, p. 28. doi:10.1016/J.EJIM.2021. 09.007.
- Assal, H., Magdy, S., Elkaffas, H., Sabry, I.M., Salah, M., Ali, A., *et al.* (2022) 'Predictors of severity and mortality in COVID-19 patients', *The Egyptian Journal of Bronchology* 2022 16:1, 16(1), pp. 1–9. doi:10.1186/S43168-022-00122-0.
- Chin, A., Chu, J., Perera, M., Hui, K., Yen, H., Chan, M., *et al.* (2020) 'Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions', *The Lancet Microbe*. *Lancet Microbe*, 1(1), p.e10. doi:10.1016/S26665247(20)30003-3.
- Azer, S. A. (2020) 'COVID-19: pathophysiology, diagnosis, complications and investigational therapeutics', *New Microbes and New Infections*. Elsevier Ltd, 37(M), p. 100738. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100738.
- Azzalini, L., Blanchet, M., Southern, D., Nozza, A., Wilton, S., Graham, M., *et al.* (2019) 'A disease-specific comorbidity index for predicting mortality in patients admitted to hospital with a cardiac condition', *Cmaj*, 191(11), pp.E299–E307. doi: 10.1503/cmaj.181186.
- Bajaj, V., Gadi, N., Spihlman, A., Wu, S., Choi, C., Moulton, V., *et al.* (2021) 'Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections?', *Frontiers in Physiology*, 11, p.1793. doi:10.3389/FPHYS.2020.571416/BIBTEX
- Berni, A., Malandrino, D., Parenti, G., Maggi, M., Poggesi, L., and Peri, A. (2020) 'Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: may all fit together?', *Journal of Endocrinological Investigation*, 43(8), p. 1137. doi:10.1007/S40618-020-01301-W.
- Bienvenu, L, Noonan, J., Wang, X., and Peter, K. (2020) 'Higher mortality of COVID-19 in males: Sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities', *Cardiovascular Research*, 116(14), pp. 2197–2206. doi:10.1093/cvr/cvaa284.
- Biswas, M., Rahaman, S., Biswas, T., Haque, Z., and Ibrahim, B., (2021)

- ‘Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID 19 Patients: A Systematic Review and Meta Analysis’, *Intervirolgy*, 64(1), pp. 36–47. doi: 10.1159/000512592.
- Brihn, A., Chang, J., Oyong, K., Balter, S., Terashita, D., Rubin, Z., *et al.* (2021) ‘Diagnostic Performance of an Antigen Test with RT-PCR for the Detection of SARS-CoV-2 in a Hospital Setting —Los Angeles County, California, June–August 2020’, *MMWR Recommendations and Reports*, 70(19), pp. 702–706. doi: 10.15585/mmwr.mm7019a3.
- Butt, M., Shirke, S., Jeyakumar, R., Echeverria., *et al.* (2021) ‘Covid-19 with Pre Existing Neurological Disease’, *Journal of Current Medical Research and Opinion*, 4(01), pp. 738–750. doi:10.15520/JCMRO.V4I01.370.
- Carvalho, H., Richard, M., Chouihed, T., Goffinet, N., Bastard, Q., Freund, Y., *et al.* (2021) ‘Electrolyte imbalance in COVID-19 patients admitted to the Emergency Department: a case–control study’, *Internal and Emergency Medicine*, 16(7), p. 1945. doi:10.1007/S11739-021-02632-Z
- Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S., and Napoli, R. (2022) ‘Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)’, *StatPearls*. StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> (Accessed: 7 November 2021).
- Center for Disease Control and Prevention. (2021) *Interim Guidelines for Clinical Specimens for COVID-19* / CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/guidelines-clinical-specimens.html> (Accessed: 11 November 2021).
- Center for Disease Control and Prevention (2021b) *Test for Current Infection* / CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/testing/diagnostictesting.html> (Accessed: 11 November 2021).
- Charlson, M., Pompei, P., Ales, K., and MacKenzie, C. (1987) ‘A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation’, *Journal of chronic diseases*. *J Chronic Dis*, 40(5), pp. 373–383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- Cheng, M., Papenburg, J., Desjardins, M., Kanjilal, S., Quach, C., Libman, M., *et al.* (2020) ‘Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2: A Narrative Review’, *Annals of internal medicine*, 172(11), pp. 726–734. doi: 10.7326/M20-1301.
- Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., *et al.* (2020) ‘Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19’,

Kidney international, 97(5), pp. 829–838.
doi:10.1016/J.KINT.2020.03.005.

- Chiappelli, F., Khakshooy, A. and Greenberg, G. (2020) ‘CoViD-19 Immunopathology and Immunotherapy’, *Bioinformatics. Biomedical Informatics Publishing Group*, 16(3), p. 219. doi: 10.6026/97320630016219.
- Cho, S. I., Yoon, S. and Lee, H. J. (2021) ‘Impact of comorbidity burden on mortality in patients with COVID-19 using the Korean health insurance database’, *Scientific Reports*. Nature Publishing Group UK, 11(1), pp. 1–9. doi: 10.1038/s41598-021-85813-2.
- Chowdhury, S. D. and Oommen, A. M. (2020) ‘Epidemiology of COVID-19’, *Journal of Digestive Endoscopy*. Thieme Medical Publishers, 11(1), p. 3. doi: 10.1055/S-0040-1712187.
- Corona, G., Pizzocaro, A., Vena, W., Ratrelli, G., Semeraro, F., Isidori, A., *et al.* (2021) ‘Diabetes is most important cause for mortality in COVID 19 hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis’, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 22(2), pp. 275–296. doi:10.1007/S11154-021-09630-8.
- Desforges, M., Coupanec, A., Dubeau, P., Bourgooin, A., Lajoie, L., Dubé, M., *et al.* (2019) ‘Human coronaviruses and other respiratory viruses: Underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system?’, *Viruses*, 12(1), pp. 1–28. doi: 10.3390/v12010014.
- Diener, H. C., Berlit, P. and Masjuan, J. (2020) ‘COVID-19: Patients with stroke or risk of stroke’, *European Heart Journal, Supplement*, 22(April), pp. P25–P28. doi: 10.1093/EURHEARTJ/SUAA174.
- Diringer, M. (2017) ‘Neurologic manifestations of major electrolyte abnormalities’, *Handbook of Clinical Neurology*, 141, pp. 705–713. doi:10.1016/B978-0-444-63599-0.00038-7.
- DosSantos, M., Devalle, S., Aran, V., Capra, D., Roque, R., Coelho-Aguiar, J., *et al.* (2020) ‘Neuromechanisms of SARS-CoV-2: A Review’, *Frontiers in Neuroanatomy*, 14(June), pp. 1–12. doi: 10.3389/fnana.2020.00037.
- Eskandar, E., Altschul, D., Ramos, R., Cezayirli, P., Unda, S., Benton, J., *et al.* (2021) ‘Neurologic Syndromes Predict Higher In-Hospital Mortality in COVID-19’, *Neurology*, 96(11), pp. e1527–e1538. doi:10.1212/WNL.0000000000011356.
- Elezkurtaj, S., Greuel, S., Ihlow, J., Michaelis, E., Bischoff, P., Kunze, C., *et al.* (2021) ‘Causes of death and comorbidities in hospitalized patients with

- COVID-19', *Scientific Reports*. Nature Publishing Group UK, 11(1), pp. 1–9. doi: 10.1038/s41598-021-82862-5.
- Fan, F., Yip, T., Yiu, B., Lam, B., Au, L., Lau, A., *et al.* (2021) 'Neurological diseases and risk of mortality in patients with COVID-19 and SARS: a territory-wide study in Hong Kong', *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 92(12), pp. 1356–1358. doi:10.1136/JNNP-2021-326286.
- Fatima, S., Ratnani, I., Husaim, M., and Surani, S.. (2020) 'Radiological Findings in Patients with COVID-19', *Cureus*, 12(4), pp. 10–14. doi: 10.7759/cureus.7651.
- Feinstein, M., Niforatos, J., Hyun, I., Cunningham, T., Reynorlids, A., Brodie, D., *et al.* (2020) 'Considerations for ventilator triage during the COVID-19 pandemic', *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(6), p. e53. doi:10.1016/S2213-2600(20)30192-2.
