



Determinan yang Berhubungan dengan Tingkat Gejala Infeksi COVID-19 di Kabupaten Wonosobo

Refina Satya Riani ✉, Nur Siyam
Universitas Negeri Semarang, Indonesia

Article Info

Submitted 14 July 2023
Accepted 22 January 2024
Published 31 March 2024

Keywords:
COVID-19, Comorbid, Symptom Classification, Hospital

DOI:
<https://doi.org/10.15294/ijphn.v4i1.71400>

Abstrak

Latar Belakang: Wabah penyakit COVID-19 dan penyebarannya yang cepat ke seluruh dunia menimbulkan keadaan darurat kesehatan global. Kabupaten Wonosobo menjadi kabupaten yang memiliki kasus tertinggi di Jawa Tengah dengan jumlah kasus konfirmasi 486.915 kasus dan incidence rate 1,32%. Klasifikasi gejala pada COVID-19 dibagi menjadi beberapa kategori yaitu ringan, sedang, dan berat. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui hubungan determinan terhadap tingkat gejala infeksi COVID-19 di Kabupaten Wonosobo.

Metode: Penelitian menggunakan jenis kuantitatif non eksperimental dengan menggunakan studi deskriptif dengan desain cross sectional. Variabel terikat dalam penelitian ini yaitu tingkat gejala infeksi COVID-19. Variabel bebas dalam penelitian ini yaitu umur, jenis kelamin, status kehamilan, komorbid hipertensi, komorbid DM, komorbid kanker, komorbid PPOK, komorbid penyakit kardiovaskular, komorbid obesitas, komorbid penyakit ginjal, komorbid penyakit jantung, komorbid TB Paru, dan komorbid asma. Sampel ditentukan secara non-probability sampling dengan teknik purposive sampling. Sampel dalam penelitian ini sebanyak 398 pasien diambil pada data sekunder rekam medis. Analisis hasil menggunakan uji chi square.

Hasil: Berdasarkan hasil analisis diperoleh bahwa variabel umur ($p=0,000$) dan status kehamilan ($p=0,001$) memiliki p value $<0,05$ yang berarti ada hubungan yang bermakna dengan tingkat gejala COVID-19. Sebaliknya, variabel jenis kelamin ($p=0,186$), komorbid hipertensi ($p=0,194$), komorbid DM ($p=0,391$), komorbid kanker ($p=0,159$), komorbid PPOK ($p=0,443$), komorbid penyakit kardiovaskular ($p=0,959$), komorbid penyakit ginjal ($p=1,000$), komorbid penyakit jantung ($p=0,377$), komorbid TB Paru ($p=0,959$), dan komorbid asma ($p=0,907$) tidak terdapat hubungan yang bermakna dengan tingkat gejala COVID-19.

Kesimpulan: Variabel yang berhubungan dengan tingkat gejala COVID-19 yaitu umur dan status kehamilan.

Abstract

Background: The outbreak of the COVID-19 disease and its rapid spread throughout the world has created a global health emergency. Wonosobo Regency is the district with the highest cases in Central Java with a total of 486,915 confirmed cases and an incidence rate of 1.32%. The classification of symptoms in COVID-19 is divided into several categories, namely mild, moderate and severe. The purpose of this study is to determine the determinants related to the level of symptoms of COVID-19 infection in Wonosobo Regency.

Methods: This research uses a non-experimental quantitative type by using a descriptive study with a cross sectional design. The dependent variable in this study was the level of symptoms of COVID-19 infection. The independent variables in this study were age, gender, pregnancy status, comorbid hypertension, comorbid DM, comorbid cancer, comorbid COPD, comorbid cardiovascular disease, comorbid obesity, comorbid kidney disease, comorbid heart disease, comorbid pulmonary TB, and comorbid asthma. The sample was determined using non-probability sampling with purposive sampling technique. The sample in this study were 398 patients taken from secondary medical record data. Analysis of the results using the chi square test.

Results: Based on the results of the analysis, it was found that the variables age ($p=0,000$) and pregnancy status ($p=0,001$) had a p value $<0,05$, which means there was a significant relationship with the level of symptoms of COVID-19. While gender ($p=0,186$), comorbid hypertension ($p=0,194$), comorbid DM ($p=0,391$), comorbid cancer ($p=0,159$), comorbid COPD ($p=0,443$), comorbid cardiovascular disease ($p=0,959$), comorbid kidney disease ($p=1,000$), comorbid heart disease ($p=0,377$), comorbid pulmonary TB ($p=0,959$), and comorbid asthma ($p=0,907$) there was no significant relationship with the level of symptoms of COVID-19.

Conclusion: Variables related to the level of COVID-19 symptoms, namely age and pregnancy status.

© 2024 Universitas Negeri Semarang

✉ Correspondence Address:
Universitas Negeri Semarang, Indonesia.
Email : refinasatyariani@students.unnes.ac.id

Pendahuluan

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit menular yang disebabkan oleh Severe Acute Respiratory Corona Virus-2 (SARS-CoV-2). Penyakit ini pertama kali diidentifikasi pada Desember 2019 di Wuhan, Ibu Kota Provinsi Hubei China, dan sejak itu menyebar secara global. Kejadian tersebut ditetapkan sebagai Kedaruratan Kesehatan Masyarakat yang Meresahkan Dunia (KKMMD)/Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) dan pada tanggal 11 Maret 2020, WHO sudah menetapkan COVID-19 sebagai pandemi (Kementerian Kesehatan RI, 2020; WHO, 2021). Wabah penyakit COVID-19 baru-baru ini dan penyebarannya yang cepat ke seluruh dunia menimbulkan keadaan darurat kesehatan global. Virus baru ini dianggap milik keluarga yang sama dengan coronavirus Middle East Respiratory Syndrome (MERS) dan Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), tetapi memiliki keunikan yang lain (Zaki et al., 2020; Zhu et al., 2020).

