

GAMBARAN KOMORBIDITAS PASIEN RAWAT INAP COVID-19 DI RSUD SOEDARSO TAHUN 2021

Raisah Hulaimah Nashruddin^{1*}, Abror Irsan², Mitra Handini³

Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura¹, Departemen

Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura², Departemen Fisiologi,

Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura³

*Corresponding Author : raisah.hulaimah@gmail.com

ABSTRAK

Komorbidity menjadi faktor risiko terjadinya perburukan gejala pada pasien COVID-19. Pasien dengan jumlah komorbidity yang lebih banyak berkorelasi dengan hasil klinis yang lebih buruk. Terdapat beberapa komorbidity yang menjadi risiko keparahan pada pasien COVID-19, bahkan bisa menyebabkan kematian. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran dari komorbidity pasien COVID-19 yang menjalani rawat inap di RSUD Soedarso Pontianak pada tahun 2021 berdasarkan tingkat keparahannya. Penelitian ini merupakan studi deskriptif retrospektif dengan pendekatan potong lintang. Sampel diambil dengan cara *non-probability sampling*. Data diperoleh dari rekam medis 200 pasien COVID-19 yang dirawat di RSUD Soedarso, dan dianalisis secara kuantitatif dan kualitatif. Sampel diambil dengan cara *non-probability sampling*. Mayoritas responden memiliki komorbidity lebih dari 1 (55,5%). Responden dengan komorbidity lebih dari satu pada tingkat keparahan ringan sebanyak 0,5%, sedang 36,5% dan berat 18,5%. Komorbidity yang mendominasi pada responden adalah penyakit hipertensi (46,5%), diabetes melitus tipe 2 (38,5%) dan penyakit kardiovaskular (21%). Penyakit hipertensi pada tingkat keparahan ringan sebanyak 1,08%, keparahan sedang 75,27% dan keparahan berat sebanyak 23,66%. Komorbidity diabetes melitus tipe 2 pada tingkat keparahan ringan tidak ada, keparahan sedang sebanyak 66,23% dan keparahan berat sebanyak 33,77%. Penyakit kardiovaskular pada tingkat keparahan ringan tidak ada, keparahan sedang sebanyak 52,38% dan keparahan berat sebanyak 45,24%. Berdasarkan penelitian ini, sebagian besar responden memiliki komorbidity lebih dari satu dengan komorbidity terbanyak adalah hipertensi, diabetes melitus tipe 2 dan penyakit kardiovaskular.

Kata kunci : komorbidity, tingkat keparahan COVID-19

ABSTRACT

Comorbidities are risk factors for the worsening of symptoms in COVID-19 patients. Patients with a greater number of comorbidities are associated with poorer clinical outcomes. Several comorbidities have been identified as risk factors for severe disease in COVID-19 patients, which may even lead to death. This study aims to describe the comorbidities of hospitalized COVID-19 patients at Soedarso Regional General Hospital, Pontianak, in 2021, based on their severity level. This research is a retrospective descriptive study with a cross-sectional approach. Samples were obtained using a non-probability sampling technique. Data were collected from the medical records of 200 COVID-19 patients treated at Soedarso Regional General Hospital and were analyzed both quantitatively and qualitatively. The majority of respondents had more than one comorbidity (55.5%). Among respondents with more than one comorbidity, 0.5% were categorized as mild, 36.5% as moderate, and 18.5% as severe cases. The most prevalent comorbidities among respondents were hypertension (46.5%), type 2 diabetes mellitus (38.5%), and cardiovascular diseases (21%). Hypertension was found in 1.08% of patients with mild severity, 75.27% with moderate severity, and 23.66% with severe cases. Type 2 diabetes mellitus was absent in mild cases, but present in 66.23% of moderate cases and 33.77% of severe cases. Cardiovascular disease was also absent in mild cases, but present in 52.38% of moderate cases and 45.24% of severe cases. Based on these findings, most respondents had more than one comorbidity, with hypertension, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular diseases being the most common.

Keywords : comorbidity, severity of COVID-19

PENDAHULUAN

Munculnya *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) sebagai virus baru telah menyebabkan perubahan signifikan dalam kehidupan masyarakat. COVID-19 adalah penyakit infeksius yang menyerang pernapasan yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2. Penyakit ini ditularkan melalui droplet dari tubuh seseorang yang terinfeksi (Zhu et al., 2020). Wabah virus ini pertama kali ditemukan di Wuhan, China pada bulan Desember tahun 2019 (Sohrabi et al., 2020). Awalnya *World Health Organization* (WHO) menyebut virus ini sebagai 2019 *Novel Coronavirus* (2019-nCoV) yang sekarang lebih dikenal sebagai *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) (Gorbalenya et al., 2020). Berdasarkan derajat atau tingkat keparahan, COVID-19 dikelompokkan menjadi tanpa gejala, ringan, sedang dan berat (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020). Sindrom pernafasan akut merupakan akibat dari penularan COVID-19 ini. Karena penyebarannya yang sangat cepat, WHO menetapkan SARS-CoV-2 sebagai pandemi pada 11 Maret 2020 (Mona, 2020).

