



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

## Hubungan penyakit komorbiditas terhadap derajat klinis COVID-19



CrossMark

Kadek Wisnu Segara Karya<sup>1\*</sup>, I Made Suwidnya<sup>2</sup>, Beny Surya Wijaya<sup>2</sup>

### ABSTRACT

**Introduction:** Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is a viral infection caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Comorbidity is a risk factor for severity and mortality in COVID-19. The high prevalence of COVID-19 accompanied by a wide clinical variation makes determining the predictors of COVID-19 clinical severity an important endeavor.

**Methods:** A cross-sectional study was conducted at Bhayangkara Hospital Denpasar. Demographic and clinical data of inpatients aged 18 years with COVID-19 were collected from August 2020-January 2021 with the total sampling method. Inclusion criteria included 18 years of age hospitalized with a confirmed COVID-19 diagnosis by SARS-CoV-2 RT-PCR examination. The samples were categorized into severe-critical and moderate infection. Data was analyzed in both descriptive and analytics manner.

**Results:** There were 153 COVID-19 patients with an average age of  $47 \pm 15$  years, and the majority were male (60%). Most experienced moderate symptoms (77.1%). The main symptoms included fever (71.9%),

shortness of breath (16.3%) and cough (7.2%). Almost half had comorbidities (42.8%). The most common were hypertension (21.6%) and diabetes mellitus (17.6%), followed by chronic kidney disease (5.9%) and heart disease (4.6%). Most of the patients (71.9%) had a normal chest x-ray. Most patients did not need a referral (86.3%) and were treated with a median length of stay of 12.5 days. The mortality rate was 2%. The results of bivariate analysis showed that patients aged >50 years, comorbidities and abnormal chest x-rays were associated with severe infection. Comorbidities of hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease were associated with severe-critical infection. In the multivariate analysis, only abnormal chest x-ray images and the presence of comorbid diseases were associated with the clinical degree of severe-critical COVID-19.

**Conclusion:** The presence of comorbid hypertension, diabetes mellitus, chronic disease accompanied by an abnormal chest x-ray was a predictor of severe-critical COVID-19 infection.

**Keywords:** COVID-19, SARS-COV-2, Comorbidity, Hypertension, Diabetes Mellitus, Chronic Kidney Disease.

**Cite This Article:** Karya, K.W.S., Suwidnya, I.M., Wijaya, B.S. 2021. Hubungan penyakit komorbiditas terhadap derajat klinis COVID-19. *Intisari Sains Medis* 12(2): 708-717. DOI: [10.15562/ism.v12i2.1143](https://doi.org/10.15562/ism.v12i2.1143)

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) adalah penyakit infeksi virus yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Komorbiditas merupakan faktor risiko keparahan dan mortalitas pada pasien COVID-19. Tingginya prevalensi COVID-19 disertai dengan variasi klinis yang luas mengindikasikan bahwa telaah prediktor derajat klinis COVID-19 sangat diperlukan.

**Metode:** Penelitian analitik potong lintang dilakukan di Rumah Sakit Bhayangkara Denpasar. Data demografi dan klinis pasien rawat inap usia  $\geq 18$  tahun dengan COVID-19 dikumpulkan pada periode Agustus 2020-Januari 2021 dengan metode *Total Sampling*. Kriteria inklusi meliputi pasien usia  $\geq 18$  tahun yang menjalani rawat inap dengan diagnosis COVID-19 yang terkonfirmasi dengan pemeriksaan RT-PCR SARS-CoV-2. Sampel dikategorikan menjadi derajat

berat-kritis dan sedang. Analisis data dilakukan secara deskriptif dan analitik.

**Hasil:** Terdapat 153 pasien COVID-19 dengan rerata usia  $47 \pm 15$  tahun dan mayoritas laki-laki (60%). Sebagian besar pasien mengalami gejala sedang (77,1%). Gejala utama meliputi demam (71,9%), sesak (16,3%) dan batuk (7,2%). Sebagian pasien memiliki komorbiditas (42,8%). Komorbiditas yang ada paling banyak ditemukan adalah hipertensi (21,6%) dan diabetes melitus (17,6%), diikuti dengan gagal ginjal kronis (5,9%) dan penyakit jantung (4,6%). Sebagian besar pasien (71,9%) menunjukkan hasil bacaan *x-ray thorax* normal. Mayoritas pasien tidak dirujuk (86,3%) dengan median lama rawat inap 12,5 hari. Hanya 2% pasien yang meninggal. Hasil analisis bivariat menunjukkan pasien dengan usia >50 tahun, adanya komorbid dan gambaran *x-ray thorax* abnormal berhubungan dengan

<sup>1</sup>Rumah Sakit Umum Bhayangkara, Denpasar, Bali;

<sup>2</sup>Departemen Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Bhayangkara, Denpasar, Bali;

\*Korespondensi:

Kadek Wisnu Segara Karya;  
Rumah Sakit Bhayangkara, Denpasar, Bali;  
[wisnuverbind@gmail.com](mailto:wisnuverbind@gmail.com)

Diterima: 17-06-2021  
Disetujui: 20-08-2021  
Diterbitkan: 31-08-2021

derajat berat-kritis. Komorbiditas hipertensi, diabetes melitus dan gagal ginjal kronik yang masing-masing berhubungan dengan derajat klinis COVID-19 berat-kritis. Pada analisis multivariat hanya gambaran *x-ray thorax* abnormal dan adanya penyakit komorbiditas yang berhubungan dengan derajat klinis COVID-19

berat-kritis.

**Simpulan:** Adanya penyakit komorbid hipertensi, diabetes melitus, penyakit ginjal kronis disertai gambaran *x-ray thorax* abnormal merupakan faktor prediktor infeksi COVID-19 derajat berat-kritis.

**Kata kunci:** COVID-19, SARS-CoV-2, Komorbiditas, Hipertensi, Diabetes Melitus, Penyakit Ginjal Kronis.

**Sitasi Artikel ini:** Karya, K.W.S., Suwidnya, I.M., Wijaya, B.S. 2021. Hubungan penyakit komorbiditas terhadap derajat klinis COVID-19. *Intisari Sains Medis* 12(2): 708-717. DOI: [10.15562/ism.v12i2.1143](https://doi.org/10.15562/ism.v12i2.1143)

## PENDAHULUAN

*Coronavirus Disease* 2019 (COVID-19) adalah penyakit infeksi virus yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Meluasnya kasus COVID-19 ke berbagai negara dengan peningkatan angka kejadian yang cepat, menyebabkan WHO menetapkan COVID-19 sebagai pandemi pada tanggal 11 Maret 2020.<sup>1,2</sup> Data kasus terkonfirmasi COVID-19 di dunia terus bertambah dan hingga saat ini belum terdapat tanda-tanda tren penurunan jumlah kasus.<sup>2</sup>

Tanda dan gejala umum infeksi COVID-19 berupa gejala gangguan pernapasan akut seperti demam, batuk dan sesak napas. Kasus COVID-19 derajat berat dapat menimbulkan pneumonia, gagal napas, gagal ginjal, dan bahkan kematian.<sup>3</sup> Gejala COVID-19 muncul secara bertahap dan pada awalnya bersifat ringan. Beberapa orang yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala apa pun sedangkan beberapa pasien mengalami sesak, rasa nyeri, hidung tersumbat, pilek, nyeri kepala, konjungtivitis, sakit tenggorokan, diare, hilang penghidu, dan ruam kulit.<sup>1,3</sup> Sebagian kecil pasien COVID-19 dapat dengan cepat berkembang menjadi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS).<sup>4</sup>

