



Article

**Analisis Tanda Dan Gejala Long Covid-19 Berbasis Imunopatologi Klinis di Wilayah Kerja Puskesmas Camplong Kabupaten Sampang**

Nur Iszakiyah<sup>1</sup>, Taufiqur Rahman<sup>2\*</sup>, Nindawi<sup>3</sup>, Faisal Amir<sup>4</sup>

<sup>1,2,3</sup> Jurusan Keperawatan, Politeknik Negeri Madura, Sampang, Indonesia

<sup>4</sup> Keperawatan Jiwa, STIKes Ngudja Husada Madura, Bangkalan, Indonesia

SUBMISSION TRACK

Recieved: Feb 28, 2023  
Final Revision: Maret 17, 2023  
Available Online: Maret 23, 2023

KEYWORDS

Tanda dan Gejala, Long Covid, Imunopatologi Klinis

CORRESPONDENCE

Phone: +62 856-3201-334  
E-mail: tauf75@gmail.com

A B S T R A C T

Corona Virus Disease 2019 (covid-19) merupakan penyakit infeksi saluran pernapasan dimana salah satu fenomena patogenesisnya persistennya adalah long covid. Berbagai gejala pada long covid sangat beragam dan kompleks. Studi pendahuluan menunjukkan bahwa long covid terjadi pada masyarakat dengan berbagai gejala beragam. Tujuan dari penelitian ini adalah menganalisis tanda dan gejala long covid-19 berbasis imunopatologi klinis di Wilayah Kerja Puskesmas Camplong Kabupaten Sampang. Desain yang digunakan adalah studi deskriptif yang berupaya untuk mendeskripsikan fenomena kekinian. Penelitian ini mendeskripsikan tanda dan gejala yang terjadi pada pasien long covid dengan jumlah populasi dan sampel 24 orang. Pengumpulan data menggunakan kuesioner tentang gejala long covid seperti kelelahan, batuk, sesak napas, anosmia, demam, ageusia, sakit kepala, mual, dan nyeri dada. Data hasil penelitian dianalisa menggunakan analisis deskriptif dengan rumus :  $P = f/n \times 100$ . Hasil penelitian didapatkan bahwa penyintas long covid mengalami gejala sakit kepala (36%), kelelahan (24%), batuk (16%), Anosmia (12%), hilangnya indera perasa (8%) dan sesak napas (4%). Pembahasan dalam studi ini berbasis medical sains melalui pendekatan Imunopatologi Klinis. Manisfestasi klinis yang dirasakan oleh responden hampir setengahnya adalah sakit kepala dan kelelahan yang terjadi karena banyak faktor pencetus. Gejala-gejala yang muncul kemungkinan dimediasi oleh kakacauan sistem imun selama proses yang menimbulkan badai sitokin. Badai sitokin mungkin menjadi pencetus pada berbagai gangguan multi organ yang berimplikasi negatif terhadap kejadian post acute covid-19 syndrome atau long covid. Belum jelas faktor utama penyebab long covid dalam penelitian ini, namun kemungkinan besar imunopatologi saat fase inflamasi memegang peran penting terhadap terjadinya long covid.

## I. INTRODUCTION

*Corona Virus Disease 2019* atau dikenal dengan *Covid-19* adalah penyakit infeksi saluran pernapasan yang melanda dunia sejak akhir tahun 2019. Penyakit infeksi yang disebabkan oleh virus corona yang saat ini mengalami mutasi terbaru yang disebut juga dengan istilah *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang bisa mengakibatkan berbagai macam resiko serius terhadap gangguan kesehatan (Aschwanden et al., 2020). Pada tanggal 11 Maret 2020 *World Health Organization* (WHO) secara resmi mengumumkan infeksi *Covid-19* sebagai pandemi global dan ditetapkan sebagai darurat kesehatan dunia (Bonafè et al., 2020 ; Dong et al., 2020). Salah satu hal yang fenomenal di masa pandemi adalah adanya masa perawatan, rehabilitasi dan gejala yang persisten pasca infeksi yang disebut dengan *Long Covid* (Suparti et al., 2022). Istilah lain yang dikenal seperti *Post Covid-19 Syndrome*, *Long Haulers*, *Post Acute Sequelae of SARS COV-2 Infection* (PASC) dengan gejala menetap dan bertahan lebih dari 12 minggu dan tidak mudah dijelaskan dengan diagnosis alternatif (Zagoto dkk, 2022)

Prevalensi kejadian SARS-CoV-2 secara global menurut catatan WHO per tanggal 27 Agustus 2021 mencapai 214.468.601 kasus dengan data kematian 4.470.969 jiwa (Cucinotta & Vanelli, 2020). Jumlah kasus long covid mencapai 65 juta orang di seluruh dunia (Ballering et al., 2022). Kasus di Indonesia mencapai 4.056.354 dengan mortalitas 130.781 (Kemenkes, 2021). Manifestasi klinis didapat 98% pasien mengalami demam dimana 78% diantaranya mengalami demam dengan suhu diatas 38°C. Tanda dan gejala lain dilaporkan 76% pasien mengalami batuk, 44% mengalami nyeri otot dan kelelahan serta 55% mengalami dyspnea. Sejumlah kecil penderita mengalami ekspektorasi sebesar 28%, sakit kepala sebanyak 8%, hemoptisis (5%), dan diare (3%) (Grace,

2020). Sementara manifestasi klinis long covid yang dialami penderita sangatlah beragam. Studi ilmiah melaporkan bahwa gejala yang paling umum dirasakan oleh pasien adalah kelelahan (72,8%-77,7%), post-exertional malaise (72.2%), nyeri sendi (31,4%), nyeri dada (28%), gelisah (28%), depresi (28,6%), dan penglihatan kabur (17.1%) serta disfungsi kognitif (55.4%) (Kamal et al., 2021 ; Davis et al., 2020). Seluruh tanda dan gejala ini bisa berdampak pada *activity daily livingroom*.