- Ferri, F. F. (2022) 'COVID-19 Disease', in *FERRI'S CLINICAL ADVISOR*. Philadelphia: Sarah Barth, pp. 460–463. doi: 10.1016/B978-0-323-75570-2.00240-X.
- Fleiss, J.L., Levin, B., and Paik, M.C. (2003) 'Statistical Methods for Rates and Proportions, formulas 3.18 & 3.19'. 3rd Edition. New York: Wiley. ISBN: 978-0-471-52629-2
- García-Azorín, D., Pias, E., Trigo, J., Hernández-Pérez, I., Valle-Penacoba., G., Talavera, B., *et al.* (2020) 'Neurological Comorbidity Is a Predictor of Death in Covid-19 Disease: A Cohort Study on 576 Patients', *Frontiers in Neurology*, 11(July), pp. 1–8. doi: 10.3389/fneur.2020.00781.
- Gemmati, D., Bramanti, B., Serino, M., Secchiero, P., Zauli, G., Tisato, V., *et al.* (2020) 'COVID-19 and individual genetic susceptibility/ receptivity: Role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. might the double x-chromosome in females be protective against SARS COV-2 compared to the single x-chromosome in males?', *International Journal of Molecular Sciences*, 21(10). doi:10.3390/IJMS21103474.
- Gerayeli, F., Milne, S., Cheung, C., Li, X., Yang, C., Tam, A., *et al.* (2021) 'COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis', *EClinicalMedicine*, 33, p. 100789. doi:10.1016
- Greco, A., Macri, G., Gallo, A., Fusconi, M., Virgilio, A., Pagliuca, G., *et al.* (2014) 'Is vestibular neuritis an immune related vestibular neuropathy inducing vertigo?', *Journal of immunology research*, 2014. doi:10.1155/2014/459048.
- Grudlewska-Buda, K., Wiktorczyk-Kapischke, N., Wałęcka-Zacharska, E.,

- Kwiecińska-Piróg, J., Buszko, K., Leis, K., *et al.* (2021) 'Sars-cov-2 morphology, transmission and diagnosis during pandemic, review with element of meta-analysis', *Journal of Clinical Medicine*, 10(9), pp. 1–33. doi: 10.3390/jcm10091962.
- Gu, T., Chu, Q., Yu, Z., Fa, B., Li, A., Xu, L., *et al.* (2020) 'History of coronary heart disease increased the mortality rate of patients with COVID-19: a nested case-control study', *BMJ Open*, 10(9), p. e038976. doi:10.1136/BMJOPEN-2020-038976.
- Guo, Y., Cao, Q., Hong, Z., Tan, Y., Chen, S., *et al.* (2020) 'The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID 19) outbreak – an update on the status', *Military Medical Research*. BioMed Central, 7(1), p. 11. doi: 10.1186/S40779-020-00240-0.
- Helmich, R. C. and Bloem, B. R. (2020) 'The Impact of the COVID-19 Pandemic on Parkinson's Disease: Hidden Sorrows and Emerging Opportunities', *Journal of Parkinson's Disease*, 10(2), pp. 351–354. doi: 10.3233/JPD 202038.
- Hwang, S., Ballout, A., Mirza, U., Sonti, A., Husain, A., Kirsch, C., *et al.* (2020) 'Acute Seizures Occurring in Association With SARS CoV-2', *Frontiers in Neurology*, 11, p. 1339. doi:10.3389/FNEUR.2020.576329/BIBTEX.
- Ibrahim, G., Alkandari, B., Shady, I., Gupta, V., and Abdelmohsen, M. (2021) 'Invasive mechanical ventilation complications in COVID-19 patients', *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 52(1), pp. 1–13. doi:10.1186/S43055-021-00609-8/TABLES/5.
- Illah, M. (2021) 'View of Analisis Pengaruh Komorbid, Usia, dan Jenis Kelamin Terhadap Meningkatnya Angka Kematian pada Masa Pandemi Covid-19', *Jurnal Sosial dan Sains*, 1. Available at: <https://sosains.greenvest.co.id/index.php/sosains/article/view/232/469> (Accessed: 14 April 2022).
- Jayaweera, M., Perera, H., Gunawardana, B., and Manatunge, J. (2020) 'Transmission of COVID-19 virus by droplets and aerosols: A critical review on the unresolved dichotomy', *Environmental Research*. Elsevier, 188, p. 109819. doi: 10.1016/J.ENVRES.2020.109819.