Pasien dengan COVID-19 memiliki gejala ringan hingga sedang, penyakit ini dapat menyebabkan komplikasi medis yang parah dan menyebabkan kematian. Orang dewasa yang lebih tua atau orang dengan kondisi medis yang ada memiliki risiko lebih besar untuk sakit parah akibat COVID-19 (Cen et al., 2020). Tingkat gejala pada COVID-19 dibagi menjadi beberapa kategori yaitu ringan, sedang, dan berat. Pasien COVID-19 ringan ditandai dengan gejala non-spesifik seperti demam, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, malaise, sakit kepala, nyeri otot. Pada kategori sedang, pasien remaja atau dewasa akan mengalami tanda klinis pneumonia (demam, batuk, dyspnea, napas cepat) dan tidak ada tanda pneumonia berat, sementara pada anak ditandai dengan pneumonia ringan dengan gejala batuk atau kesulitan bernapas dan napas cepat: frekuensi napas: < 2 bulan, ≥ 60 kali/ menit; 2–11 bulan, ≥ 50 kali/ menit; 1–5 tahun, ≥ 40 kali/ menit dan tidak ada tanda pneumonia berat. Pasien dengan tingkat gejala berat ditandai dengan adanya manifestasi klinis berupa pneumonia berat/ISPA berat (Kementerian Kesehatan RI, 2020).

Determinan masalah kesehatan terdiri dari lingkungan sosial dan ekonomi, lingkungan

fisik, serta karakteristik dan perilaku individu seseorang sehingga hal tersebut memengaruhi derajat kesehatan seseorang. Selain itu, hal-hal yang memengaruhi derajat kesehatan seseorang di antaranya pendapatan dan status sosial, pendidikan, lingkungan fisik, dukungan sosial, genetika, layanan kesehatan, dan gender (WHO, 2017). Determinan COVID-19 terdiri dari host, agent, dan environment yang memengaruhi tingkat gejala COVID-19. Berdasarkan penjelasan tersebut, determinan tingkat gejala COVID-19 mencakup daya tahan tubuh, status vaksinasi, pengetahuan, umur, jenis kelamin, pendidikan, status kehamilan, pekerjaan, IMT, komorbid, kepadatan penduduk, mobilitas, dan ketepatan waktu dalam mendapat pelayanan. Adanya determinan tersebut dapat memengaruhi tingkat gejala infeksi COVID-19 pada pasien. (Alkautsar, 2021; Cen et al., 2020; Hidayani, 2020; Kementerian Kesehatan RI, 2020; Rahman et al., 2022; Yuliana, 2020).

Kabupaten Wonosobo merupakan kabupaten dengan positive rate tertinggi di Provinsi Jawa Tengah berdasarkan urutan yaitu Kabupaten Wonosobo (33%), Kabupaten Demak (28%), Kota Semarang (27,4%), Kabupaten Banyumas (20%), Kabupaten Blora (20%), Kabupaten Temanggung (18%), Kabupaten Sragen (17,25%), Kota Surakarta (17%), Kabupaten Kebumen (16,5%), dan Kabupaten Karanganyar (16%) (Pemprov Jateng, 2022). Adanya karakteristik penduduk didominasi penduduk usia rentan, Kabupaten Wonosobo memiliki kerawanan yang relatif tinggi. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Junitia & Herwanto (2022), usia memiliki hubungan yang bermakna dengan derajat beratnya infeksi COVID-19 dan terdapat adanya multikomorbiditas (≥ 2 komorbid). Masyarakat di Kabupaten Wonosobo juga kurang berpartisipasi dalam pelaksanaan protokol kesehatan seperti memakai masker, jaga jarak, dan mencuci tangan (Novandaya et al., 2021).

Pada tahun 2021, kasus COVID-19 di Kabupaten Wonosobo memiliki jumlah kasus konfirmasi 14.652 dengan jumlah penduduk 879.124 sehingga didapatkan incidence rate 1,66%. Angka kematian penduduk yang terkena COVID-19 sebesar 696 sehingga didapatkan CFR 4,8%. Kabupaten Wonosobo

menjadi tempat penelitian karena belum ada penelitian terdahulu yang membahas mengenai determinan yang memengaruhi tingkat gejala infeksi COVID-19 di daerah tersebut. Studi dilakukan di RSUD Setjonegoro karena rumah sakit tersebut menjadi rumah sakit rujukan COVID-19 di Kabupaten Wonosobo sehingga peneliti bisa mendapatkan data yang valid untuk dilakukan sebuah penelitian. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui hubungan determinan terhadap tingkat gejala infeksi COVID-19 di Kabupaten Wonosobo.

Metode

Penelitian ini menggunakan penelitian kuantitatif non eksperimental dengan menggunakan studi deskriptif. Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah cross sectional. Sampel ditentukan secara probability sampling dengan teknik simple random sampling. Besar sampel penelitian ini ditentukan menggunakan rumus uji hipotesis beda proporsi. Sampel dalam penelitian ini memiliki kriteria inklusi yaitu pasien RSUD Setjonegoro yang terinfeksi COVID-19 dan memiliki faktor yang memengaruhi tingkat gejala infeksi COVID-19, sedangkan kriteria eksklusi yaitu pasien RSUD Setjonegoro yang sudah meninggal. Sumber data penelitian ini menggunakan data sekunder yaitu data rekam medis yang diperoleh dari RSUD Setjonegoro Kabupaten Wonosobo berupa catatan rekam medis kasus COVID-19 pada tahun 2021. Penelitian dilakukan dengan pengambilan data rekam medis pada Desember 2022 hingga Januari 2023 di RSUD Setjonegoro Kabupaten Wonosobo. Data yang akan diambil merupakan data rekam medis dengan rentang Januari – Desember 2021. Analisis data dilakukan secara univariat dan bivariat. Analisis data univariat bertujuan untuk menjelaskan karakteristik setiap variabel penelitian. Pada analisis data univariat ini digunakan untuk menganalisis hubungan faktor risiko terhadap tingkat gejala infeksi COVID-19 di Kabupaten Wonosobo. Analisis data bivariat merupakan analisis yang dilakukan terhadap dua variabel yang diduga memiliki korelasi atau berhubungan. Pada penelitian ini digunakan uji chi square, karena variabel yang akan diteliti berbentuk kategorik. Uji chi square digunakan untuk menguji