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa usia >65 tahun, laki-laki, dan memiliki penyakit komorbiditas menjadi faktor risiko independen bertambah beratnya derajat penyakit dan kematian dari COVID-19.<sup>5-7</sup> Hasil analisis data klinis dan epidemiologi COVID-19 menunjukkan bahwa 20-51% pasien COVID-19 memiliki setidaknya satu komorbiditas seperti hipertensi (21,1%),

penyakit kardiovaskular (8,4%), diabetes (9,7%), dan penyakit saluran nafas (1,5%).<sup>7,8</sup> Ejaz H, *et al* (2020) menemukan angka kematian pasien terkonfirmasi COVID-19 yang memiliki komorbiditas di Cina, masing-masing yaitu hipertensi 9,5%, diabetes 7,4%, penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) 7%, penyakit kardiovaskular 7,3%, penyakit hati 2,4%, obesitas 13%, penyakit ginjal 0,7%, dan keganasan 2%. Data lain dari Itali, menemukan angka kematian infeksi COVID-19 dengan hipertensi 73,8%, diabetes 35,5%, PPOK 13,7%, penyakit kardiovaskular 42,5%, penyakit hati 3,7%, obesitas 8,5%, penyakit ginjal 20,2%, dan keganasan 5%.<sup>9</sup> Angka-angka tersebut jauh diatas perkiraan *case fatality rate* COVID-19 secara umum.

Hasil penelitian-penelitian yang dipaparkan sebelumnya menunjukkan bahwa komorbiditas merupakan faktor risiko keparahan (*severity*) dan mortalitas pada pasien COVID-19. Selain itu, tingginya prevalensi COVID-19 disertai dengan variasi klinis yang luas mengindikasikan bahwa telaah prediktor derajat klinis COVID-19 sangat diperlukan. Untuk menjawab hal itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan komorbiditas serta faktor klinis lain yang dapat memprediksi prognosis pasien COVID-19 yang menjalani rawat inap.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik potong lintang yang dilakukan di Rumah Sakit Bhayangkara Denpasar pada bulan Januari 2021. Sampel dikumpulkan dengan metode *Total Sampling* dari bulan Agustus 2020 (rumah sakit menjalankan

perawatan pasien COVID-19) hingga pengumpulan data dimulai (Januari 2021). Kriteria inklusi meliputi pasien usia  $\geq 18$  tahun yang menjalani rawat inap dengan diagnosis COVID-19 yang terkonfirmasi dengan pemeriksaan RT-PCR SARS-CoV-2. Data berupa usia, jenis kelamin, gejala klinis, penyakit komorbiditas, hasil pemeriksaan fisik, dan hasil pemeriksaan penunjang (laboratorium dan radiologis), lama rawat inap, serta luaran perawatan dikumpulkan dari rekam medis pasien. Pasien dengan catatan medis yang tidak lengkap dieksklusi dari penelitian. Penyakit komorbiditas meliputi penyakit penyerta yang melalui beberapa mekanisme dapat memperberat gambaran klinis COVID-19, seperti diabetes, hipertensi, obesitas PPOK, asma, penyakit kardiovaskular, penyakit hati, penyakit ginjal, HIV, dan keganasan.<sup>9</sup> Penelitian ini telah mendapatkan ijin dari Komite Etik Rumah Sakit Bhayangkara Denpasar (no B/82/IX/DIK.2.6./2021/Rumkit).

Data klinis yang telah dikumpulkan kemudian dianalisis untuk menentukan derajat klinis COVID-19. Derajat penyakit pada COVID-19 dibagi menjadi 5 tingkat berdasarkan pedoman tatalaksana COVID-19, yaitu tanpa gejala, gejala ringan (demam, batuk, *fatigue*, anoreksia, napas pendek, mialgia, sakit tenggorokan, kongesti hidung, sakit kepala, diare, mual, muntah, anosmia dan/atau ageusia), gejala sedang (tanda klinis pneumonia dengan  $SpO_2 \geq 93\%$ ), gejala berat (tanda klinis pneumonia dengan frekuensi napas >30 kali/menit, distres pernafasan berat, dan/atau  $SpO_2 < 93\%$ ), dan kritis (ARDS, sepsis, dan/atau syok sepsis). Dalam penelitian ini, derajat penyakit pada COVID-19 hanya akan dibagi menjadi 2, yaitu berat (derajat berat dan kritis)

**Tabel 1. Karakteristik Demografi dan Klinis Sampel Penelitian.**

Variabel	N	Keseluruhan N = 153 <sup>1</sup>	Derajat Klinis COVID-19		p-value <sup>2</sup>
			Berat/kritis, N = 35 <sup>1</sup>	Sedang, N = 118 <sup>1</sup>	
<b>Jenis.Kelamin</b>	153				0.2
laki laki		92 (100%)	25 (27%)	67 (73%)	
perempuan		61 (100%)	10 (16%)	51 (84%)	
<b>Umur</b>	153	47 ± 15)	59 ± 11	43 ± 14	<0.001
<b>Gejala.Utama</b>	153				<0.001
Batuk		11 (100%)	1 (9.1%)	10 (91%)	
Demam		110 (100%)	7 (6.4%)	103 (94%)	
Lemah		1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)	
Nyeri dada pleuritik		1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	
Penurunan kesadaran		5 (100%)	5 (100%)	0 (0%)	
Sesak		25 (100%)	21 (84%)	4 (16%)	
<b>Komorbiditas</b>	153				<0.001
Ada		64 (100%)	32 (50%)	32 (50%)	
Tidak		89 (100%)	3 (3.4%)	86 (97%)	
<b>Hipertensi</b>	153				<0.001
Ya		33 (100%)	18 (55%)	15 (45%)	
Tidak		120 (100%)	17 (14%)	103 (86%)	
<b>Diabetes Melitus</b>	153				<0.001
Ya		27 (100%)	14 (52%)	13 (48%)	
Tidak		126 (100%)	21 (17%)	105 (83%)	
<b>Penyakit Jantung</b>	153				0.2
Ya		7 (100%)	3 (43%)	4 (57%)	
Tidak		146 (100%)	32 (22%)	114 (78%)	
<b>Asma</b>	153				>0.9
Ya		3 (100%)	0 (0%)	3 (100%)	
Tidak		150 (100%)	35 (23%)	115 (77%)	
<b>Penyakit Ginjal Kronis</b>	153				<0.001
Ya		9 (100%)	7 (78%)	2 (22%)	
Tidak		144 (100%)	28 (19%)	116 (81%)	
<b>Komorbid lain*</b>	153				0.6
Ya		10 (100%)	3 (33%)	7 (67%)	
Tidak		143 (100%)	32 (22%)	111 (78%)	
<b>Pengobatan</b>	64				>0.9
Tidak		1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	
Ya		63 (100%)	32 (51%)	31 (49%)	
<b>Kontrol Komorbid</b>	64				<0.001
Tidak		32 (100%)	30 (94%)	2 (6.2%)	
Ya		32 (100%)	2 (6.2%)	30 (94%)	
<b>Saturasi (%)</b>	153	95.43 ± 3.99	89.20 ± 4.04	97.28 ± 0.94	<0.001
<b>Xray Thoraks</b>	153				<0.001
Bronkitis		9 (100%)	4 (44%)	5 (56%)	
Normal		110 (100%)	1 (0.9%)	109 (99%)	
Pneumonia		34 (100%)	30 (88%)	4 (12%)	
<b>Lama Rawat Inap (hari)</b>	153	12,5 (8-14)	4,0 (2-11)	12,5 (9-14)	<0.001
<b>Meninggal</b>	153				0.011
Ya		3 (100%)	3 (100%)	0 (0%)	
Tidak		150 (100%)	32 (21%)	118 (79%)	
<b>Rujuk</b>	153				<0.001
Rujuk		21 (100%)	21 (100%)	0 (0%)	
Tidak		132 (100%)	14 (11%)	118 (89%)	