- Junejo, Y., Ozaslan, M., Safdar, M., Khailany, R., Rehman, S., Yousaf, W., *et al.* (2020) 'Novel SARS-CoV-2/COVID-19: Origin, pathogenesis, genes and genetic', *Gene Reports*, (January). doi:10.1016/j.genrep.2020.100752
- Kuldeep Dhama, Sharun Khan, Ruchi Tiwari, Shubhankar Sircar, Sudipta Bhat, Yashpal Singh Malik, *et al.* (2020) 'Coronavirus Disease 2019–COVID-19', *Clinical Microbiology Reviews*, 33(4), pp. 1–48.

- Koleva, M. and Jesus, O. De (2021) 'Hydrocephalus', *StatPearls* [Preprint]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560875/> (Accessed: 29 April 2022).
- Kumar, A., Arora, A., Sharma, P., Anikhindi, S., Bansal, N., Singla, V., *et al.* (2020) 'Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID19? A meta-analysis', *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(January), pp. 535–545. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S187140212030100?via%3Dihub>.
- Kumar, S., Nyodu, R., Maurya, V., and Saxena, S. (2020) 'Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS CoV-2)', 2, pp. 23–31. doi: 10.1007/978-981-15-4814-7_3.
- Lampton, L. M. (2021) 'Covid-19', 9(6). doi: 10.1016/B978-0-323-79006-2.00121-X.
- Lazcano, U., Godia, E., Grau, M., Subirana, I., Martinez-Carbonell, E., Boher Massaguer, M., *et al.* (2021) 'Increased COVID-19 Mortality in People With Previous Cerebrovascular Disease: A Population-Based Cohort Study', *Stroke*, (April), pp. 1276–1284. doi:10.1161/strokeaha.121.036257.
- Li, K., Wu, J., Wu, F., Guo, D., Chen, L., Fang, Z., *et al.* (2020) 'The Clinical and Chest CT Features Associated with Severe and Critical COVID-19 Pneumonia', *Investigative Radiology*, 55(6), pp. 327–331. doi: 10.1097/RLI.0000000000000672.
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., *et al.* (2020) 'Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia', *New England Journal of Medicine*, 382(13), pp. 1199–1207. doi: 10.1056/nejmoa2001316.
- Li, X., Li, T. and Wang, H. (2020) 'Treatment and prognosis of COVID-19: Current scenario and prospects (Review)', *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(6), pp. 1–1. doi: 10.3892/etm.2020.9435.
- Liu, H., Wu, X., Cao, J., Jiao, J., Zhu, C., Song, B., *et al.* (2020) 'Effect of Comorbidity Assessed by the Charlson Comorbidity Index on the Length of Stay and Mortality Among Immobile Hemorrhagic Stroke Patients Younger Than 50 Years', *Frontiers in Neurology*, 11(June), pp.1–6. doi: 10.3389/fneur.2020.00487.
- Liu, W., Tang, Y. and Feng, J. (2011) 'Cross talk between activation of microglia and astrocytes in pathological conditions in the central nervous system', *Life Sciences*, 89(5–6), pp. 141–146. doi:10.1016/J.LFS.2011.05.011.

- Lu, L., Xiong, W., Liu, D., Liu, J., Yang, D., Li, N., *et al.* (2020) 'New onset acute symptomatic seizure and risk factors in coronavirus disease 2019: A retrospective multicenter study', *Epilepsia*, 61(6), pp. e49–e53. doi:10.1111/EPI.16524.
- Malayala, S. V and Raza, A. (2020) 'A Case of COVID-19-Induced Vestibular Neuritis', *Cureus*, 12(6). doi:10.7759/CUREUS.8918.
- Mao, L., Jin, Huijua, J., Wang, M., Hu, Y, Chen,S., *et al.* (2020) 'Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China', *JAMA Neurology*. American Medical Association, 77(6), pp. 683–690. doi: 10.1001/JAMANEUROL.2020.1127.
- Mehraeen, E., Karimi, A., Alireza, B., Vahedi, F., Afsahi, A., Dadras, O., *et al.* (2020) 'Predictors of mortality in patients with COVID-19—a systematic review', *European Journal of Integrative Medicine*, 40(January), p.101226.