hipotesis asosiasi/komparasi kelompok sampel tidak berpasangan pada dua kelompok sampel atau lebih dari dua kelompok sampel dengan skala pengukuran variabel kategorik. Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah catatan yang didesain oleh peneliti berdasarkan data sekunder yang didapatkan dari RSUD Setjonegoro Kabupaten Wonosobo. Penelitian ini dilakukan dengan maksud mendeskripsikan hubungan determinan dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 pada pasien di RSUD KRT Setjonegoro. Variabel terikat dalam penelitian ini yaitu tingkat gejala infeksi COVID-19. Variabel bebas dalam penelitian ini yaitu umur, jenis kelamin, status kehamilan, komorbid hipertensi, komorbid DM, komorbid kanker, komorbid PPOK, komorbid penyakit kardiovaskular, komorbid obesitas, komorbid penyakit ginjal, komorbid penyakit jantung, komorbid TB Paru, dan komorbid asma.

Hasil dan Pembahasan

Hasil penelitian diketahui bahwa karakteristik sampel berdasar tingkat gejala infeksi COVID-19 yaitu tingkat gejala ringan sebanyak 199 sampel (50,0%), tingkat gejala sedang sebanyak 118 sampel (29,6%), dan tingkat gejala berat sebanyak 81 sampel (20,4%). Berdasarkan umur, sampel yang berumur < 65 tahun sebanyak 338 sampel (84,9%) dan ≥ 65 tahun sebanyak 60 sampel (15,1%). Sebagian besar jenis kelamin sampel merupakan laki-laki yaitu sebanyak 209 sampel (52,5%), sedangkan sampel berjenis kelamin perempuan sebanyak 189 sampel (47,5%). Sampel yang mengalami kehamilan lebih banyak yaitu berjumlah 375 sampel (94,2%), sedangkan sampel yang tidak mengalami kehamilan sejumlah 23 sampel (5,8%).

Berdasarkan hasil analisis univariat pada tabel 1 diketahui bahwa terdapat beberapa komorbid pada sebagian sampel. Komorbid yang paling banyak ditemukan pada sampel yaitu hipertensi sebanyak 64 sampel (16,1%) dan yang tidak mempunyai komorbid hipertensi sebanyak 354 (83,9%). Komorbid DM merupakan komorbid terbanyak kedua setelah hipertensi dengan jumlah 48 sampel (12,1%) dan yang tidak mempunyai komorbid DM sebanyak 350 sampel (87,9%). Komorbid penyakit jantung menjadi komorbid terbanyak

ketiga dengan jumlah 15 sampel (3,8%) dan yang tidak mempunyai komorbid penyakit jantung sebanyak 383 sampel (96,2%). Sampel dengan komorbid kanker sebanyak 2 sampel (0,5%) dan tidak dengan komorbid kanker sebanyak 396 sampel (99,5%). Sebanyak 3 sampel (0,8%) mengalami komorbid PPOK, sedangkan 395 sampel (99,2%) tidak mengalami komorbid PPOK. Komorbid penyakit kardiovaskular dialami oleh sebanyak 4 sampel (1,0%) dan yang tidak mengalami sebanyak 394 sampel

(99,0%). Sampel dengan komorbid penyakit ginjal dialami oleh 3 sampel (0,8%) dan tidak dialami oleh 395 sampel (99,2%). Sebanyak 4 sampel (1,0%) mengalami komorbid TB Paru, sedangkan 394 sampel (99,0%) tidak mengalami komorbid TB Paru. Komorbid asma diderita oleh 8 sampel (2,0%) dan tidak diderita oleh 390 sampel (98,0%). Pada komorbid obesitas tidak ada sampel yang menderita, artinya 0 sampel (0,0%) mengalami obesitas dan 398 sampel (100,0%) tidak mengalami obesitas.

Tabel 1 Tabel Analisis Univariat Karakteristik Sampel yang Diteliti

Karakteristik Sampel	Kategori	N	%
Tingkat Gejala	Gejala Ringan	199	50,0%
	Gejala Sedang	118	29,6%
	Gejala Berat	81	20,4%
Umur	< 65 tahun	338	84,9%
	≥ 65 tahun	60	15,3%
Jenis Kelamin	Laki-laki	209	52,5%
	Perempuan	189	47,5%
Status Kehamilan	Ya	23	5,8%
	Tidak	375	94,2%
Komorbid Hipertensi	Ya	64	16,1%
	Tidak	334	83,9%
Komorbid DM	Ya	48	12,1%
	Tidak	350	87,9%
Komorbid Kanker	Ya	2	0,5%
	Tidak	396	99,5%
Komorbid PPOK	Ya	3	0,8%
	Tidak	395	99,2%
Komorbid Penyakit Kardiovaskular	Ya	4	1,0%
	Tidak	394	99,0%
Komorbid Obesitas	Ya	0	0,0%
	Tidak	398	100,0%
Komorbid Penyakit Ginjal	Ya	3	0,8%
	Tidak	395	99,2%
Komorbid Penyakit Jantung	Ya	15	3,8%
	Tidak	383	96,2%
Komorbid TB Paru	Ya	4	1,0%
	Tidak	394	99,4%
Komorbid Asma	Ya	8	2,0%
	Tidak	390	98,0%