<sup>1</sup>n (%); Mean ± SD, Median (p25-p75); <sup>2</sup>Fisher's exact test; Welch Two Sample t-test

\*Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, Schizophrenia, Nefrolitiasis

**Tabel 2. Analisis bivariat faktor risiko derajat klinis COVID-19**

Variabel	Derajat Klinis COVID-19			Nilai P	OR (IK 95%)
	N (153) <sup>1</sup>	Berat/Kritis <sup>1</sup>	Sedang <sup>1</sup>		
<b>Usia</b>				<0,001	15 (4,9-66)
≥50 tahun	80 (100%)	32 (40%)	48 (60%)		
< 50 tahun	73 (100%)	3 (4.1%)	70 (96%)		
<b>Adanya Penyakit Komorbid</b>				<0,001	27 (8,8-122)
Ada	64 (100%)	32 (50%)	32 (50%)		
Tidak	89 (100%)	3 (3.4%)	86 (97%)		
<b>Komorbid Hipertensi</b>				<0,001	7,1 (3,0-17)
Ya	33 (100%)	18 (55%)	15 (45%)		
Tidak	120 (100%)	17 (14%)	103 (86%)		
<b>Komorbid Diabetes Melitus</b>				<0,001	5,3 (2,2-13)
Ya	27 (100%)	14 (52%)	13 (48%)		
Tidak	126 (100%)	21 (17%)	105 (83%)		
<b>Komorbid Penyakit Ginjal Kronik</b>				<0,001	13 (3,0, 104)
Ya	9 (100%)	7 (78%)	2 (22%)		
Tidak	144 (100%)	28 (19%)	116 (81%)		
<b>Xray Thoraks</b>				<0,001	334 (62-8341)
Abnormal	43 (100%)	34 (79%)	9 (21%)		
Normal	110 (100%)	1 (0,9%)	109 (99%)		

**Tabel 3. Analisis multivariat faktor risiko keparahan gejala klinis COVID-19**

Variabel	AOR	OR (IK 95%)	Nilai p
<b>Usia</b>			>0,9
< 50 tahun	—	—	
≥50 tahun	1,02	0,08-10,5	
<b>Adanya Penyakit Komorbid</b>			0,007
Tidak	—	—	
Ada	14,7	2,07- 153	
<b>Gambaran Xray Thoraks</b>			<0.001
Normal	—	—	
Abnormal	153	22,5-3253	

AOR = *Adjusted Odds Ratio*, IK = Interval Kepercayaan

dan tidak berat (derajat sedang). Hal ini didasari atas protokol perawatan rumah sakit yang hanya merawat inap pasien COVID-19 dengan gejala sedang, berat dan kritis.<sup>1</sup>

Analisis data meliputi analisis deskriptif dan inferensial. Analisis deskriptif berupa rangkuman data masing-masing variabel. Data dari variabel kategori dinyatakan dalam total (n) dan persentase (%). Data variabel numerik dinyatakan dalam rerata ± standar deviasi jika data terdistribusi normal atau median (rentang interkuartil) jika data tidak terdistribusi normal. Uji Shapiro-Wilk disertai evaluasi visual kurva histogram digunakan untuk evaluasi distribusi data. Uji perbedaan rerata antar dua kategori dilakukan dengan uji T

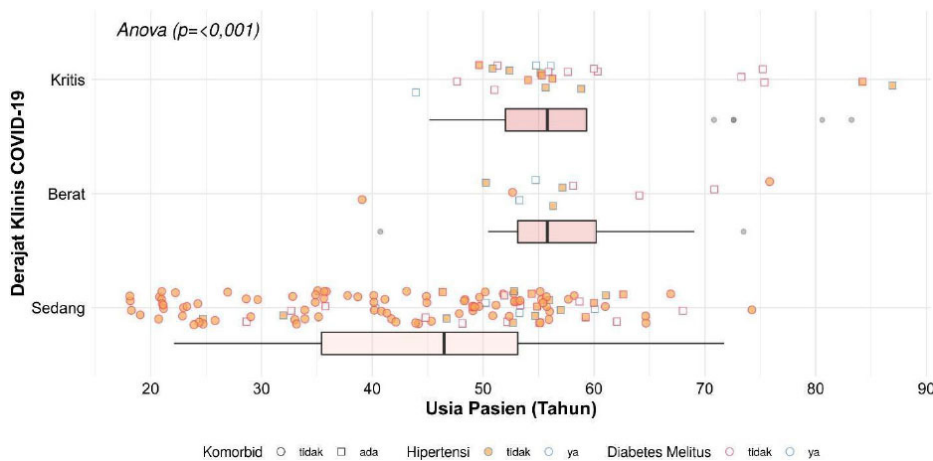
tidak berpasangan jika data terdistribusi normal atau uji Mann-Whitney jika data tidak terdistribusi normal. Uji rerata antar lebih dari dua kategori dilakukan dengan uji ANOVA. Analisis komparasi antar variabel kategori dilakukan dengan uji Fisher Exact atau Chi-square serta dilanjutkan dengan penghitungan rasio odd dan analisis multivariat (regresi logistik). Data variabel numerik dipecah secara dikotom dengan penentuan titik potong dengan analisis kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Nilai signifikansi yang digunakan adalah 0,05. Hasil analisis akan divisualisasikan dalam grafik dan tabel. Semua analisis dilakukan dengan bahasa pemrograman R versi 4.1.0 pada Rstudio 1.4.<sup>10,11</sup>