Studi pendahuluan dilakukan di Wilayah Kerja Puskesmas Camplong Kabupaten Sampang didapatkan jumlah kasus positif Covid-19 Januari hingga Oktober 2021 mencapai 24 pasien dan sebagian diduga mengalami *Long Covid*. Hal ini dibuktikan melalui manifestasi klinis yang lama pada masyarakat yang telah terpapar covid-19. Gejala ini bisa menimbulkan masalah lain secara psikis yaitu adanya stres, depresi, ansietas dan gangguan psikologis lain. Belum lagi ketika berhadapan dengan stigma masyarakat yang makin membuat penyintas mengalami distress psikologis dan kepanikan (Abudi et al., 2020).

Manifestasi klinis pada Infeksi Covid-19 memiliki spectrum yang luas, mulai dari yang bersifat asimtomatik, gejala ringan, pneumonia ringan hingga berat, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), sepsis, dan berbagai gejala lainnya (Kam et al., 2020). Berbagai komplikasi juga bisa terjadi karena yang unik dari Covid-19 adalah kemampuan virulensinya yang cukup tinggi. Komplikasi pada infeksi Covid-19 bisa mengenai multi organ yaitu pada sistem pernapasan, kardiovaskuler, neurologi, hematologi, muskuluskeletal, gastrointestinal, endokrin, dermatologi, urinary dan sistem lainnya dalam tubuh manusia (Desai et al., 2023). Studi yang serupa juga melaporkan bahwa Covid-19 menimbulkan berbagai komplikasi seperti gangguan pernapasan bersifat interstitial dan pneumonia alveolar hingga ARDS, gagal jantung koroner, cedera ginjal akut,

trombositopenia, gangguan pencernaan, disseminated intravascular coagulation (DIC), gangguan kehamilan, neurologis, dan berbagai macam komplikasi lainnya (Kordzadeh-kermani et al., 2020 ; Desai et al, 2023). Belum lagi komplikasi jangka panjang yang terjadi dan bersifat holistik meliputi bio-psiko-sosial-spiritual.

Upaya pengendalian infeksi dan tahap rehabilitasi pada penyintas Covid harus terencana dan terlaksana dengan baik dan benar mulai dari promotive, preventif, kuratif dan rehabilitatif. Secara promotif petugas harus mampu memberikan info dan kajian yang bisa diterima masyarakat umum serta harus mampu menetralkan persepsi liar yang berkembang di tengah wabah. Langkah preventif harus mampu membangun strategi pencegahan dan pengendalian Infeksi baik di lingkungan, di rumah, di unit pelayanan kesehatan, RS, PKM, Klinik dan di setiap tempat. Langkah kuratif dan rehabilitatif adalah upaya terbaik yang bisa dilakukan dalam triage dan deteksi dini pasien covid-19 serta penatalaksanaan baik medis dan keperawatan serta sistem rujukan harus optimal (Kementrian Kesehatan, 2020). Upaya lain secara non klinis yang bisa dimaksimalkan dan dioptimalkan adalah dukungan secara psikososial-spiritual. Hal ini penting mengingat dampak Covid yang bersifat multidimensi.

Oleh karena itu secara psikososial, Keliat et al (2020) merumuskan strategi dalam dukungan kesehatan jiwa dan psikososial baik pada individu yang sehat, infeksi tanpa gejala, individu yang sedang dalam pengawasan dan individu yang jelas terjangkit. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis tanda dan gejala long covid-19 berbasis imunopatologi klinis di Wilayah Kerja Puskesmas Camplong Kabupaten Sampang. Diharapkan penelitian ini akan mampu memberikan analisis ilmiah dan klinis terkait manifestasi klinis pada Long Covid sehingga masyarakat mengenal dan adaptif ketika menjadi penyintas.

## II. METHODS

Desain penelitian yang digunakan dalam studi ini adalah studi deskriptif. Penelitian deskriptif bertujuan menggambarkan dan memaparkan peristiwa-peristiwa penting yang terjadi dan fenomena kekinian yang menjadi trend dan issue. Penelitian ini mendeskripsikan tanda dan gejala yang terjadi pada pasien long Covid di Wilayah Kerja Puskesmas Camplong - Sampang. Populasi pada penelitian ini adalah pasien covid-19 yang terdeteksi oleh petugas puskesmas dengan total sampel sebanyak 24 orang. Pengumpulan data menggunakan instrument yang berupaya untuk mengetahui gejala Long Covid-19. Instrumen tersebut berupa kuesioner tertutup tentang gejala long covid seperti kelelahan, batuk, sesak napas, anosmia, demam, ageusia, sakit kepala, diare, mual dan nyeri dada. Data hasil penelitian lalu dianalisa data khusus menggunakan analisis deskriptif (presentase) dengan rumus :  $P = f/n \times 100$ . Pembahasan dalam penelitian ini akan berbasis medical sains melalui pendekatan Imunopatologi Klinis.

## III. RESULT

Hasil penelitian akan disajikan dalam bentuk tabel dan penjelasan terkait hasil pengumpulan data di lapangan

Tabel 1 Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Jenis Kelamin di Wilayah Kerja Puskesmas Camplong Kabupaten Sampang

No	Jenis Kelamin	Fr	(%)
1	Laki-laki	10	40%
2	Perempuan	15	60%
<b>TOTAL</b>		25	100%

Berdasarkan tabel 1 di atas didapatkan bahwa sebagian besar responden (60%) berjenis kelamin perempuan dan sisanya yaitu 40% berjenis kelamin laki-laki.