Hasil analisis bivariat hubungan umur dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 dapat diketahui pada tabel 2 bahwa pasien COVID-19 yang memiliki umur < 65 tahun di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala ringan sebesar 177 orang (44,47%), tingkat gejala sedang sebesar 102 orang (25,63%), dan tingkat gejala berat sebesar 58 orang (14,57%). Sebaliknya, pasien dengan umur ≥ 65 tahun di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala rendah sebesar 21 orang (5,28%), tingkat gejala sedang sebesar 16 orang (4,02%), dan tingkat gejala berat sebesar 24 orang (6,05%). Hasil uji chi-square, diperoleh nilai probabilitas (p-value) sebesar 0,000 ($p < 0,05$) artinya terdapat hubungan yang bermakna antara umur dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 di RSUD Setjonegoro. Penelitian tersebut sejalan dengan penelitian Wuri Ratna Hidayani (2020) yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara umur dengan tingkat gejala COVID-19. Umur memiliki kaitan erat dengan kejadian COVID-19 karena orang yang sudah lanjut usia mengalami proses degeneratif anatomi dan fisiologi tubuh sehingga rentan terhadap penyakit dan imunitas menurun yang menyebabkan orang tersebut juga rentan memiliki komorbid yang dapat memperparah adanya COVID-19 (Hidayani, 2020).

Hasil analisis bivariat hubungan jenis kelamin dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 menunjukkan bahwa pasien COVID-19 yang memiliki jenis kelamin laki-laki di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala ringan sebesar 97 orang (24,37%), tingkat gejala sedang sebesar 61 orang (15,33%), dan tingkat gejala berat sebesar 50 orang (12,56%). Sebaliknya, pasien berjenis kelamin perempuan di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala rendah sebesar 101 orang (25,38%), tingkat gejala sedang sebesar 57 orang (14,32%), dan tingkat gejala berat sebesar 32 orang (8,04%). Hasil uji chi-square diperoleh nilai probabilitas (p-value) sebesar 0,186 ($p > 0,05$) artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna antara jenis kelamin dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 di RSUD Setjonegoro. Penelitian tersebut bertolak belakang dengan penelitian Cen et al. (2020) yang menjelaskan bahwa tingkat keparahan penyakit yang lebih tinggi ditemukan terkait demografi salah satunya jenis

kelamin terutama laki-laki. Hasil penelitian bertolak belakang disebabkan pasien berjenis kelamin laki-laki memiliki risiko tingkat sedang dan berat lebih banyak dibandingkan dengan pasien berjenis kelamin perempuan. Jenis kelamin laki-laki dengan usia di atas 65 tahun menjadi faktor risiko yang signifikan untuk perkembangan penyakit, yang konsisten dengan temuan sebelumnya.

Hasil analisis bivariat hubungan status kehamilan dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 diketahui bahwa pasien COVID-19 yang sedang dalam masa kehamilan di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala ringan sebesar 20 orang (5,03%), tingkat gejala sedang sebesar 3 orang (0,75%), dan tingkat gejala berat sebesar 0 orang (0,00%). Sebaliknya, pasien yang tidak sedang dalam masa kehamilan di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala rendah sebesar 178 orang (44,72%), tingkat gejala sedang sebesar 115 orang (28,89%), dan tingkat gejala berat sebesar 82 orang (20,60%). Hasil uji chi-square, diperoleh nilai probabilitas (p-value) sebesar 0,001 ($p < 0,05$) artinya terdapat hubungan yang bermakna antara status kehamilan dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 di RSUD Setjonegoro. Penelitian tersebut sejalan dengan penelitian Januszewski et al. (2022) yang menunjukkan bahwa status kehamilan berkorelasi dengan tingkat gejala infeksi COVID-19. Keterlibatan paru-paru yang ditunjukkan oleh CT scan saat masuk berkorelasi dengan keparahan klinis COVID-19 yang lebih besar. Rata-rata wanita hamil masuk rumah sakit pada minggu ke-30 kehamilan dengan disertai dispnea, batuk, dan demam sebagai gejala utama. Adanya diabetes dan hipertensi juga memengaruhi wanita hamil untuk perjalanan penyakit yang lebih parah (Januszewski et al., 2022).

Hasil analisis bivariat hubungan komorbid hipertensi dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 diketahui bahwa pasien COVID-19 yang memiliki komorbid hipertensi di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala ringan sebesar 27 orang (6,78%), tingkat gejala sedang sebesar 25 orang (6,28%), dan tingkat gejala berat sebesar 12 orang (3,02%). Sebaliknya, pasien yang tidak memiliki komorbid hipertensi di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala rendah sebesar 171 orang

(42,96%), tingkat gejala sedang sebesar 93 orang (23,37%), dan tingkat gejala berat sebesar 70 orang (17,59%). Hasil uji chi-square, diperoleh nilai probabilitas (p-value) sebesar 0,194 ($p > 0,05$) artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna antara komorbid hipertensi dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 di RSUD Setjonegoro. Penelitian tersebut bertolak belakang dengan penelitian Fang et al. (2020) yang menjelaskan bahwa hipertensi menjadi aspek penting yang dapat memengaruhi tingkat keparahan penyakit dan prognosis COVID-19. Hasil penelitian bertolak belakang disebabkan jumlah pasien yang tidak mengalami komorbid hipertensi lebih banyak dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami hipertensi.