## HASIL

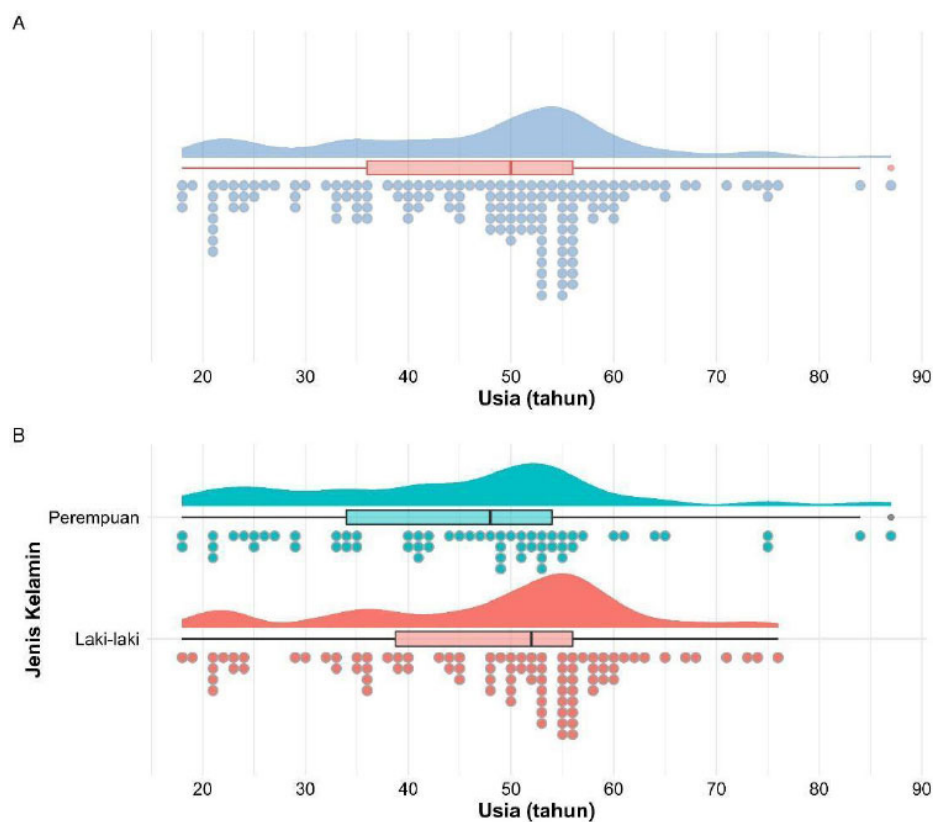
Terdapat 153 pasien COVID-19 yang terlibat dalam penelitian ini, dengan rerata usia 47 tahun dan mayoritas laki-laki (60%). Sebagian besar pasien mengalami gejala sedang (77,1%). Rata-rata pasien datang dengan saturasi oksigen awal 95%. Demam merupakan gejala utama yang paling sering dikeluhkan pasien (71,9%) diikuti dengan sesak (16,3%) dan batuk (7,2%) (Tabel 1). Lebih dari setengah jumlah pasien yang terlibat dalam penelitian tidak memiliki komorbiditas (58,2%). Komorbiditas yang ada paling banyak ditemukan adalah hipertensi (21,6%) dan diabetes melitus (17,6%), diikuti dengan penyakit ginjal kronis (5,9%) dan penyakit jantung (4,6%). Lebih dari 95% pasien yang memiliki komorbiditas menjalani pengobatan untuk penyakitnya dan 50% pasien yang memiliki komorbiditas telah terkontrol dengan pengobatan. Sebagian besar pasien (71,9%) menunjukkan hasil bacaan *x-ray thorax* normal, hanya 22,2% yang menunjukkan gambaran pneumonia. Mayoritas pasien tidak dirujuk (86,3%) dengan rerata durasi rawat inap 10,5 hari. Hanya 2% pasien yang meninggal (Tabel 2).

Terdapat perbedaan yang sangat signifikan ( $p < 0,001$ ) antara usia, gejala





**Gambar 1.** Sebaran usia pasien berdasarkan derajat klinis COVID-19.



**Gambar 2.** Sebaran Usia Sampel. (A) keseluruhan sampel, (B) berdasarkan jenis kelamin

utama, gejala tambahan berupa demam, saturasi oksigen, gambaran *x-ray thorax*, rujukan, adanya komorbiditas hipertensi, diabetes melitus, penyakit ginjal kronik dan status kontrol komorbiditas pada derajat COVID-19 sedang dan berat/kritis. Pada beberapa variabel seperti gejala tambahan batuk, pilek, sesak, penurunan indra penciuman juga memiliki perbedaan

yang signifikan ( $p < 0,05$ ) antar derajat COVID-19.

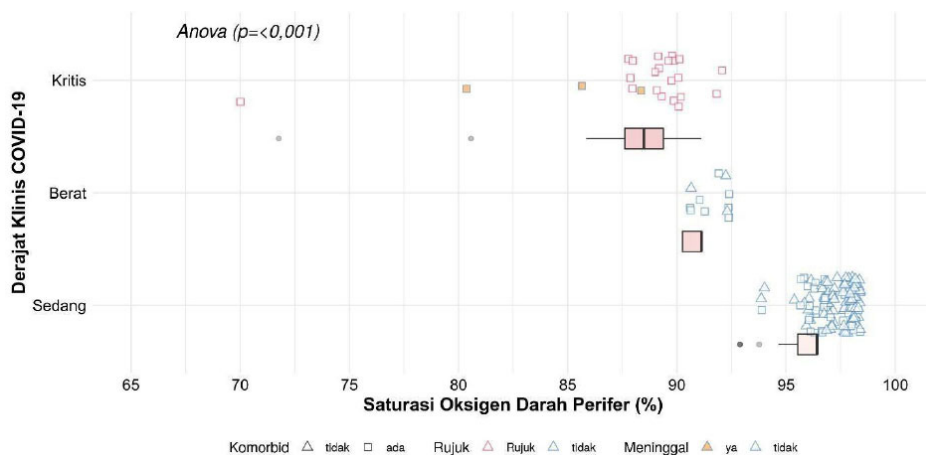
Data sebaran usia terhadap derajat klinis COVID-19 menunjukkan pasien dengan derajat klinis berat-kritis mayoritas berusia diatas 50 tahun dan memiliki penyakit komorbiditas. Pada kelompok derajat klinis sedang, pasien memiliki usia yang bervariasi (18 tahun

hingga 70 tahun) dan sebagian besar tidak memiliki penyakit komorbiditas (Gambar 1). Gambar 2 (raincloud plot) menunjukkan sebaran usia berdasarkan jenis kelamin pada pasien COVID-19 tidak jauh berbeda antara laki-laki dan perempuan. Namun ditemukan lebih banyak pasien perempuan yang berusia diatas 50 tahun yang mengalami COVID-19. Sebaran saturasi oksigen darah perifer pasien dengan derajat klinis kritis lebih rendah bila dibandingkan dengan derajat berat dan sedang (Gambar 3). Sebagian besar pasien pada derajat kritis memiliki saturasi oksigen dibawah 90%. Pada derajat berat, saturasi oksigen yang umumnya ditemukan berkisar antara 90-93% dan derajat sedang memiliki rata-rata saturasi oksigen diatas 95%. Didapatkan pula seluruh pasien yang dirujuk ataupun meninggal merupakan pasien dengan derajat kritis, sedangkan pasien COVID-19 dengan derajat berat dan sedang tidak ditemukan pasien yang dirujuk maupun meninggal saat perawatan (Gambar 4).

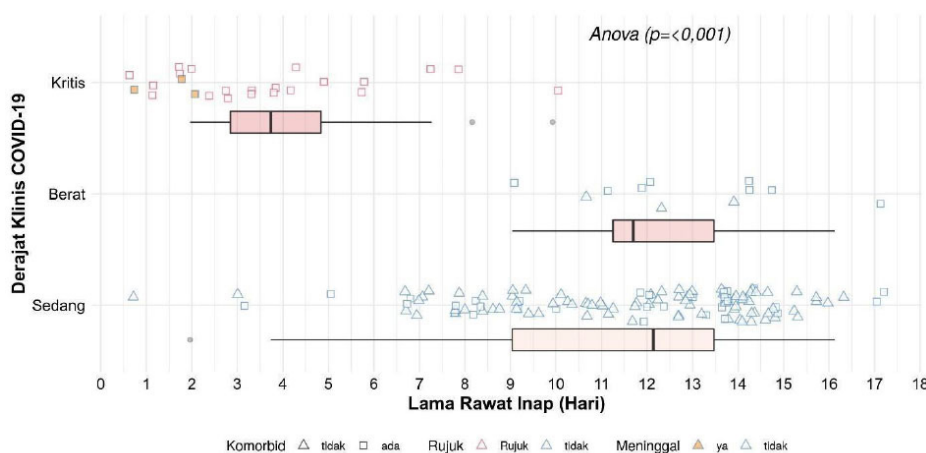
Sebaran lama rawat inap berdasarkan derajat COVID-19 terlihat pada Gambar 4, dimana pasien dengan derajat kritis memiliki durasi rawat inap yang lebih singkat (nilai median 3,7 hari), hal ini dikarenakan pasien pada derajat ini segera dirujuk ataupun meninggal saat perawatan di rumah sakit. Pada pasien derajat sedang dan berat durasi rawat inap tidak jauh berbeda dengan nilai median berkisar antara 11 hingga 12 hari.