Tabel 2 Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Usia Di Wilayah Kerja Puskesmas Camplong Kabupaten Sampang

No	Usia	Fr	(%)
1	15 – 25 Tahun	5	20%
2	26 – 45 Tahun	15	60%
3	Lebih 45 Tahun	5	20%
<b>TOTAL</b>		<b>25</b>	<b>100%</b>

Berdasarkan tabel 2 di atas didapatkan bahwa sebagian besar responden (60%) berusia dalam rentang 26 – 45 tahun dan masuk dalam kategori dewasa. Sedang sisanya 20% berusia dalam rentang 15 – 25 Tahun masuk dalam kategori remaja dan 20% masuk dalam rentang usia diatas 45 tahun sehingga masuk dalam kategori dewasa akhir hingga lansia.

Tabel 3 Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Adanya Gejala Long Covid di Wilayah Kerja Puskesmas Camplong kabupaten Sampang

No	Usia	Fr	(%)
1	Bergejala	16	64%
2	Tidak bergejala	9	34%
<b>TOTAL</b>		<b>25</b>	<b>100%</b>

Berdasarkan tabel 3 di atas didapatkan bahwa sebagian besar responden (64%) ketika terinfeksi Covid-19 mengalami tanda gejala yang bervariasi mulai dari gejala ringan seperti batuk hingga sesak pada sebagian kecil responden. Tanda dan gejala yang dirasakan oleh pasien sebagian bisa ditolerir dan sebagai lagi tidak mampu mentolerir. Sedang hampir setengah dari responden yaitu 34% merasa tidak mengalami gejala apapun, namun hasil pemeriksaan menyatakan responden tersebut terinfeksi.

Tabel 4 Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Durasi Waktu Gejala Long Covid Di Wilayah Kerja Puskesmas Camplong kabupaten Sampang

No	Usia	Fr	(%)
1	Normal	8	32%
2	Ringan	11	44%
3	Sedang	4	16%
4	Berat	2	8%
<b>TOTAL</b>		<b>25</b>	<b>100%</b>

Berdasarkan Tabel 4 dapat diketahui bahwa hampir setengahnya responden merasakan long covid mempunyai durasi waktu dalam kategori ringan yaitu kurang dari 2 minggu dan hanya sebagian kecil responden yang mengami durasi waktu kategori berat yaitu  $\geq 6$  minggu.

Tabel 5 Distribusi Frekuensi Responden Berdasarkan Tanda dan Gejala Dominan Yang Muncul Pada Pasien Di Wilayah Kerja Puskesmas Camplong Kabupaten Sampang

No	Usia	Fr	(%)
1	Kelelahan	6	24%
2	Sesak Napas	1	4%
3	Batuk	4	16%
4	Anosmia	3	12%
5	Hilang Indra Perasa	2	8%
6	Sakit Kepala	9	36%
<b>TOTAL</b>		<b>25</b>	<b>100%</b>

Berdasarkan tabel 5 di atas didapatkan bahwa hampir setengah responden yaitu sekitar 36% memiliki gejala dominan sakit kepala. Sementara 24% timbul gejala kelelahan serta 16% mengalami gejala batuk. Data diatas adalah data keluhan utama yang dominan yang didapatkan dari responden. Akan tetapi selain gejala dominan diatas sebenarnya ada tanda gejala lain yang dialami responden yang menjadi penanda atau manifestasi klinis dari kasus Long Covid.

#### IV. DISCUSSION

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa fenomena sindrom pasca covid atau yang familier dikenal sebagai long covid terjadi di Wilayah Kerja Puskesmas Camplong Kabupaten Sampang. Penyintas covid-19 pada penelitian ini sebagian besar (64%) responden mengalami long covid dengan gejala yang beragam antar individu. *Long Covid* menimbulkan berbagai manifestasi klinis yang beragam mulai dari gangguan respirasi hingga masalah kognitif (Asy'ari & Helda, 2022). Angka diatas cukup tinggi namun masih berada dibawah riset lain di beberapa negara. Salah satu penelitian di Italia melaporkan bahwa 87.4% pasien covid masih memiliki minimal satu gejala persisten yang bisa berlangsung hingga 60 hari (Carfi et al., 2020). Studi di Mesir juga menunjukkan 90% penyintas Covid-19 masih mengalami manifestasi klinis yang beragam meski sudah dinyatakan sembuh (Kamal et al., 2021).

Long covid atau sindrom pasca covid-19 merupakan entitas klinis yang menyertai infeksi SARS-CoV-2 dan ditandai dengan gejala persisten selama lebih dari tiga minggu (Maltezou et al., 2021). Covid-19 diketahui menular melalui secara droplet dari individu ke individu. Setelah masuk menempati traktus respiratorius, covid-19 mengaktifkan *Reseptor Binding Domain (RBD)* dan *Receptor Binding Motif (RBM)*. Kedua reseptor tersebut lalu berinteraksi dengan reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE-2)* di alveolar paru-paru. Reseptor ACE-2 bisa dikatakan sebagai reseptor covid-19 sehingga menginfeksi saluran pernapasan dan menimbulkan berbagai persoalan klinis (Sahin, 2020). Namun demikian sebelum menimbulkan kerusakan pada organ atau jaringan, sel-sel imun kompeten seperti sel dendritik, sel epitel dan sel makrofag alveolar pada paru-paru telah bereaksi dan mengawali adanya inflamasi melawan covid-19. Sel dendritik dan makrofag selain sebagai sel fagositik juga berperan sebagai *Antigen Presenting Cells (APCs)*. Tugas sel-sel

*APCs* adalah mempresentasikan antigen ke sel T CD4+ dan CD8+. Sel T sitotoksik bekerja membunuh secara langsung sel-sel epitel alveolar yang terinfeksi virus. Sedangkan Sel CD4+ mengaktifkan sel B untuk produksi antibodi spesifik terhadap virus (Zhang et al., 2020 ; Sahin, 2020). Sampai disini reaksi imun dalam proses inflamasi sebenarnya masih berlangsung normal. Namun terdapat suatu fenomena yang masih terus diteliti oleh para ahli yaitu adanya peningkatan sekresi sitokin proinflamasi yang disebut dengan istilah *cytokine storm* atau badai sitokin. Badai sitokin adalah hiperinflamasi sekunder akibat produksi sitokin proinflamasi yang berlebihan dan tidak terkontrol oleh imun sistem selama pajanan dengan covid-19 (Zanza et al., 2022). Beberapa studi telah menjelaskan bahwa bahwa peningkatan kadar sitokin proinflamasi dan kemokin terjadi pada IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , MCP-1, IL-10, IP-10, GM-CSF, CCL-2, CCL-3, dan CCL-5 (Abdulmir & Hafidh, 2020 ; Di Gennaro et al., 2020 ; Huang et al., 2020 ; Chen et al., 2020 ; Zhu et al., 2020 ; Del Valle et al., 2020).