Hasil analisis bivariat hubungan antara komorbid diabetes melitus dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 diketahui bahwa pasien COVID-19 yang memiliki komorbid DM di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala ringan sebesar 20 orang (6,78%), tingkat gejala sedang sebesar 15 orang (6,28%), dan tingkat gejala berat sebesar 13 orang (3,02%). Sebaliknya, pasien yang tidak memiliki komorbid DM di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala rendah sebesar 178 orang (42,96%), tingkat gejala sedang sebesar 103 orang (23,37%), dan tingkat gejala berat sebesar 69 orang (17,59%). Hasil uji chi-square, diperoleh nilai probabilitas (p-value) sebesar 0,391 ($p > 0,05$) artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna antara komorbid DM dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 di RSUD Setjonegoro. Penelitian tersebut bertolak belakang dengan penelitian Karyono dan Wicaksana (2020) yang menjelaskan bahwa pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes melitus terdapat peningkatan keparahan sebesar 1,55 kali lipat dibandingkan tanpa komorbid DM. Pasien dengan diabetes memiliki peningkatan risiko komplikasi parah termasuk Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) dan kegagalan multi-organ. Pasien dengan diabetes sebagai komorbiditas berisiko lebih tinggi mengalami efek samping yang parah akibat infeksi.

Hasil analisis bivariat hubungan antara komorbid kanker dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 diketahui bahwa pasien COVID-19 yang memiliki komorbid kanker di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala ringan

sebesar 0 orang (0,00%), tingkat gejala sedang sebesar 0 orang (0,00%), dan tingkat gejala berat sebesar 2 orang (0,00%). Sebaliknya, pasien yang tidak memiliki komorbid kanker di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala rendah sebesar 198 orang (49,75%), tingkat gejala sedang sebesar 118 orang (29,65%), dan tingkat gejala berat sebesar 80 orang (20,10%). Syarat dilakukan uji chi-square pada variabel ini tidak terpenuhi sehingga menggunakan uji alternatif kolmogorov smirnov yang diperoleh nilai probabilitas (p-value) sebesar 0,159 ($p > 0,05$) artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna antara komorbid kanker dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 di RSUD Setjonegoro. Kanker diasosiasikan dengan reaksi immunosupresif, sitokin yang berlebihan, supresi induksi agen proinflamasi, dan gangguan maturasi sel dendritik sehingga menurunkan respon imun yang berakibat pada luaran yang buruk (Rumende et al., 2020). Pasien kanker mungkin berisiko tinggi untuk COVID-19 karena mereka sering melakukan kontak tingkat tinggi dengan petugas kesehatan. Dalam penelitian Q. Wang et al. (2021), pasien dengan kanker yang lebih mematikan (kanker dengan prognosis lebih buruk), seperti kanker pankreas dan kanker hati (aORs, 6.26 dan 6.49), tidak memiliki risiko infeksi COVID-19 yang lebih tinggi dibandingkan dengan kanker yang kurang mematikan seperti leukemia dan NHL (aORs, 12.16 dan 8.54), menunjukkan bahwa meskipun tingkat kontak perawatan kesehatan yang tinggi mungkin berkontribusi terhadap peningkatan risiko COVID-19 pada pasien dengan kanker, kanker itu sendiri memiliki efek langsung pada risiko pasien terhadap infeksi COVID-19.

Hasil analisis bivariat hubungan antara komorbid PPOK dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 diketahui bahwa pasien COVID-19 yang memiliki komorbid PPOK di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala ringan sebesar 0 orang (0,00%), tingkat gejala sedang sebesar 2 orang (0,50%), dan tingkat gejala berat sebesar 1 orang (0,25%). Sebaliknya, pasien yang tidak memiliki komorbid PPOK di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala rendah sebesar 198 orang (49,75%), tingkat gejala sedang sebesar 116 orang (29,15%), dan tingkat gejala berat sebesar 81 orang (20,35%).

Syarat dilakukan uji chi-square pada variabel ini tidak terpenuhi sehingga menggunakan uji alternatif kolmogorov smirnov yang diperoleh nilai probabilitas (p-value) sebesar 0,443 ($p > 0,05$) artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna antara komorbid PPOK dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 di RSUD Setjonegoro. Penelitian tersebut bertolak belakang dengan penelitian Fang et al. (2020) yang menjelaskan bahwa PPOK berkontribusi paling besar pada penerimaan ke ICU sehingga menjadi indikator utama untuk tingkat keparahan dan prognosis COVID-19. Hubungan PPOK dengan COVID-19 diperkirakan bahwa terdapat hubungan dengan ACE-2 di mana spike protein (protein S) dari SARS-CoV-2 mengikat untuk mempenetrasi sel (Negara et al., 2022).

Hasil analisis bivariat hubungan antara komorbid penyakit kardiovaskular dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 diketahui bahwa pasien COVID-19 yang memiliki komorbid penyakit kardiovaskular di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala ringan sebanyak 3 orang (0,75%), tingkat gejala sedang sebesar 1 orang (0,25%), dan tingkat gejala berat sebesar 0 (0,00%). Sebaliknya, pasien yang tidak memiliki komorbid penyakit kardiovaskular di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala rendah sebesar 195 (48,99%) orang, tingkat gejala sedang sebesar 117 orang (29,40%), dan tingkat gejala berat sebesar 82 orang (20,60%). Syarat dilakukan uji chi-square pada variabel ini tidak terpenuhi sehingga menggunakan uji alternatif kolmogorov smirnov yang diperoleh nilai probabilitas (p-value) sebesar 0,959 ($p > 0,05$) artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna antara komorbid penyakit kardiovaskular dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 di RSUD Setjonegoro. Penelitian tersebut bertolak belakang dengan penelitian Hasanah et al. (2020) bahwa pasien dengan penyakit kardiovaskular menjadi populasi yang berisiko tinggi ketika menderita COVID-19. Respons hipo dan hiperimun pada pasien dengan penyakit kardiovaskular dapat berkontribusi pada tingkat keparahan penyakit COVID-19. Respons inflamasi sistemik atau badai sitokin dapat menyebabkan kematian sel dan disfungsi multiorgan, serta fenomena autoimun akhir telah dipostulasikan

berkontribusi terhadap disfungsi otonom (Chung et al., 2021).