- Meshkat, S., Salimi, A., Joshaghaian, A., Sedighi, S., Sedighi, S., and Aghamollaii, V. (2020) 'Chronic neurological diseases and COVID-19: Associations and considerations', *Translational Neuroscience*, 11(1), pp. 294–301. doi: 10.1515/tnsci-2020-0141.
- Messlinger, K. (2018) 'The big CGRP flood - sources, sinks and signalling sites in the trigeminovascular system', *The Journal of Headache and Pain*, 19(1). doi:10.1186/S10194-018-0848-0.
- Motawea, K.R. and Monib, F.A. (2021) 'New Onset Vertigo After COVID-19 Infection. A Case Report', *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, p. 1. doi:10.1007/S12070-021-02715-5.
- Mutiawati, E., Syahrul, S., Fahriani, M., Fajar, J., Mamada, S., Maliga, H., *et al.* (2020) 'Global prevalence and pathogenesis of headache in COVID-19: A systematic review and meta-analysis', *F1000Research*, 9. doi:10.12688/F1000RESEARCH.27334.2.
- Nersesjan, V., Amiri, M., Lebech, A., Roed, C., Men, H., Russell, L., *et al.* (2021) 'Central and peripheral nervous system complications of COVID-19: a prospective tertiary center cohort with 3-month follow-up', *Journal of Neurology*, 268(9), p. 3086. doi:10.1007/S00415-020-10380-X.
- Nikbakht, F., Mohammadkhanizadeh, A. and Mohammadi, E. (2020) 'How does the COVID-19 cause seizure and epilepsy in patients? The potential mechanisms', *Multiple sclerosis and related disorders*, 46. doi:10.1016/J.MSARD.2020.102535.
- Nikolai, L., Meyer, C., Kreamsner, P., and Velavan, T. (2020) 'Asymptomatic SARS

- Coronavirus 2 infection: Invisible yet invincible', *International journal of infectious disease*, 100(January). doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.076.
- Nile, S., Nile, A., Qiu, J., Li, L., Jia, X., and Kai, G. (2020) 'COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons', *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 53(2020), pp.66–70. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.002.
- O'Leary, V. B. and Ovsepian, S. V. (2020) *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)*. Twentieth, *Goldman-Cecil Medicine*. Twentieth. Elsevier Inc. doi: 10.1016/j.tig.2020.08.014.
- Ozturk, S.(2021)'COVID-19 and Stroke: A Neurological Perspective', *Stroke*, pp. 171–178.doi:10.36255/EXONPUBLICATIONS.STROKE.COVID19.2021.
- Pan, F., Ye, T., Sun, P., Gui, S., Liang, B., Li, L., *et al.* (2020) 'Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia.', *Radiology*, p. 200370. doi:10.1148/radiol.2020200370.
- Park, J., Kwon, Y., Kim, H., Kwon, D., Hwang, J., Jang, S., *et al.* (2021) 'Clinical implications of neurological comorbidities and complications in icu patients with covid-19', *Journal of Clinical Medicine*, 10(11). doi: 10.3390/jcm10112281.
- Pensato, U., Muccioli, L., Cani, I., Janigro, D., Zinzani, P., Guarino, M., *et al.* (2021) 'Brain dysfunction in COVID-19 and CAR-T therapy: cytokine storm-associated encephalopathy', *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 8(4), p. 968. doi:10.1002/ACN3.51348.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia, Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia dan Ikatan Dokter Anak Indonesia. (2020) Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020, Pedoman Tatalaksana COVID-19. Available at: <https://www.papdi.or.id/download/983-pedoman-tatalaksana-covid-19-edisi-3-desember-2020>.
- Pinzon, R.T., and Edi, D.W.R. (2021). 'Metodologi Penelitian Kesehatan'. Yogyakarta : Penerbit Andi
- Rahayu, L., Admiyanti, J., Khalda, Y., Ahda, F., Agistany, N., Setiawati, S., *et al.* (2021) 'Hipertensi, Diabetes Mellitus, Dan Obesitas Sebagai Faktor Komorbiditas Utama Terhadap Mortalitas Pasien Covid-19: Sebuah Studi Literatur', *JIMKI: Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*, 9(1), pp. 90–97. doi: 10.53366/jimki.v9i1.342.