Variabel-variabel yang memiliki perbedaan bermakna terhadap derajat klinis COVID-19 dianalisis untuk mendapatkan nilai rasio odd. Khusus untuk variabel usia dilakukan pengklasifikasian menjadi variabel dikotomi dengan mencari titik potong berdasarkan kurva ROC. Titik potong yang digunakan adalah titik potong yang memaksimalkan nilai sensitivitas dan spesifisitas. Titik potong yang diperoleh adalah usia 50 tahun (Gambar 5).

Pasien COVID-19 derajat berat cenderung memiliki penyakit komorbiditas. Penyakit hipertensi, diabetes melitus dan gagal ginjal kronik merupakan tiga komorbiditas yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini dan masing-masing berhubungan dengan



**Gambar 3.** Saturasi Oksigen Sampel berdasarkan Derajat Klinis COVID-19



**Gambar 4.** Lama Rawat Inap Sampel berdasarkan Derajat Klinis COVID-19. Median rawat inap derajat kritis 3,0 (2,0 – 4,2) hari, derajat berat 12,0 (11,5 – 14) hari, dan derajat sedang 12,5 (9,0 -14,0) hari.

COVID-19 derajat berat. COVID-19 derajat berat/kritis cenderung berusia lebih tua dan pada pemeriksaan *x-ray thoraks* terdapat gambaran abnormal baik gambaran yang mengindikasikan pneumonia maupun bronkitis (Tabel 2). Data gejala dan saturasi oksigen tidak diikutsertakan dalam analisis bivariat karena berperan dalam pengklasifikasian derajat klinis COVID-19.

Analisis multivariat untuk mendapatkan nilai *adjusted odd ratio* (AOR) sebagai parameter ukuran efek masing-masing variabel terhadap derajat klinis COVID-19 ditampilkan pada tabel 3. Gambaran *x-ray thorax* abnormal menunjukkan nilai AOR terbesar. Adanya penyakit komorbiditas pada pasien

COVID-19 juga menunjukkan hasil yang signifikan. AOR variabel usia tidak ditemukan bermakna ( $p > 0,05$ ).

## PEMBAHASAN

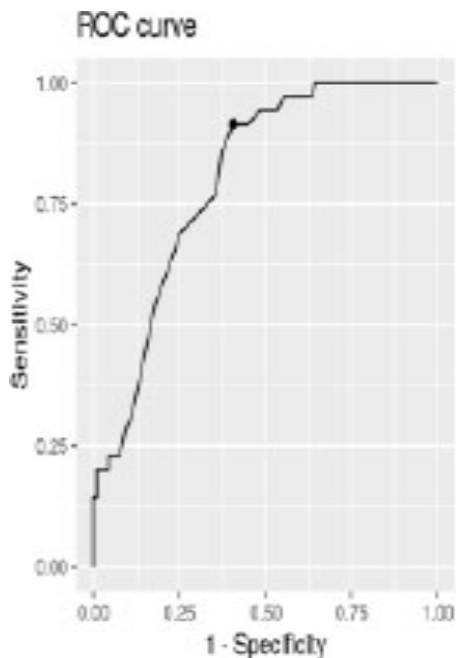
COVID-19 dapat menyerang hampir seluruh kelompok usia. Pada penelitian ini pasien yang terlibat adalah mereka yang memiliki rata-rata usia 47 tahun. Data penelitian yang diambil pada pertengahan 2020 hingga awal 2021 dimana kasus masih cukup terkonsentrasi pada usia produktif hingga lanjut usia. Hal ini juga sesuai dengan penelitian sebelumnya di Maluku Utara yang menemukan jumlah kasus paling banyak pada rentangan usia 20-44 tahun (66%) pada periode Agustus

2020.<sup>12</sup> Pada penelitian ini, ditemukan kelompok usia <50 tahun lebih banyak masuk dalam kategori derajat sedang dibandingkan berat/kritis, hal ini sesuai dengan berbagai penelitian sebelumnya yang telah menunjukkan kecenderungan prognosis yang lebih buruk pada usia tua.<sup>13-16</sup> Hal ini dikarenakan usia tua berkontribusi pada penurunan sistem kekebalan tubuh dan risiko adanya komorbiditas lain seperti PPOK, diabetes melitus, hipertensi dan penyakit ginjal kronis yang memang merupakan beberapa penyakit komorbiditas utama pada COVID-19.<sup>14-16</sup>

Penelitian ini tidak menemukan kemaknaan pada perbedaan jenis kelamin pasien COVID-19. Temuan terkait perbedaan jenis kelamin ini justru berbeda pada penelitian-penelitian sebelumnya, karena laki-laki ditemukan cenderung lebih mudah terjangkit infeksi SARS-CoV-2 dan memiliki tingkat harapan hidup yang lebih rendah dibandingkan dengan perempuan.<sup>17</sup> Dari perspektif biologis dijelaskan bahwa wanita memiliki proteksi hormon yang lebih baik dibandingkan laki-laki dan sistem imun wanita lebih superior dibandingkan laki-laki. Hal ini juga didukung dengan perilaku proteksi diri pada wanita yang lebih baik.<sup>18</sup>

Terkait dengan saturasi oksigen pasien COVID-19, secara keseluruhan pasien dalam penelitian ini menunjukkan rata-rata saturasi oksigen 95%, terlepas dari tingkat keparahan gejala yang dialami. Hal ini terjadi karena lebih banyak pasien bergejala sedang yang terlibat dalam penelitian ini yaitu 77,1% dari total sampel. Hingga saat ini belum banyak ada penelitian yang secara mendetail menjelaskan mengenai perbedaan saturasi oksigen darah perifer berdasarkan derajat klinis COVID-19, sehingga hanya dapat digeneralisasi sementara bahwa pasien dengan gejala berat biasanya menunjukkan tingkat saturasi oksigen  $\leq 93\%$  mengarah pada prognosis yang lebih buruk.<sup>19</sup>

Terkait dengan gejala pasien, pada penelitian ini menemukan gejala utama yang paling sering dikeluhkan adalah demam, diikuti dengan batuk, lemas, mual, mialgia, penurunan penciuman dan pilek sebagai gejala tambahan. Temuan ini didukung oleh penelitian



**Gambar 5.** Kurva ROC usia untuk mengklasifikasikan derajat klinis COVID-19 (berat-kritis dan sedang)

sebelumnya tahun 2020 di Melbourne bahwa gejala yang paling sering muncul dan dikeluhkan pertama kali oleh pasien adalah demam. Kemudian diikuti dengan keluhan batuk, sesak dan lemas.<sup>20</sup> Sejalan dengan temuan-temuan sebelumnya, pada penelitian ini jelas bahwa pasien dengan gejala sesak memiliki kecenderungan lebih tinggi untuk jatuh ke dalam derajat berat/kritis. Hal ini dapat dijelaskan dengan patofisiologi penyakit COVID-19 yang terutama menyerang sistem respirasi dengan merusak jaringan epitel pada saluran pernapasan atas hingga bawah, menyebar secara cepat sehingga menimbulkan respon inflamasi yang akut. Hal tersebut berisiko pada gangguan pernapasan dari sesak hingga yang terberat yaitu gagal napas.