Badai sitokin menjadi aspek kunci dalam perjalanan infeksi covid dan memperumit inflamasi serta mengakibatkan kegagalan multi-organ (Zanza et al., 2022). Proses long covid ternyata juga dipengaruhi oleh fenomena badai sitokin. Sebuah studi menjelaskan jika badai sitokin disertai aktivasi sistem simpatis dan peningkatan katekolamin yang berlebihan, maka akan memicu hipersekresi IL-6 dan sitokin lain yang dapat memicu terjadinya long covid dan cedera lainnya (Konig et al., 2020). Long covid dilaporkan terjadi disebabkan oleh reaksi hiperaktif imun alami (innate immunity, penurunan aktivasi Sel T dan sel B, hipereksresi interferon- $\beta$  (IFN $\beta$ ) serta interferon- $\lambda$ 1 (IFN $\lambda$ 1) yang berlangsung lama bisa hingga 8 bulan (Phetsouphanh et al., 2022). Tingginya kadar interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$ , CCL2, IFN- $\gamma$ , GM-CSF yang disertai disregulasi selama paparan dengan SARS-CoV-2

kemungkinan menjadi penyebab adanya gangguan neurotransmitter (Fahriani et al., 2021). Sehingga dengan demikian badai sitokin kemungkinan besar adalah trigger terjadinya perubahan multi organ yang mengakibatkan long covid (Schultheiß et al., 2022) ; Peluso et al., 2021). Sehingga dengan demikian tidak salah jika arah pendekatan bahasan pada penelitian ini berbasis pada imunopatologi klinik. Meski sebenarnya kita memahami bahwa covid-19 meski secara endemik menginfeksi saluran pernapasan, namun Davis et al., (2023) menjelaskan bahwa kemampuan invasi covid-19 bisa mengenai seluruh tubuh dan merusak banyak sistem organ.

Pada perjalanannya ternyata faktor jenis kelamin dan usia ikut berperan terhadap terjadinya long covid. Pada penelitian ini sebagian besar tepatnya 60% responden berjenis kelamin perempuan. Hal ini secara psikologis mungkin terkait dengan mekanisme stres baik fisik maupun psikis yang berbeda antara seorang perempuan dan laki-laki. Studi ilmiah oleh Huang et al (2021) membuktikan bahwa perempuan yang terinfeksi SARS cenderung memiliki tingkat distres, depresi, kecemasan, kelelahan dan polipnoea pasca aktivitas lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki. Distres yang berkepanjangan adalah salah satu aspek spesifik dalam psikobiologi penyintas long covid (Fahriani et al., 2021). Distres berdampak pada peningkatan hormon kortisol melalui disregulasi *hypothalamic-pituitary adrenal (HPA) axis*. Peningkatan kadar kortisol mengganggu homeostasis metabolisme, kerja neurohormonal dan menekan imun sistem (Amir et al., 2018). Hal tersebut akan semakin mengacaukan mekanisme aksi imun sistem melawan covid-19. Sementara itu secara fisiologis ternyata jenis kelamin juga berhubungan dengan tekanan darah. Suatu penelitian ilmiah menjelaskan bahwa peradangan terutama pada sistem saraf otonom pada seorang perempuan kecenderungan bisa berdampak intoleransi ortostatik (Dani et al., 2021). Studi lain melaporkan bahwa

jenis kelamin perempuan, penyakit kronis dan kelelahan serta riwayat gangguan pada pernapasan memerlukan perhatian khusus pasca infeksi covid-19 (Mahmud et al., 2021). Meski demikian, peneliti berpendapat penyebab long covid lebih bersifat multifactor seperti stres, perilaku, upaya preventif dan promotif serta tidak eksklusif terhadap gender.

Faktor usia juga menjadi penyebab pada terjadinya long covid-19. Hal ini sesuai dengan penelitian Sudre et al (2021) dan Blomberg et al (2021) dimana faktor usia berkontribusi terhadap *post acute covid*. Hal ini mungkin disebabkan oleh faktor degeneratif sel dimana kemampuan sel untuk beradaptasi terhadap jejas biologis mengalami penurunan. Selaras dengan studi Qiu et al (2020) yang menyebutkan bahwa kondisi fisik dan psikis pada lansia mengakibatkan dampak kurang adaptif terhadap paparan covid-19. Studi kasus pada pasien berusia 69 tahun dengan status *epileptikus refraktori fokal*, didapat banyak penanda inflamasi seperti serum yang meningkat dan peningkatan protein CSF dan IgG menandakan inflamasi pada *central nervous system (CNS)* dan mungkin kerusakan sawar darah otak (Carroll et al., 2020). Hasil penelitian ini menunjukkan 60% responden di rentang 26-45 Tahun atau dewasa. Hal ini secara fisiologis dapat dijelaskan bahwa meski terjadi long covid, namun adaptasi terbaik secara multi system mampu mentolerir dan mengkompensasi patogenesis yang masih berlangsung. Hal ini dibuktikan oleh data dimana 44% gejala long covid berlangsung ringan dan hanya 8% yang berlangsung dengan gejala berat. Gejala berat pada riset ini dialami responden dengan usia lanjut yang diikuti dengan gejala kelelahan. Studi ilmiah oleh Hamid et al (2023) melaporkan bahwa kelelahan pasca covid bisa lebih berat dialami oleh penyintas covid-19 terutama yang telah mencapai usia lanjut.