- Rees, E., Nightingale, E., Jafari, Y., Waterlow, N., Clifford, S., Pearson, C., *et al.* (2020) 'COVID-19 length of hospital stay: A systematic review and data synthesis', *BMC Medicine*. *BMC Medicine*, 18(1). doi: 10.1186/s12916-020-01726-3.
- Richardson, S., Hirsch, J., Narashimham, M., Crawford, J., McGinn, T., Davidson, K., *et al.* (2020) 'Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area', *JAMA*, 323(20), pp. 2052–2059. doi:10.1001/JAMA.2020.6775.
- RJ, T. (2013) 'Particle size and pathogenicity in the respiratory tract', *Virulence*. *Virulence*, 4(8). doi: 10.4161/VIRU.27172.
- Romagnolo, A., Balestrino, R., Imbalzano, G., Ciccone, G., Riccardini, F., Artusi, C., *et al.* (2021) 'Neurological comorbidity and severity of COVID 19', *Journal of Neurology*. *Springer Berlin Heidelberg*, 268(3), pp. 762–769. doi:10.1007/s00415-020-10123-y.
- Austin, S., Wong, Y., Uzzo, R., Beck, J., and Egleston, B., (2015) 'Why summary comorbidity measures such as the Charlson Comorbidity Index and Elixhauser score work', *Medical care*, 53(19), pp. e65–e72. doi: 10.1097/MLR.0b013e318297429c.
- Salahuddin, H., Afreen, E., Sheikh, I., Lateef, S., Dawod, G., Daboul, J., *et al.* (2020) 'Neurological Predictors of Clinical Outcomes in Hospitalized Patients With COVID-19', *Frontiers in Neurology*, 11(October), pp. 1–8. doi: 10.3389/fneur.2020.585944.
- Sarvasti, D. (2020) 'Pengaruh Gender dan Manifestasi Kardiovaskular Pada COVID-19', *Indonesian Journal of Cardiology*, 41(2). doi:10.30701/ijc.1004.
- Sastroasmoro, S and Ismael, S. (2014). 'Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis'. Edisi ke-5. Jakarta: Sagung Seto
- Satuan Penanganan COVID-19. 2021. *Grafik Kasus Aktif, Kasus Sembuh dan Kasus Meninggal per Provinsi* (Update per 5 Oktober 2021). <https://covid19.go.id/berita/grafik-kasus-aktif-kasus-semuh-dan-kasus-meninggal-provinsi-update-5-oktober-2021>. Diakses 5 Oktober 2021
- Satuan Penanganan COVID-19. 2021. *Peta Sebaran COVID-19*. <https://covid19.go.id/peta-sebaran-covid19>. Diakses 5 Oktober 2021
- Shah, P., Patel, J., Soror, N., and Kartan, R. (2021) 'Encephalopathy in COVID-19 Patients', *Cureus*, 13(7). doi:10.7759/CUREUS.16620.
- Shah, V.A., Nalleballe, K., Zaghoulh, M., and Onteddu, S. (2020) 'Acute encephalopathy is associated with worse outcomes in COVID-19

- patients', *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 8, p. 100136. doi:10.1016/J.BBIH.2020.100136.
- Shanbhag, V., Arjun, N., Chaudhuri, S., and Pandey, A. (2021) 'Utility of Age adjusted Charlson Comorbidity Index as a Predictor of Need for Invasive Mechanical Ventilation, Length of Hospital Stay, and Survival in COVID-19 Patients', *Indian Journal of Critical Care Medicine : Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine*, 25(9), p. 987. doi:10.5005/JP-JOURNALS-10071-23946.
- Sharma, N., Schwedimann, R., endrich, O., Ausserhofer, D., and Simon, M. (2021) 'Comparing Charlson and Elixhauser comorbidity indices with different weightings to predict in-hospital mortality: an analysis of national inpatient data', *BMC Health Services Research*. BMC Health Services Research, 21(1), pp. 1–10. doi: 10.1186/s12913-020-05999-5.