Hasil penelitian bivariat hubungan komorbid penyakit ginjal dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 diketahui bahwa pasien COVID-19 yang memiliki komorbid penyakit ginjal di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala ringan sebesar 1 orang (0,25%), tingkat gejala sedang sebesar 1 orang (0,25%), dan tingkat gejala berat sebesar 1 orang (0,25%). Sebaliknya, pasien yang tidak memiliki komorbid penyakit ginjal di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala rendah sebesar 197 orang (49,50%), tingkat gejala sedang sebesar 117 orang (29,40%), dan tingkat gejala berat sebesar 81 orang (20,35%). Syarat dilakukan uji chi-square pada variabel ini tidak terpenuhi sehingga menggunakan uji alternatif kolmogorov smirnov yang diperoleh nilai probabilitas (p-value) sebesar 1,000 ($p > 0,05$) artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna antara komorbid penyakit ginjal dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 di RSUD Setjonegoro. Penelitian tersebut bertolak belakang dengan penelitian Pecly et al. (2021) yang menjelaskan bahwa penyakit ginjal memiliki hubungan dalam memberikan hasil klinis yang lebih buruk dan prognosis yang lebih buruk pada pasien dengan infeksi COVID-19. Pasien dengan penyakit ginjal terdapat kemungkinan untuk melakukan transplantasi ginjal sehingga tingginya jumlah interaksi perawatan kesehatan dan sosial yang tidak dapat dihindari, kerentanan terhadap infeksi sebagai konsekuensi dari imunosupresi, atau akses yang lebih besar ke pengujian karena risiko penyakit parah yang lebih tinggi atau sebagai hasil dari hubungan yang terjalin dengan penyedia layanan kesehatan (Mahalingasivam et al., 2022).

Hasil penelitian bivariat hubungan penyakit jantung dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 diketahui bahwa pasien COVID-19 yang memiliki komorbid penyakit jantung di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala ringan sebesar 4 orang (1,01%), tingkat gejala sedang sebesar 7 orang (1,76%), dan tingkat gejala berat sebesar 4 orang (1,01%). Sebaliknya, pasien yang tidak memiliki komorbid penyakit jantung di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala rendah sebesar 194 orang (48,74%), tingkat

gejala sedang sebesar 111 orang (27,89%), dan tingkat gejala berat sebesar 78 orang (19,60%). Syarat dilakukan uji chi-square pada variabel ini tidak terpenuhi sehingga menggunakan uji alternatif kolmogorov smirnov yang diperoleh nilai probabilitas (p-value) sebesar 0,377 ($p > 0,05$) artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna antara komorbid penyakit jantung dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 di RSUD Setjonegoro. Penelitian tersebut sejalan dengan penelitian Nisa (2021) bahwa tidak terdapat korelasi antara penyakit jantung dengan kejadian COVID-19 di RS Islam Sultan Agung Semarang. Hasil tersebut bertolak belakang dengan penelitian Liang et al. (2021) bahwa terdapat hubungan antara penyakit jantung koroner dan prognosis buruk COVID-19 dipengaruhi oleh hipertensi dengan p-value sebesar 0,004.

Hasil penelitian bivariat hubungan komorbid TB paru dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 diketahui bahwa pasien COVID-19 yang memiliki komorbid penyakit TB paru di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala ringan sebesar 3 orang (0,75%), tingkat gejala sedang sebesar 1 orang (0,25%), dan tingkat gejala berat sebesar 0 orang (0,00%). Sebaliknya, pasien yang tidak memiliki komorbid penyakit TB paru di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala rendah sebesar 195 orang (48,99%), tingkat gejala sedang sebesar 117 orang (29,40%), dan tingkat gejala berat sebesar 82 orang (20,60%). Syarat dilakukan uji chi-square pada variabel ini tidak terpenuhi sehingga menggunakan uji alternatif kolmogorov smirnov yang diperoleh nilai probabilitas (p-value) sebesar 0,959 ($p > 0,05$) artinya tidak

terdapat hubungan yang bermakna antara komorbid penyakit paru dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 di RSUD Setjonegoro. Penelitian tersebut bertolak belakang dengan penelitian yang dilakukan Negara et al. (2022) bahwa terdapat korelasi antara TB Paru dengan derajat infeksi COVID-19. Pasien yang memiliki TB Paru mayoritas mengalami derajat infeksi COVID-19 berat.

Hasil penelitian analisis bivariat hubungan komorbid asma dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 diketahui bahwa pasien COVID-19 yang memiliki komorbid asma di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala ringan sebesar 2 orang (0,50%), tingkat gejala sedang sebesar 3 orang (0,75%), dan tingkat gejala berat sebesar 2 orang (0,50%). Sebaliknya, pasien yang tidak memiliki komorbid asma di RSUD Setjonegoro dengan tingkat gejala rendah sebesar 196 orang (49,25%), tingkat gejala sedang sebesar 115 orang (28,89%), dan tingkat gejala berat sebesar 80 orang (20,10%). Syarat dilakukan uji chi-square pada variabel ini tidak terpenuhi sehingga menggunakan uji alternatif kolmogorov smirnov yang diperoleh nilai probabilitas (p-value) sebesar 0,907 ($p > 0,05$) artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna antara komorbid penyakit asma dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 di RSUD Setjonegoro. Penelitian tersebut bertolak belakang dengan penelitian yang dilakukan Negara et al. (2022) bahwa terdapat hubungan asma dengan derajat infeksi COVID-19 menunjukkan bahwa pada subjek penelitian yang memiliki asma mayoritas mengalami derajat infeksi COVID-19 berat.