Secara manifestasi klinis diketahui data menunjukkan bahwa sakit kepala 36% dirasakan dominan oleh responden. Lalu 24% responden merasakan fatigue atau kelelahan sebagai gejala yang dominan. Menurut analisis peneliti merujuk pada imunopatologi, secara pathogenesis bisa diamati pada fenomena badai sitokin. Kemudian baik secara langsung maupun tidak langsung dan terpisah, perubahan multiorgan mungkin disebabkan oleh *Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults* (MIS-A). Gejala sakit kepala yang dirasakan oleh responden kemungkinan disebabkan oleh MIS-A yang berimplikasi terhadap perdarahan serebral. Hal ini bisa dimana mekanisme inflamasi pasca covid bisa berdampak terhadap disfungsi vaskular, tromboemboli, dan sistem saraf (Maltezou et al., 2021). Meski demikian belum tentu terdapat faktor diatas pada 9 responden dalam studi ini, dikarenakan penyebab sakit kepala sangat banyak. Penyebab tersebut bisa berupa infeksi di serebral, trombosis, perdarahan (Stratton et al., 2021), hipoperfusi serebral sentral, disfungsi vaskuler, dan juga penurunan ortostatik aliran darah serebral (Novak, 2020). Studi oleh Bassi et al (2023) juga melaporkan bahwa sakit kepala adalah salah satu komplikasi infeksi covid-19. Selain itu kelelahan, disautonomia, gejala neuropsikiatri, "kabut otak", hipogeusia, anosmia, gangguan kognitif & neuropati juga merupakan komplikasi pasca covid (Bassi et al., 2023). Meski secara etiologi belum diketahui pasti apa penyebab sakit kepala pada responden, namun peneliti berpendapat bahwa proses penyakit dan kompensasi fisiologis mungkin menjadi penyebab terjadinya sakit kepala.

Adapun 24% responden pada penelitian ini mengeluh kelelahan. Menurut studi sebelumnya oleh *National Health Service* gejala pasca covid dialami oleh penyintas bisa berupa kelelahan, anosmia, batuk, nyeri dada, sesak, hilang indera perasa, faringitis, nyeri sendi, gangguan kognitif, & insomnia (Hamid et al., 2023). Secara fisiologis kelelahan merupakan respon

homeostatis tubuh sebagai alarm ketika tubuh kekurangan energi terutama saat kondisi akut pada proses patogenesis penyakit (Kuppuswamy, 2017). Respons tubuh terhadap inflamasi seperti demam, nyeri, anoreksia & kelelahan merupakan kumpulan manifestasi fisiologis, perilaku, dan psikologis ketika terpapar covid-19 (Vollmer-Conna, 2001). Akan tetapi jika proses infeksi berlangsung progresif dan persisten kelelahan mungkin merupakan dampak penggunaan energi yang besar selama proses inflamasi. Penggunaan energi terjadi karena distress baik fisik maupun mental. Studi oleh Sandler et al (2021) melaporkan bahwa fatigue yang terjadi terus-menerus bisa terjadi secara fisik karena kehilangan energi dan secara psikis karena distress selama pajanan dengan covid-19.

Sementara tanda dan gejala batuk dan sesak terjadi pada sekitar 16% dan 4%. Hal ini mungkin merupakan kelanjutan dari patogenesis yang terjadi pasca akut infeksi covid-19. Telah diketahui bahwa covid-19 banyak menimbulkan masalah pada sistem respirasi. Bahkan sebuah studi melaporkan bahwa imunologi lebih lanjut membandingkan penyintas covid lama dengan penyintas yang telah pulih. Hasilnya didapatkan korelasi peradangan sistemik dan penurunan fungsi paru-paru (Fernández-Castañeda et al, 2022). Batuk terjadi karena mekanisme tubuh dalam mengikat agen infeksi dan respon terhadap perubahan traktus respiratorius. Pada responden penelitian kemungkinan batuk dan sesak yang dirasa responden masih dalam fase mekanisme dan kontrol yang baik oleh individu.

Analisis tanda dan gejala long covid lain dalam penelitian ini adalah anosmia dan hilangnya indera perasa yang dirasakan oleh 12% dan 8% responden. Menurut peneliti ini juga merupakan dampak dari keberlangsungan proses inflamasi pasca fase akut. Responden masih berespon positif terhadap tanda dan gejala tersebut karena dirasa tidak terlalu mengganggu.

Secara klinis berdasarkan pendekatan imunopatologi, anosmia dan hilangnya indera perasa juga merupakan dampak dari hiperaaktivitas sitokin selama reaksi inflamasi. Infeksi covid-19 menyebabkan gangguan sel batang dan sel pendukung di neuroepithelium. Infeksi covid-19 akan mengakibatkan gangguan pada sel epitel penciuman. Gangguan ini menyebabkan penipisan olfactory filia dan penurunan volume olfactory bulb (Kandemirli et al., 2021). Pada kondisi pasca infeksi covid, jika perbaikan pada sel neuroepithelium mengalami kegagalan hingga hilangnya dendrit, maka anosmia bisa berlangsung lama. Hal ini sesuai dengan studi ilmiah yang menjelaskan bahwa peningkatan kadar IL-6, IFN, dan CXCL-10 terlebih ketika inflamasi berlangsung persisten, maka gangguan sel epitel berlangsung progresif dan anosmia akan berlangsung lebih lama (de Melo et al., 2021). Faktor kelelahan dan distres kemungkinan juga bisa mempengaruhi keparahan gejala anosmia dan hilangnya indera perasa pada penyintas covid-19 terutama yang telah mengalami masa perawatan.