Keterlibatan pasien dengan gejala sedang yang lebih banyak dalam penelitian ini juga mempengaruhi proporsi temuan *X-ray thoraks*. Sebagian besar pasien menunjukkan gambaran paru normal (71,9%) dibandingkan gambaran khas pneumonia bilateral atau *ground glass opacity* pada pasien COVID-19 (22,2%). Hasil ini sejalan dengan penelitian di New

York City tahun 2020 yang menunjukkan bahwa temuan gambaran *x-ray* paru normal tidak menjamin derajat penyakit COVID-19 yang ringan, begitu juga sebaliknya. Terbukti bahwa dari 265 kasus dengan bacaan *x-ray* paru abnormal, 73,6% merupakan kasus gejala ringan, hanya 24,5% pada kasus dengan gejala sedang dan 1,9% pada kasus dengan gejala berat, namun hal tersebut tidak dapat dijelaskan berhubungan secara signifikan.<sup>21</sup> Penelitian lainnya di Arab Saudi tahun 2020 menunjukkan bahwa gambaran paru abnormal justru lebih banyak ditemukan pada kasus gejala ringan, namun temuan tersebut tidak terbukti signifikan.<sup>13</sup> Terlepas dari kenyataan tersebut, penelitian ini menemukan bahwa *x-ray thoraks* abnormal cenderung dimiliki oleh pasien derajat berat/kritis, hal ini menunjukkan bahwa pemeriksaan *X-ray* paru tidak bisa disangkal sebagai parameter klinis yang penting untuk menentukan derajat keparahan COVID-19. Akan tetapi satu hal yang perlu diwaspadai adalah nilai rasio odd yang tinggi serta interval kepercayaan yang sangat lebar mengindikasikan bahwa data yang diperoleh masih tergolong dengan jumlah sampel yang rendah, sehingga adanya risiko bias estimasi nilai odd yang tinggi. Terlepas dari nilai rasio odd tersebut, secara jelas data menunjukan bahwa *x-ray thoraks* abnormal dapat menjadi prediktor kasus COVID-19 derajat berat/kritis pada penelitian ini.

Komorbidity pasien COVID-19 yang paling sering ada dan sudah cukup luas diketahui adalah hipertensi dan diabetes melitus. Penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar pasien memiliki penyakit hipertensi, diabetes melitus dan penyakit ginjal kronis. Temuan ini sudah sesuai dengan basis teori yang memang sudah ditegakkan sebelumnya, bahwa penyakit hipertensi, diabetes melitus serta penyakit ginjal kronis merupakan salah satu bentuk *low-grade inflammation* yang berkontribusi pada beratnya derajat COVID-19 oleh karena proses inflamasi sistemik dengan keterlibatan multiorgan dan apabila tidak terkendali berakibat pada progresivitas COVID-19 dan kerusakan organ yang lebih parah.<sup>1,11,14-18</sup>

Sebagian besar pasien tidak dirujuk mengingat bahwa kasus-kasus yang

terlibat dalam penelitian ini lebih banyak merupakan pasien dengan gejala sedang yang seharusnya memang dapat tertangani jika memungkinkan di Rumah Sakit tipe B dan C. Lama rawat inap yang ditemukan median berkisar antara 12 hingga 13 hari kurang lebih sesuai dengan panduan nasional tatalaksana COVID-19. Pasien yang terkonfirmasi dengan derajat sedang agar menjalani isolasi minimal 10 hari sejak onset pertama kali hingga 3 hari bebas gejala. Lama rawat inap dengan median kisaran 12,5 hari merupakan masa perawatan pasien dirawat di Rumah Sakit, dimana saat dipulangkan pasien tetap harus menjalani masa isolasi mandiri lanjutan hingga terpenuhi 3 hari bebas gejala. Seluruh pasien yang dirujuk merupakan pasien dengan COVID-19 derajat kritis. Hal ini juga sesuai dengan penelitian sebelumnya di Cina yang menunjukkan bahwa pasien dengan derajat ringan atau sedang menjalani rawat inap di rumah sakit lebih lama (median 19 hari) dibandingkan dengan pasien bergejala berat/kritis karena segera dirujuk ke rumah sakit rujukan.<sup>22</sup> Selanjutnya jumlah pasien yang meninggal dalam penelitian ini hanya sebanyak 3 orang dengan keseluruhannya memiliki komorbiditas.

Hasil analisis bivariat maupun multivariat pada penelitian ini menunjukkan bahwa pasien COVID-19 derajat berat cenderung memiliki penyakit komorbid. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian di Kota Ternate, Maluku Utara yang melaporkan bahwa penyakit komorbiditas seperti hipertensi, diabetes melitus tipe 2, dan asma memiliki hubungan yang signifikan ( $p \leq 0,05$ ) terhadap keparahan penyakit COVID-19.<sup>12</sup> Sebuah kajian meta-analisis menunjukkan bahwa adanya komorbiditas pada pasien COVID-19, meningkatkan keparahan penyakit sekitar tiga kali lipat ( $OR=2,85$ ,  $95\%IK=2,09-3,89$ ).<sup>14</sup> Mekanisme patofisiologi yang terkait dengan risiko keparahan yang lebih tinggi pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas adalah kondisi kronis yang menyebabkan disregulasi sistem fisiologis utama, termasuk aksis hipotalamus-hipofisis-adrenal, sistem saraf simpatik, dan sistem imunitas.<sup>15</sup> Sifat kronis ini menginduksi akumulasi sitokin proinflamasi yang



mempengaruhi sistem imunitas seluler. Keadaan ini mengakibatkan pasien dengan komorbid memiliki sistem imunitas yang rendah. Virus COVID-19 juga dapat menginduksi atau memperburuk kondisi ini dengan mengikat reseptor *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2) yang tersebar pada berbagai organ sehingga mengganggu fungsi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS), menyebabkan gangguan hemostatik, saraf, dan sistem fisiologis utama sehingga lebih mudah mengalami kegagalan organ lebih lanjut yang akan meningkatkan komplikasi dan kematian COVID-19.<sup>16,23</sup> Penelitian ini menemukan bahwa jenis penyakit komorbiditas yang berhubungan secara signifikan terhadap derajat klinis COVID-19 adalah hipertensi, diabetes melitus tipe 2 dan penyakit ginjal kronis.

Berdasarkan hasil analisis, penelitian ini melaporkan bahwa pasien dengan COVID-19 derajat berat/kritis cenderung memiliki komorbiditas hipertensi. Penelitian lain juga melaporkan hasil serupa, dimana derajat COVID-19 berat secara signifikan berhubungan dengan adanya hipertensi (OR=2,05, 95%IK=1,56- 2,70).<sup>14</sup> Pada sebuah kajian meta-analisis menunjukkan hasil yang sama terkait hubungan hipertensi dengan perburukkan klinis dan kematian (OR= 2,49, 95%IK =1,98, 3,12, I<sup>2</sup>=24% dan OR= 2,42, 95%IK=1,51-3,90, I<sup>2</sup>=0%).<sup>24</sup>

Virus COVID-19 memasuki sel manusia melalui pengikatan pada reseptor ACE-2. Menariknya, penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa beberapa obat anti hipertensi seperti penghambat ACE dan penghambat reseptor angiotensin dapat meningkatkan ekspresi ACE<sup>2</sup> pada permukaan sel. Hal ini menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi COVID-19. Teori ini masih menjadi bahan perdebatan yang kontroversial, namun beberapa kasus pasien hipertensi yang menjalani terapi dengan menghambat sistem renin-angiotensin-aldosteron, khususnya penggunaan penghambat ACE, lebih rentan terhadap infeksi COVID-19. Kondisi ini pada akhirnya akan meningkatkan risiko terjadinya infeksi berat, baik lokal seperti, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) maupun sistemik seperti, *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS)

dan/atau kegagalan multi-organ yang umumnya merupakan komplikasi fatal pada pasien COVID-19.<sup>25</sup> Di sisi lain, beberapa penelitian berpendapat bahwa pasien hipertensi mungkin mengalami penurunan ekspresi reseptor ACE-2. Sehingga COVID-19 mengikat dan melemahkan reseptor ACE-2 yang tersisa. Hal ini menyebabkan peningkatan kadar angiotensin II, yang memicu terjadinya ARDS.<sup>26</sup> Pada beberapa studi sebelumnya menyatakan bahwa hipertensi pulmonal maupun sistemik memang telah menjadi suatu faktor risiko terjadinya ARDS dan kegagalan multi-organ pada pasien pneumonia.<sup>27-30</sup> Koeksistensi hipertensi dan infeksi COVID-19 akan saling mempengaruhi secara sinergis meningkatkan risiko prognosis yang buruk pada pasien hipertensi dengan COVID-19 dibandingkan dengan pasien normotensi.