Tabel 2 Tabel Analisis Bivariat Antar Variabel Menggunakan Uji *Chi Square*

Variabel	Tingkat Gejala						Jumlah		p-value
	Ringan		Sedang		Berat				
	Σ	%	Σ	%	Σ	%	Σ	%	
Umur									
< 65 tahun	177	44,47%	102	25,63%	58	14,57%	337	84,67%	0,000
≥ 65 tahun	21	5,28%	16	4,02%	24	6,03%	61	15,33%	
Jumlah	198	49,75%	118	29,65%	82	20,60%	398	100,00%	
Jenis Kelamin									
Laki-laki	97	24,37%	61	15,33%	50	12,56%	208	52,26%	0,186
Perempuan	101	25,38%	57	14,32%	32	8,04%	190	47,74%	
Jumlah	198	49,75%	118	29,65%	82	20,60%	398	100,00%	
Status Kehamilan									
Ya	20	5,03%	3	0,75%	0	0,00%	23	5,78%	0,001
Tidak	178	44,72%	115	28,89%	82	20,60%	375	94,22%	
Jumlah	198	49,75%	118	29,64%	82	20,60%	398	100,00%	
Komorbid Hipertensi									
Ya	27	6,78%	25	6,28%	12	3,02%	64	16,08%	0,194
Tidak	171	42,96%	93	23,37%	70	17,59%	334	83,92%	
Jumlah	198	49,74%	118	29,65%	82	20,61%	398	100,00%	
Komorbid DM									
Ya	20	6,78%	15	6,28%	13	3,02%	48	12,06%	0,391
Tidak	178	42,96%	103	23,37%	69	17,59%	350	87,94%	
Jumlah	198	49,74%	118	29,65%	82	20,61%	398	100,00%	
Komorbid Kanker									
Ya	0	0,00%	0	0,00%	2	0,00%	2	0,50%	0,159
Tidak	198	49,75%	118	29,65%	80	20,10%	396	99,50%	
Jumlah	198	49,75%	118	29,65%	82	20,10%	398	100,00%	
Komorbid PPOK									
Ya	0	0,00%	2	0,50%	1	0,25%	3	0,75%	0,443
Tidak	198	49,75%	116	29,15%	81	20,35%	395	99,25%	
Jumlah	198	49,75%	118	29,65%	82	20,60%	398	100,00%	
Komorbid Penyakit Kardiovaskular									
Ya	3	0,75%	1	0,25%	0	0,00%	4	1,01%	0,959
Tidak	195	48,99%	117	29,40%	82	20,60%	394	98,99%	
Jumlah	198	49,74%	118	29,65%	82	20,60%	398	100,00%	
Komorbid Penyakit Ginjal									
Ya	1	0,25%	1	0,25%	1	0,25%	3	0,75%	1,000
Tidak	197	49,50%	117	29,40%	81	20,35%	395	99,25%	
Jumlah	198	49,75%	118	29,65%	82	20,60%	398	100,00%	

Komorbid Penyakit Jantung

Ya	4	1,01%	7	1,76%	4	1,01%	15	3,77%	0,377
Tidak	194	48,74%	111	27,89%	78	19,60%	383	96,23%	
Jumlah	198	49,75%	118	29,65%	82	20,61%	398	100,00%	

Komorbid TB Paru

Ya	3	0,75%	1	0,25%	0	0,00%	4	1,01%	0,959
Tidak	195	48,99%	117	29,40%	82	20,60%	394	98,99%	
Jumlah	198	49,74%	118	29,65%	82	20,60%	398	100,00%	

Komorbid Asma

Ya	2	0,50%	3	0,75%	2	0,50%	7	1,76%	0,907
Tidak	196	49,25%	115	28,89%	80	20,10%	391	98,24%	
Jumlah	198	49,75%	118	29,64%	82	20,60%	398	100,00%	

Kesimpulan

Kesimpulan penelitian ini adalah determinan yang berhubungan dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 pada pasien di RSUD KRT Setjonegoro yaitu umur dan status kehamilan, sedangkan faktor yang tidak berhubungan dengan tingkat gejala infeksi COVID-19 pada pasien di RSUD KRT Setjonegoro yaitu jenis kelamin, komorbid hipertensi, komorbid diabetes melitus, komorbid kanker, komorbid PPOK, komorbid penyakit kardiovaskular, komorbid penyakit ginjal, komorbid penyakit jantung, komorbid TB, dan komorbid asma.