Berbagai tanda dan gejala long covid pada dasarnya dimodulasi oleh berbagai ketidakseimbangan dalam sistem fisiologi tubuh. Meskipun dalam hal ini imunologi dengan segala kompensasi fisiologi dan patologinya berkontribusi besar terhadap pathogenesis covid-19. Secara imunologi fenomena badai sitokin selalu menjadi pembahasan yang menarik dan implikasi negatifnya memang mengenai berbagai macam sistem organ sehingga kondisi ini sering mengakibatkan keparahan hingga *acute respiratory distress syndrome*. Mekanisme *Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults* (MIS-A) juga bisa menjadi trigger gangguan multi organ pada penyintas covid. Sebuah penelitian ilmiah menjelaskan bahwa sindrom MIS-A adalah patogenesis dengan spektrum yang luas. Oleh karena itu MIS-A sangat mungkin mengakibatkan gangguan pada kardiovaskular, respiratorius, neurologi,

gastrointestinal, dermatologi, dan sistem lain dalam tubuh (Morris et al., 2020). Faktor lain yang bisa mengakibatkan long covid menurut beberapa hipotesis adalah mekanisme imunopatogenesis sistemik seperti infeksi persistensi virus SARS-CoV2 dan invasi saraf, respon imunologi abnormal, autoimunitas, koagulopati, dan endoteliopati (Bassi et al., 2023). Selain itu faktor komorbid pada penyintas covid juga berhubungan dengan kejadian long covid (Kamal et al., 2021). Penelitian ini juga memberikan gambaran bahwa faktor imunopatologi klinik kemungkinan besar menjadi trigger terjadinya long covid-19. Fenomena psikososial yang ditemukan dalam studi ini adalah adanya kesadaran masyarakat untuk memeriksakan diri ke unit pelayanan kesehatan dan bersama melawan stigma terhadap kasus covid-19 serta mendukung kebijakan pemerintah dalam memberantas covid-19.

## V. CONCLUSION

Penelitian ini menggambarkan bawah sebagian besar responden mengalami gejala long covid dengan durasi gejala dalam kategori ringan. Manifestasi klinis yang dirasakan oleh responden hampir setengahnya adalah sakit kepala dan kelelahan. Gejala tersebut kemungkinan dimediasi oleh kakacauan sistem imun selama proses yang menimbulkan badai sitokin. Badai sitokin mungkin menjadi pencetus pada berbagai gangguan multi organ yang berimplikasi negatif terhadap kejadian pasca akut covid-19 syndrome atau long covid. Belum jelas faktor utama penyebab long covid dalam penelitian ini, namun kemungkinan imunopatologi saat fase inflamasi memegang peran penting.



## REFERENCES

- Abdulmir, A. S., & Hafidh, R. R. (2020). The possible immunological pathways for the variable immunopathogenesis of COVID—19 infections among healthy adults, elderly and children. *Electronic Journal of General Medicine*, 17(4), 1–4. <https://doi.org/10.29333/ejgm/7850>
- Abudi, R., Mokodompis, Y., & Magulili, A. N. (2020). Stigma Terhadap Orang Positif Covid-19. *Jambura Journal of Health Sciences and Research*, 2(2), 77–84. <https://doi.org/10.35971/jjhsr.v2i2.6012>
- Amir, F., Mastutik, G., Hasinuddin, M., & Putra, S. T. (2018). Dhikr (Recitation) and Relaxation Improve Stress Perception and Reduce Blood Cortisol Level in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with OAD. *Folia Medica Indonesiana*, 54(4), 249–255.
- Aschwanden, D., Strickhouser, J. E., Sesker, A. A., Lee, J. I. H., Luchetti, M., Stephan, Y., Sutin, A. R., & Terracciano, A. (2020). *Psychological and Behavioural Responses to Coronavirus Disease 2019: The Role of Personality*. April. <https://doi.org/10.1002/per.2281>
- Asy'ari, Y., & Helda. 2022. Faktor-faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Long Covid Pada Penyintas Covid-19. *Jurnal Fisioterapi dan Kesehatan Indonesia*. Vol 2, No 1. Hal 61 – 69
- Balling, A. V., van Zon, S. K. R., Olde Hartman, T. C., & Rosmalen, J. G. M. (2022). Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet (London, England)*, 400(10350), 452–461. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01214-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01214-4)
- Bassi, G. L., Pardo, C. A., Choi, A., & Cho, S. (2023). *Pathogenesis Underlying Neurological Manifestations of Long COVID Syndrome and Potential Therapeutics*. 2019(Cdc).
- Blomberg, B., Mohn, K. G.-I., Brokstad, K. A., Zhou, F., Linchusen, D. W., Hansen, B.-A., Lartey, S., Onyango, T. B., Kuwelker, K., Sævik, M., Bartsch, H., Tøndel, C., Kittang, B. R., Group, =Bergen COVID-19 Research, Cox, R. J., & Langeland, N. (2021). Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nature Medicine*, 27(9), 1607–1613. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01433-3>
- Bonafè, M., Prattichizzo, F., Giuliani, A., Storci, G., Sabbatinelli, J., & Olivieri, F. (2020). Inflamm-aging: Why older men are the most susceptible to SARS-CoV-2 complicated outcomes. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 53(May), 33–37. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.04.005>
- Carfi, A., Bernabei, R., & Landi, F. (2020). Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*, 324(6), 603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
- Carroll, E., Neumann, H., Aguero-Rosenfeld, M. E., Lighter, J., Czeisler, B. M., Melmed, K., & Lewis, A. (2020). Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory status epilepticus. *Epilepsia*, 61(10), e135–e139. <https://doi.org/10.1111/epi.16683>
- Chen, L., Liu, H. G., Liu, W., Liu, J., Liu, K., Shang, J., Deng, Y., & Wei, S. (2020). [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*, 43(0), E005. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0005>
- Cucinotta, D., & Vanelli, M. (2020). WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis*, 91(1), 157–160. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>
- Dani, M., Dirksen, A., Taraborrelli, P., Torocastro, M., Panagopoulos, D., Sutton, R., &