Derajat penyakit COVID-19 juga berhubungan dengan adanya komorbiditas diabetes melitus. Dua penelitian lain yang dilakukan di Indonesia menemukan hasil yang sejalan, dimana diabetes melitus merupakan faktor komorbiditas yang dapat meningkatkan keparahan penyakit COVID-19 sebanyak 3,4 kali lipat serta meningkatkan risiko kematian 4,4 kali lipat lebih besar dibandingkan pasien tanpa komorbiditas diabetes mellitus.<sup>12,31</sup> Sebuah kajian meta-analisis menunjukkan bahwa diabetes secara bermakna terkait dengan risiko kematian COVID-19 dengan nilai rasio odd sebesar 1,90 (95% IK= 1,37-2,64; p<0,01). Selain itu, diabetes juga dikaitkan dengan risiko ARDS, perawatan intensif yang lebih lama, dan penggunaan ventilasi invasif.<sup>32</sup> Hasil ini juga sejalan dengan tiga kajian lainnya yang menunjukkan bahwa penyandang diabetes yang mengalami COVID-19 akan lebih berisiko mengalami derajat penyakit COVID-19 yang berat, ARDS, hingga kematian.<sup>33-35</sup>

Penderita diabetes melitus cenderung rentan terhadap infeksi karena kemampuan sel fagositik yang terganggu. Suatu analisis menunjukkan bahwa pada pasien diabetes melitus mengalami peningkatan reseptor ACE-2 sehingga keadaan tersebut dapat meningkatkan risiko atau memperberat infeksi COVID-19.<sup>36</sup> Furin adalah *type 1 membrane-bound protease* yang

ekspresinya tinggi pada pasien diabetes mellitus.<sup>37</sup> *Proprotein convertase* ini terlibat dalam masuknya virus ke dalam sel inang dengan mengurangi ketergantungan COVID-19 pada protease manusia. Protein-S COVID-19 yang menempel pada reseptor ACE-2, diaktifkan oleh kadar furin yang tinggi. Preaktivasi protein-S ini memungkinkan masuknya virus ke dalam sel dan lolos dari sistem kekebalan tubuh manusia.<sup>38</sup> Respon imun yang tidak teratur dengan peningkatan reseptor ACE-2 dan ekspresi furin menyebabkan tingkat peradangan paru yang lebih tinggi serta dapat menurunkan kadar insulin.<sup>36,37</sup> Gangguan fungsi sel T dan peningkatan kadar IL-6 juga memainkan peran penting dalam perkembangan penyakit COVID-19 pada penderita diabetes.<sup>39</sup>

Selain hipertensi dan diabetes melitus, terdapat beberapa komorbiditas lain yang ditemukan berhubungan dengan derajat klinis COVID-19. Tiga komorbiditas yang banyak disebutkan adalah penyakit jantung, asma (dan penyakit respirasi lainnya) serta penyakit ginjal kronis.<sup>40</sup> Pada penelitian ini penyakit jantung dan asma tidak ditemukan berhubungan dengan derajat klinis COVID-19. Akan tetapi, perlu digarisbawahi bahwa jumlah sampel yang memiliki asma atau penyakit jantung tidak cukup banyak sehingga belum bisa menggambarkan kondisi sebenarnya di populasi. Berbeda dengan penyakit ginjal kronis, terdapat hubungan yang signifikan, bahkan dengan ukuran efek yang lebih besar daripada hipertensi dan diabetes melitus walaupun tidak bisa dilepaskan bias akibat dari jumlah sampel yang juga tidak besar.

Salah satu laporan pertama COVID-19 menjelaskan bahwa diantara pasien yang dirawat inap, 20% menderita diabetes melitus, 15% hipertensi, dan 15% dengan penyakit jantung tetapi tanpa informasi tentang prevalensi dengan komorbiditas penyakit ginjal kronis.<sup>41</sup> Sebuah meta-analisis melibatkan 76.993 pasien dalam 10 publikasi mencantumkan penyakit ginjal kronis pada salah satu dari tujuh penyakit penyerta yang paling umum pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit.<sup>42</sup> Meta-analisis lain dari empat penelitian COVID-19 mencatat bahwa meskipun tidak ada penelitian individual yang menemukan penyakit ginjal kronis secara



signifikan terkait dengan COVID-19 derajat berat, analisis gabungannya menunjukkan bahwa penyakit ginjal kronis dikaitkan dengan COVID-19 derajat berat.<sup>43</sup> Dengan demikian, laporan awal gagal menilai prevalensi penyakit ginjal kronis secara memadai dan mengukur dampaknya pada tingkat keparahan penyakit COVID-19 serta hanya berfokus pada kondisi terkait penyakit ginjal kronis (misalnya hipertensi dan diabetes melitus).<sup>40</sup> Analisis selanjutnya menemukan bahwa penyakit ginjal kronis adalah faktor risiko paling umum untuk COVID-19 berat di seluruh dunia pada usia berapa pun dan menjelaskan peningkatan risiko COVID-19 yang berat untuk sekitar satu dari empat individu berisiko tinggi di seluruh dunia.<sup>40,44</sup>

Penyakit ginjal kronis sudah diketahui jelas merupakan faktor risiko infeksi bakteri dan virus yang berat.<sup>40</sup> Banyak teori telah menjelaskan mengapa komorbiditas penyakit ginjal kronis meningkatkan risiko perkembangan berbagai penyakit infeksi yang berat bahkan kematian. Pasien penyakit ginjal kronis memiliki status pro-inflamasi dan defek fungsional pada sel imun bawaan dan didapat yang mengakibatkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi.<sup>45,46</sup> Selain itu terdapat peningkatan risiko pneumonia dan infeksi saluran pernapasan atas pada pasien penyakit ginjal kronis yang mungkin juga menjadi koinfeksi bersamaan dengan COVID-19. Komorbiditas lain terutama penyakit jantung dan diabetes biasanya bersama dengan penyakit ginjal kronis dan kondisi ini dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk.<sup>47,48</sup>

Terlepas dari temuan yang telah dijabarkan, penelitian ini tentu saja memiliki beberapa keterbatasan. Jumlah sampel yang tergolong tidak besar dan sumber sampel hanya dari satu institusi kesehatan belum cukup menggambarkan populasi pasien COVID-19 di Indonesia. Desain penelitian potong lintang tentu tidak bisa memberikan estimasi risiko yang valid. Oleh karena itu, penelitian yang serupa dengan melibatkan jumlah sampel yang lebih besar, multisenter serta dirancang dengan lebih baik sangat dibutuhkan untuk mendapatkan angka estimasi efek di populasi yang lebih akurat.

## SIMPULAN

Adanya penyakit komorbid disertai gambaran *X-ray thoraks* abnormal merupakan faktor prediktor infeksi COVID-19 dengan derajat berat-kritis. Komorbiditas utama yang berkontribusi adalah penyakit hipertensi, diabetes melitus tipe 2 dan penyakit ginjal kronis.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam penelitian ini.