- Slooter, A., Otte, W., Devlin, J., Aurora, R., Bleck, T., Claassen, J., *et al.* (2020) 'Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: tatement of ten Societies', *Intensive Care Medicine*, 46(5), p. 1020. doi:10.1007/S00134-019-05907-4.
- Tezcan, M., Gokce, G., Sen, N., Kaymak, N., and Ozer, R. (2020) 'Baseline electrolyte abnormalities would be related to poor prognosis in hospitalized coronavirus disease 2019 patients', *New Microbes and New Infections*, 37, p. 100753. doi:10.1016/J.NMNI.2020.100753.
- Trigo, J., García-Azorín, D., Planchuelo-Gómez, A., Martínez-Pías, E., Talavera, B., Hernández-Pérez, E., *et al.* (2020) 'Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: A retrospective cohort study', *Journal of Headache and Pain*, 21(1), pp. 1–10. doi:10.1186/S10194-020-01165-8
- Torres, A., Peetermans, W., Viegi, G., and Blasi, F. (2013) 'Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in \Europe: A literature review', *Thorax*, 68(11), pp. 1057–1065. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204282.
- Vasconcelos, T., Nóbrega, P., Ferreira, G., Souza, M., Vanderlei, A., Castro, J., *et al.* (2022) 'Normal pressure hydrocephalus associated with COVID-19 infection: a case report', *BMC Infectious Diseases*, 22(1), pp. 1–5. doi:10.1186/S12879-022-07184-x
- Vekaria, B., Overton, C., Wiśniowski, A., Ahmad, S., Aparicio-Castro, A., Curran Sebastian, J., *et al.* (2021) 'Hospital length of stay for COVID-19 patients: Data driven methods for forward planning', *BMC Infectious Diseases*, 21(1), pp. 1–15. doi: 10.1186/s12879-021-06371-6.

- Whittaker, A., Anson, M. and Harky, A. (2020) 'Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update', *Acta Neurologica Scandinavica*, 142(1), pp. 14–22. doi: 10.1111/ane.13266.
- World Health Organization. 2020. 'Antigen-detection in the diagnosis of SARS CoV 2 infection using rapid immunoassays Interim guidance, 11 September 2020.', *World Health Organization*, (September), pp. 1–9. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapidimmunoassays> %0Ahttps://apps.who.int/iris /handle/10665/334253. (Accessed: 15 November 2021)
- World Health Organization. 2020. *Coronavirus disease (COVID-19)* .Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> .(Accessed:5 October 2021).
- World Health Organization. (2020) 'Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) World Health Situation Report, WHO Indonesia Situation Report, 2019(March), pp.1–6. 1', *WHO Indonesia Situation Report*, 2019(March), pp. 1 6.(Accessed : 15 November 2021)
- World Health Organization. 2020. *Impact of COVID-19 on people's livelihoods, their health and our food systems*. <https://www.who.int/news/item/13-10-2020-impact-of-covid-19-on-people's-livelihoods-their-health-and-our-food-systems>. Accessed: 5 October 2021
- World Health Organization. 2021. *Weekly operational update on COVID-19 – 4 October 2021*. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-operational-update-on-covid-19-4-october-2021>
- Pemerintah Daerah DIY. 2021. *Yogyakarta Tanggap COVID-19*. Available at: <https://corona.jogjaprov.go.id/data-statistik> (Accessed: 10 October 2021).
- Yuki, K., Fujiogi, M. and Koutsogiannaki, S. (2020) 'COVID-19 pathophysiology: A review', *Clinical Immunology (Orlando, Fla.)*. Elsevier, 215, p. 108427. doi: 10.1016/J.CLIM.2020.108427.
- Zakeri, A., Jadhav,A., Sullenger, B., Nimje , S. (2021) 'Ischemic stroke in COVID 19 positive patients: an overview of SARS-CoV-2 and thrombotic mechanisms for the neurointerventionalist', *Journal of NeuroInterventional Surgery*, 13(3), pp. 202–206. doi:10.1136/NEURINTSURG-2020-016794.
- Zhang, Q., Xiang, R., Huo, S., Zhou, Y., Jiang, S., Wang, Q., *et al.* (2021) 'Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV 2 and host cells and interventional therapy', *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer US, 6(1). doi: 10.1038/s41392-021-00653-w.