- Lim, P. B. (2021). Autonomic dysfunction in “long COVID”: rationale, physiology and management strategies. *Clinical Medicine (London, England)*, 21(1), e63–e67. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>
- Davis, H. E., Mccorkell, L., Vogel, J. M., & Topol, E. J. (2023). *Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations*. 21(March), 133–146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
- de Melo, G. D., Lazarini, F., Levallois, S., Hautefort, C., Michel, V., Larrous, F., Verillaud, B., Aparicio, C., Wagner, S., Gheusi, G., Kergoat, L., Kornobis, E., Donati, F., Cokelaer, T., Hervochon, R., Madec, Y., Roze, E., Salmon, D., Bourhy, H., ... Lledo, P.-M. (2021). COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Science Translational Medicine*, 13(596). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abf8396>
- Del Valle, D. M., Kim-Schulze, S., Huang, H.-H., Beckmann, N. D., Nirenberg, S., Wang, B., Lavin, Y., Swartz, T. H., Madduri, D., Stock, A., Marron, T. U., Xie, H., Patel, M., Tuballes, K., Van Oekelen, O., Rahman, A., Kovatch, P., Aberg, J. A., Schadt, E., ... Gnjatic, S. (2020). An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nature Medicine*, 26(10), 1636–1643. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>
- Desai, A. D., Lavelle, M., Boursiquot, B. C., & Wan, E. Y. (2023). *Long-term complications of COVID-19. November 2021*, 1–11. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00375.2021>
- Di Gennaro, F., Pizzol, D., Marotta, C., Antunes, M., Racalbutto, V., Veronese, N., & Smith, L. (2020). Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(8). <https://doi.org/10.3390/ijerph17082690>
- Dong, Y., Mo, X., Hu, Y., Qi, X., Jiang, F., Jiang, Z., & Tong, S. (2020). Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics*, 145(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
- Fahriani, M., Ilmawan, M., Fajar, J. K., Maliga, H. A., Frediansyah, A., Masyeni, S., Yusuf, H., Nainu, F., Rosiello, F., Sirinam, S., Keam, S., & Ophinni, Y. (2021). *Persistence of long COVID symptoms in*. 1(2), 1–14.
- Fernández-Castañeda, A., Lu, P., Geraghty, A. C., Song, E., Lee, M.-H., Wood, J., Yalçın, B., Taylor, K. R., Dutton, S., Acosta-Alvarez, L., Ni, L., Contreras-Esquivel, D., Gehlhausen, J. R., Klein, J., Lucas, C., Mao, T., Silva, J., Peña-Hernández, M. A., Tabachnikova, A., ... Monje, M. (2022). Mild respiratory SARS-CoV-2 infection can cause multi-lineage cellular dysregulation and myelin loss in the brain. In *bioRxiv: the preprint server for biology*. <https://doi.org/10.1101/2022.01.07.475453>
- Grace, C. (2020). Manifestasi Klinis dan Perjalanan Penyakit pada Pasien Covid-19. *Majority*, 9, 49–55.
- Hamid, A., Wisanti, E., Ulfah, A., & Ezdha, A. (2023). *Analisa Tingkat Kelelahan Lansia Post Covid-19 di Kota Pekanbaru Analysis of Fatigue Levels of Elderly Survivors of the Coronavirus Disease 2019 in Pekanbaru City*. 7(01), 37–42.
- Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., Kang, L., Guo, L., Liu, M., Zhou, X., Luo, J., Huang, Z., Tu, S., Zhao, Y., Chen, L., Xu, D., Li, Y., Li, C., Peng, L., ... Cao, B. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet (London, England)*, 397(10270), 220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 497–506.