Daftar Pustaka

- Alkautsar, A. (2021). Hubungan Penyakit Komorbid Dengan Tingkat Keparahannya Pasien COVID-19. *Jurnal Medika Utama*, 03(01), 1488–1494. <http://jurnalmedikahutama.com/index.php/JMH/article/view/302/206>
- Cen, Y., Chen, X., Shen, Y., Zhang, X.-H., Lei, Y., Xu, C., Jiang, W.-R., Xu, H.-T., Chen, Y., Zhu, J., Zhang, L.-L., & Liu, Y.-H. (2020). Risk factors for disease progression in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019-a multi-centre observational study. *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 26(9), 1242–1247. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.041>
- Chung, M. K., Zidar, D. A., Bristow, M. R., Cameron, S. J., Chan, T., Harding, C. V. 3rd, Kwon, D. H., Singh, T., Tilton, J. C., Tsai, E. J., Tucker, N. R., Barnard, J., & Loscalzo, J. (2021). COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *Circulation Research*, 128(8), 1214–1236. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.317997>
- Fang, X., Li, S., Yu, H., Wang, P., Zhang, Y., Chen, Z., Li, Y., Cheng, L., Li, W., Jia, H., & Ma, X. (2020). Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging*, 12(13), 12493–12503. <https://doi.org/10.18632/aging.103579>
- Hasanah, D. Y., Nauli, S. E., Dewi, P. P., Suryani, L. D., Suryana, N. M., Putri, V. K. P., & Aditya, W. (2020). Gangguan Kardiovaskular pada Infeksi COVID-19. *Indonesian Journal of Cardiology*, 41(2), 59–68. <https://doi.org/10.30701/ijc.994>
- Hidayani, W. R. (2020). Faktor Faktor Risiko yang Berhubungan Dengan COVID-19: Literature Review. *JUKMAS: Jurnal Untuk Masyarakat Sehat (JUKMAS)*, 4(2), 120–134. <https://doi.org/https://doi.org/10.52643/jukmas.v4i2.1015>
- Januszewski, M., Ziuzia-Januszewska, L., Jakimiuk, A. A., Oleksik, T., Pokulniewicz, M., Wierzb, W., Kozłowski, K., & Jakimiuk, A. J. (2022). Predictors of COVID-19 Severity Among Pregnant Patients. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 22(6), 1005–1015. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2022.7181>
- Junitia, B., & Herwanto, V. (2022). Hubungan Antara Status Demografi Dengan Derajat Beratnya Penyakit COVID-19 di Rumah Sakit Siloam Kebon Jeruk Jakarta Barat. *PREPOTIF Jurnal Kesehatan Masyarakat*, 6(2), 1832–1837. <https://doi.org/https://doi.org/10.31004/prepotif.v6i2.5527>
- Karyono, D. R., & Wicaksana, A. L. (2020). Current Prevalence, Characteristics, and Comorbidities of Patients with COVID-19 in Indonesia. *Journal of Community*

- Empowerment for Health*, 3(2), 77–84. <https://doi.org/https://doi.org/10.22146/jcoemph.57325>
- Kementerian Kesehatan RI. (2020). *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19)* (L. Aziza, A. Aqmarina, & M. Ihsan (eds.); 5th ed.). Kementerian Kesehatan RI. https://infeksiemerging.kemkes.go.id/download/REV-05_Pedoman_P2_COVID-19_13_Juli_2020_1.pdf
- Liang, C., Zhang, W., Li, S., & Qin, G. (2021). Coronary heart disease and COVID-19: A meta-analysis. *Medicina Clinica*, 156(11), 547–554. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.12.017>
- Mahalingasivam, V., Su, G., Iwagami, M., Davids, M. R., Wetmore, J. B., & Nitsch, D. (2022). COVID-19 and kidney disease: insights from epidemiology to inform clinical practice. *Nature Reviews. Nephrology*, 18(8), 485–498. <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00570-3>
- Negara, I. N. A. K., Budhitresna, A. A. G., & Sari, N. L. P. E. K. (2022). Hubungan Antara Komorbiditas Dengan Derajat Keparahan Infeksi COVID-19 di Rumah Sakit Sanjiwani Gianyar. *AMJ (Aesculapius Medical Journal)*, 2(1), 13–20. <https://www.ejournal.warmadewa.ac.id/index.php/amj/article/view/4604/3688>
- Nisa, N. C. (2021). *Korelasi Antara Penyakit Jantung Dengan Kejadian COVID-19*. Universitas Islam Sultan Agung Semarang.
- Novandaya, Z., Wijaya, H. B., & Faniza, V. (2021). Evaluasi Ketangguhan Wilayah Kabupaten Wonosobo Terhadap Bencana PAndemi COVID-19. *Region*, 16(2), 201–212. <https://doi.org/gejala umum covid-19 di kabupaten wonosobo>
- Pecly, I. M. D., Azevedo, R. B., Muxfeldt, E. S., Botelho, B. G., Albuquerque, G. G., Diniz, P. H. P., Silva, R., & Rodrigues, C. I. S. (2021). COVID-19 and chronic kidney disease: a comprehensive review. *Jornal Brasileiro de Nefrologia: 'orgao Oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*, 43(3), 383–399. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0203>
- Pemprov Jateng. (2022). *Statistik Kasus COVID-19 Jawa Tengah*. Tanggah COVID-19.
- Rahman, F. S., Heriyani, F., Nurrasyidah, I., Noor, M. S., & Washilah, S. (2022). Hubungan Tingkat Pendidikan dan Pekerjaan Dengan Kejadian COVID-19 di Puskesmas Pemurus Dalam Kota Banjarmasin. *Homeostatis*, 5(1), 1–10.
- Rumende, C. M., Susilo, A., Wijaksono, C., Santoso, W. D., Yulianti, M., Kurniawan, H., Sinto, R., Singh, G., Nainggolan, L., Juwita, E., Chen, K., Widhani, A., Wijaya, E., Wicaksana, B., Maksum, M., Annisa, F., Jasirwan, C. O. M., & Yuniastuti, E. (2020). Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 7(1), 45–67. <https://doi.org/https://doi.org/10.7454/jpdi.v7i1.415>
- Wang, Q., Berger, N. A., & Xu, R. (2021). Analyses of Risk, Racial Disparity, and Outcomes Among US Patients With Cancer and COVID-19 Infection. *JAMA Oncology*, 7(2), 220–227. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6178>
- WHO. (2017). *Determinants of Health*. WHO. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/determinants-of-health>
- WHO. (2021). *Indonesia: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard*. World Health Organization. <https://covid19.who.int/region/searo/country/id>
- Yuliana, L. W. (2020). Karakteristik Gejala Klinis Kehamilan dengan Coronavirus Disease (COVID-19). *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 9(2), 726–734. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.397>
- Zaki, N., Alashwal, H., & Ibrahim, S. (2020). Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: A systematic review. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(5), 1133–1142. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.005>
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>