## SUMBER PENDANAAN

Tidak terdapat sumber pendanaan ataupun hibah dari pihak manapun.

## KONTRIBUSI PENULIS

Semua penulis berkontribusi dalam penyusunan kerangka penelitian, penyusunan proposal, pengumpulan data, analisis data, penyusunan laporan serta manuskrip hasil penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

- Burhan E, Susanto A, Isbaniah F, Nasution S, Ginanjar E, Pitoyo C, et al. Pedoman tatalaksana COVID-19. Edisi 3. Jakarta: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN), Ikatan Dokter; 1-7, 57-87 p.
- World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) dashboard. 2021. Diakses pada: [covid19.who.int](https://covid19.who.int)
- Sugihantono A, Burhan E, Susanto A, Damayanti T, Wiyono W, Prasenhadi. Pedoman pencegahan dan pengendalian Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Revisi ke-. Aziza L, Aqmarina A, Ihsan M, editors. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 17-24, 40-43, 80-109 p.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. Diakses pada: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620301835/fulltext>
- Wang D, Yin Y, Hu C, Liu X, Zhang X, Zhou S, et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Crit Care*. 2020;24(1):188. Diakses pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32354360>
- Zhang J, Yu M, Tong S, Liu L-Y, Tang L-V. Predictive factors for disease progression

- in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *J Clin Virol*. 2020;127:104392. Diakses pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32361327>
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020/03/11. 2020;395(10229):1054-62. Diakses pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076>
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020/03/12. 2020;94:91-5. Diakses pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173574>
- Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020/08/04. 2020;13(12):1833-9. Diakses pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32788073>
- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021. Diakses pada: <https://www.r-project.org/>.
- RStudio Team. RStudio: Integrated Development Environment for R. Boston: Rstudio PBC; 2021.
- Ndera merlin L, Supriyati N, Rahayu A. Faktor Komorbid terhadap Covid-19 di Puskesmas Kota Tahun 2020.pd. *J BIOSAINTEK*. 2020;3:1-9.
- Al Mutair A, Alhumaid S, Alhuqbani WN, Zaidi ARZ, Alkoraisi S, Al-Subaie MF, et al. Clinical, epidemiological, and laboratory characteristics of mild-to-moderate COVID-19 patients in Saudi Arabia: an observational cohort study. *Eur J Med Res*. 2020;25(1).
- Radwan NM, Mahmoud NE, Alfaifi AH, Alabdulkareem KI. Comorbidities and severity of coronavirus disease 2019 patients. *Saudi Med J*. 2020;41(11):1165-74.
- Ssentongo P, Ssentongo AE, Heilbrunn ES, Ba DM, Chinchilli VM. Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(8 August):1-16.
- Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(9):543-58.
- Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, et al. Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. Cold Spring Harbor Laboratory; 2020.
- Chang W-H. Understanding the COVID-19 pandemic from a gender perspective. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2020;59(6):801-7.
- Mo P, Xing Y, Xiao Y, Deng L, Zhao Q, Wang H, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;
- Yang J-K, Jin J-M, Liu S, Bai P, He W, Wu F, et al. New onset COVID-19-related diabetes: an indicator of mortality. Cold Spring Harbor Laboratory; 2020.

21. Weinstock MB, Echenique ANA, Russell JW, Leib ARI, Miller JA, Cohen DJ, et al. Chest X-Ray Findings in 636 Ambulatory Patients with COVID-19 Presenting to an Urgent Care Center: A Normal Chest X-Ray Is no Guarantee. *J Urgent Care Med.* 2020;13–8.
22. Wang Z, Ji JS, Liu Y, Liu R, Zha Y, Chang X, et al. Survival analysis of hospital length of stay of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia patients in Sichuan, China. *Cold Spring Harbor Laboratory;* 2020.
23. Kamps Bernd, Sebastian Hoffmann C. COVID Reference. *COVID Reference.* 2021. 271 p.
24. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis. *Polish Arch Intern Med.* 2020;130(4):304–9.
25. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin–angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J.* 2020;41(19):1801–3.
26. Henry BM VJ. Clinical Characteristics of Covid-19 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1859–62.
27. Chalmers JD, Singanayagam A, Hill AT. Systolic blood pressure is superior to other haemodynamic predictors of outcome in community acquired pneumonia. *Thorax.* 2008;63(8):698–702.
28. Price LC, Wort SJ. Pulmonary hypertension in ARDS: inflammation matters! *Thorax.* 2017;72(5):396–7.
29. Dai Q, Wang S, Liu R, Wang H, Zheng J, Yu K. Risk factors for outcomes of acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective study. *J Thorac Dis.* 2019;11(3):673–85.
30. Leoncini G, Viazzi F, Storace G, Deferrari G, Pontremoli R. Blood pressure variability and multiple organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens.* 2013;27(11):663–70.
31. Satria RMA, Tutupoho RV, Chalidyanto D. Analisis Faktor Risiko Kematian dengan Penyakit Komorbid Covid-19. *J Keperawatan Silampari.* 2020;4(1):48–55.
32. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(4):535–45.
33. Pal R, Bhadada SK. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(4):513–7.
34. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(4):395–403.
35. Shang L, Shao M, Guo Q, Shi J, Zhao Y, Xiaokereti J, et al. Diabetes Mellitus is Associated with Severe Infection and Mortality in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Med Res.* 2020;51(7):700–9.
36. RAO S, LAU A, SO H-C. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits. *American Diabetes Association;* 2020.
37. Fernandez C, Rysä J, Almgren P, Nilsson J, Engström G, Orho-Melander M, et al. Plasma levels of the proprotein convertase furin and incidence of diabetes and mortality. *J Intern Med.* 2018;284(4):377–87.
38. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(21):11727–34.
39. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight.* 2019;4(20).
40. Council E-E, Ortiz A, Cozzolino M, Fliser D, Fouque D, Goumenos D, et al. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(1):87–94. Diakses pada: <https://academic.oup.com/ndt/article/36/1/87/6041849>
41. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England).* 2020/01/24. 2020;395(10223):497–506. Diakses pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264>
42. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med.* 2020;8(1):1–14. Diakses pada: [/pmc/articles/PMC7096724/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264)
43. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(6):1. Diakses pada: [/pmc/articles/PMC7103107/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264)
44. Clark A, Jit M, Warren-Gash C, Guthrie B, Wang HHX, Mercer SW, et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Heal.* 2020;8(8):e1003. Diakses pada: [/pmc/articles/PMC7295519/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264)
45. Ishigami J, Grams M, Chang A, Carrero J, Coresh J, Matsushita K. CKD and Risk for Hospitalization With Infection: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(6):752–61. Diakses pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27884474/>
46. MG B. Immune cell dysfunction and inflammation in end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(5):255–65. Diakses pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23507826/>
47. Broseta J, Rodríguez-Espinoza D, Cuadrado E, Guillén-Olmos E, Hermida E, Montagud-Marrahi E, et al. SARS-CoV-2 Infection in a Spanish Cohort of CKD-5D Patients: Prevalence, Clinical Presentation, Outcomes, and De-Isolation Results. *Blood Purif.* 2021;50(4–5):531–8. Diakses pada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33352569/>
48. Menon T, Gandhi SAQ, Tariq W, Sharma R, Sardar S, Arshad AM, et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Severity and Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cureus.* 2021;13(4). Diakses pada: [/pmc/articles/PMC8093366/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33352569/)



This work is licensed under a Creative Commons Attribution