- [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Kam, K.-Q., Yung, C. F., Cui, L., Tzer Pin Lin, R., Mak, T. M., Maiwald, M., Li, J., Chong, C. Y., Nadua, K., Tan, N. W. H., & Thoon, K. C. (2020). A Well Infant With Coronavirus Disease 2019 With High Viral Load. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 847–849. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa201>
- Kamal, M., Abo Omirah, M., Hussein, A., & Saeed, H. (2021). Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *International Journal of Clinical Practice*, 75(3), e13746. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13746>
- Kandemirli, S. G., Altundag, A., Yildirim, D., Tekcan Sanli, D. E., & Saatci, O. (2021). Olfactory Bulb MRI and Paranasal Sinus CT Findings in Persistent COVID-19 Anosmia. *Academic Radiology*, 28(1), 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2020.10.006>
- Keliat et al. (2020). Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Kementerian Kesehatan RI Tahun 2020. *Germas*, 1–64.
- Kementrian Kesehatan. (2020). Pedoman COVID REV-4. *Pedoman Pencegahan Dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19)*, 1(Revisi ke-4), 1–125.
- Konig, M. F., Powell, M., Staedtke, V., Bai, R.-Y., Thomas, D. L., Fischer, N., Huq, S., Khalafallah, A. M., Koenecke, A., Xiong, R., Mensh, B., Papadopoulos, N., Kinzler, K. W., Vogelstein, B., Vogelstein, J. T., Athey, S., Zhou, S., & Bettgowda, C. (2020). Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using  $\alpha$ -1 adrenergic receptor antagonists. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(7), 3345–3347. <https://doi.org/10.1172/JCI139642>
- Kordzadeh-kermani, E., Khalili, H., Karimzadeh, I., & Scholar, G. (2020). *Pathogenesis, clinical manifestations and complications of coronavirus disease 2019*. 2019.
- Kuppuswamy, A. (2017). The fatigue conundrum. *Brain: A Journal of Neurology*, 140(8), 2240–2245. <https://doi.org/10.1093/brain/awx153>
- Mahmud, R., Rahman, M. M., Rassel, M. A., Monayem, F. B., Sayeed, S. K. J. B., Islam, M. S., & Islam, M. M. (2021). Post-COVID-19 syndrome among symptomatic COVID-19 patients: A prospective cohort study in a tertiary care center of Bangladesh. *PloS One*, 16(4), e0249644. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249644>
- Maltezou, H. C., Pavli, A., & Tsakris, A. (2021). Post-COVID syndrome: An insight on its pathogenesis. *Vaccines*, 9(5), 1–12. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050497>
- Morris, S. B., Schwartz, N. G., Patel, P., Abbo, L., Beauchamps, L., Balan, S., Lee, E. H., Paneth-Pollak, R., Geevarughese, A., Lash, M. K., Dorsinville, M. S., Ballen, V., Eiras, D. P., Newton-Cheh, C., Smith, E., Robinson, S., Stogsdill, P., Lim, S., Fox, S. E., ... Godfred-Cato, S. (2020). Case Series of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults Associated with SARS-CoV-2 Infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(40), 1450–1456. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6940e1>
- Novak, P. (2020). Post COVID-19 syndrome associated with orthostatic cerebral hypoperfusion syndrome, small fiber neuropathy and benefit of immunotherapy: a case report. In *eNeurologicalSci* (Vol. 21, p. 100276). <https://doi.org/10.1016/j.ensci.2020.100276>
- Peluso, M. J., Lu, S., Tang, A. F., Durstenfeld, M. S., Ho, H.-E., Goldberg, S. A., Forman, C. A., Munter, S. E., Hoh, R., Tai, V., Chenna, A., Yee, B. C., Winslow, J. W., Petropoulos, C. J., Greenhouse, B., Hunt, P. W., Hsue, P. Y., Martin, J. N., Daniel Kelly, J., ... Henrich, T. J. (2021). Markers of Immune Activation and Inflammation in Individuals With Postacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 224(11), 1839–1848.

<https://doi.org/10.1093/infdis/jiab490>

- Phetsouphanh, C., Darley, D. R., Wilson, D. B., Howe, A., Munier, C. M. L., Patel, S. K., Juno, J. A., Burrell, L. M., Kent, S. J., Dore, G. J., Kelleher, A. D., & Matthews, G. V. (2022). Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nature Immunology*, 23(2), 210–216. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01113-x>
- Qiu, J., Shen, B., Zhao, M., Wang, Z., Xie, B., & Xu, Y. (2020). A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. In *General psychiatry* (Vol. 33, Issue 2, p. e100213). <https://doi.org/10.1136/gpsych-2020-100213>
- Sahin, A. R. (2020). 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Review of the Current Literature. *Eurasian Journal of Medicine and Oncology*, 4(1), 1–7. <https://doi.org/10.14744/ejmo.2020.12220>
- Sandler, C. X., Wyller, V. B. B., Moss-Morris, R., Buchwald, D., Crawley, E., Hautvast, J., Katz, B. Z., Knoop, H., Little, P., Taylor, R., Wensaas, K.-A., & Lloyd, A. R. (2021). Long COVID and Post-infective Fatigue Syndrome: A Review. *Open Forum Infectious Diseases*, 8(10), ofab440. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab440>
- Schultheiß, C., Willscher, E., Paschold, L., Gottschick, C., Klee, B., Henkes, S.-S., Bosurgi, L., Dutzmann, J., Sedding, D., Frese, T., Girndt, M., Höll, J. I., Gekle, M., Mikolajczyk, R., & Binder, M. (2022). The IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Reports. Medicine*, 3(6), 100663. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100663>
- Stratton, C. W., Tang, Y.-W., & Lu, H. (2021). Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. *Journal of Medical Virology*, 93(3), 1320–1342. <https://doi.org/10.1002/jmv.26610>
- Sudre, C. H., Murray, B., Varsavsky, T., Graham, M. S., Penfold, R. S., Bowyer, R. C., Pujol, J. C., Klaser, K., Antonelli, M., Canas, L. S., Molteni, E., Modat, M., Jorge Cardoso, M., May, A., Ganesh, S., Davies, R., Nguyen, L. H., Drew, D. A., Astley, C. M., ... Steves, C. J. (2021). Attributes and predictors of long COVID. *Nature Medicine*, 27(4), 626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
- Suparti, L. T., Maria Yunita Indriarini, & Wijaya, Y. M. (2022). Karakteristik Penderita Long Covid. *Jurnal Kesehatan*, 10(1), 60–66. <https://doi.org/10.55912/jks.v10i1.53>
- Vollmer-Conna, U. (2001). Acute sickness behaviour: an immune system-to-brain communication? In *Psychological medicine* (Vol. 31, Issue 5, pp. 761–767). <https://doi.org/10.1017/s0033291701003841>
- Zagoto DY, Sengkey L, Mogi TI. 2022. Pengaruh Latihan Incentive Spirometry Dan Diaphragmatic Breathing Terhadap Peningkatan Kapasitas Fungsional Pasca-COVID-19. *J Med DAN Rehabil*. 5(2)
- Zanza, C., Romenskaya, T., Manetti, A. C., Franceschi, F., La Russa, R., Bertozzi, G., Maiese, A., Savioli, G., Volonnino, G., & Longhitano, Y. (2022). Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Medicina (Lithuania)*, 58(2), 1–14. <https://doi.org/10.3390/medicina58020144>
- Zhang, T., Wu, Q., & Zhang, Z. (2020). Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology : CB*, 30(7), 1346-1351.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>
- Zhu, Z., Cai, T., Fan, L., Lou, K., Hua, X., Huang, Z., & Gao, G. (2020). Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *International Journal of Infectious Diseases : IJID : Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 95, 332–339. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.041>