Penyakit COVID-19 menjadi permasalahan kesehatan yang utama saat ini. Kelompok usia lanjut dan orang dengan penyakit kronis (komorbiditas) memiliki kerentanan terhadap penyakit ini. Riwayat komorbiditas antara lain adalah aritmia jantung, depresi, dan diabetes melitus (Jacob et al., 2021). Patogenesis COVID-19 dapat memperberat proses peradangan pada sistem pernapasan maupun sistem lain dalam tubuh yang diakibatkan oleh adanya badai sitokin (Jin et al., 2020). Seseorang yang berusia lanjut dan memiliki penyakit penyerta seperti hipertensi, penyakit jantung dan penyakit paru-paru, diabetes, kelebihan berat badan atau kanker, umumnya memiliki risiko lebih tinggi (WHO, 2023). Kegagalan multiorgan yang berhubungan dengan COVID-19 merupakan hasil sekunder dari inflamasi sistemik yang parah (Siddiqi & Mehra, 2020; T. Wang et al., 2020).

Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa adanya hubungan yang kuat antara keparahan respon inflamasi dengan reseptor ACE2 yang diinduksi COVID-19 (Budhiraja et al., 2004). Protease serin yang terlibat dalam proses endositosis yang dimediasi reseptor dari SARS-CoV-2 disebut TMPRSS-2 (Hoffmann et al., 2020; Mille & Whittaker, 2014). Menempelnya virus SARS-CoV-2 pada dinding sel menyebabkan peningkatan kadar angiotensin 2. Peningkatan ini menyebabkan perubahan besar pada sinyal sitokin, homeostasis vaskular dan kaskade koagulasi (Budhiraja et al., 2004). Manifestasi dari badai sitokin dapat berupa limfopenia dan peningkatan serum inflamasi seperti D-dimer, IL-6, feritin dan CRP yang berpotensi menyebabkan kegagalan multiorgan (Ruan et al., 2020).

Komorbiditas menjadi salah satu faktor yang menyebabkan perbedaan manifestasi klinis suatu penyakit selain perbedaan gaya hidup dan kondisi demografis (Mitra et al., 2020). Prevalensi komorbiditas pada pasien COVID-19 dilaporkan lebih tinggi daripada pasien COVID-19 tanpa komorbid, hal ini berkaitan dengan patogenesis masuknya sel SARS-CoV-2. Hampir sama dengan SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 memiliki domain pengikat reseptor (RBD) yang dapat mengenali enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2) sebagai reseptornya dengan afinitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan SARS-CoV-1. Reseptor ACE2 biasanya dapat ditemukan pada sel epitel paru-paru, epitel pembuluh darah, epitel ginjal dan epitel usus (Nagase et al., 2021).

Perburukan gejala COVID-19 dan outcome yang buruk sering kali dikaitkan dengan komorbiditas yang diderita oleh pasien. Menurut hasil penelitian Khedr et al tahun 2020, yang melibatkan 439 pasien COVID-19 dengan tingkat keparahan sedang hingga berat, sebanyak 61,7% memiliki satu atau lebih komorbid. Sebanyak 34% pasien dengan komorbid tersebut memerlukan penanganan di ICU dan 21,4% meninggal. Penyakit kardiovaskular termasuk hipertensi menyumbang angka komorbiditas paling banyak (42,6%), kemudian diabetes melitus sebanyak 33,5% dan disusul penyakit pernapasan kronis dan gangguan neuropsikiatri sebanyak 7,1% (Khedr et al., 2020). Hingga saat ini mortalitas mencapai 2% tetapi jumlah

kasus berat mencapai 10%. Prognosis bergantung pada derajat penyakit, ada tidaknya komorbiditas dan faktor usia (PDPI et al., 2020). Manifestasi klinis dari COVID-19 berbeda-beda dari kasus tanpa gejala hingga kegagalan multiorgan bahkan kematian (Siddiqi & Mehra, 2020). Kerusakan organ akhir dan kegagalan multiorgan disebabkan oleh pelepasan sitokin sebagai respon inflamasi sistemik yang parah (Siddiqi & Mehra, 2020; T. Wang et al., 2020). Kegagalan multiorgan yang berhubungan dengan COVID-19 merupakan hasil sekunder dari inflamasi sistemik yang parah (Siddiqi & Mehra, 2020; T. Wang et al., 2020).

Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa adanya hubungan yang kuat antara keparahan respon inflamasi dengan reseptor ACE2 yang diinduksi COVID-19 (Budhiraja et al., 2004). Protease serin yang terlibat dalam proses endositosis yang dimediasi reseptor dari SARS-CoV-2 disebut TMPRSS-2 (Hoffmann et al., 2020; Mille & Whittaker, 2014). Menempelnya virus SARS-CoV-2 pada dinding sel menyebabkan peningkatan kadar angiotensin 2. Peningkatan ini menyebabkan perubahan besar pada sinyal sitokin, homeostasis vaskular dan kaskade koagulasi (Budhiraja et al., 2004). Manifestasi dari badai sitokin dapat berupa limfopenia dan peningkatan serum inflamasi seperti D-dimer, IL-6, feritin dan CRP yang berpotensi menyebabkan kegagalan multiorgan (Ruan et al., 2020).

RSUD Soedarso Pontianak adalah salah satu rumah sakit yang memberikan layanan pada pasien COVID-19. Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MENKES/169/2020, RSUD Soedarso menjadi rumah sakit rujukan penanggulangan penyakit infeksi *emerging* tertentu satu-satunya di Pontianak. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran dari komorbiditas pasien COVID-19 yang menjalani rawat inap di RSUD Soedarso Pontianak pada tahun 2021. Penelitian ini ditukukan secara khusus untuk mengetahui distribusi frekuensi jenis kelamin dan usia pada pasien COVID-19 yang menjalani rawat inap di RSUD Soedarso tahun 2021, mengetahui angka komorbiditas pada pasien COVID-19 di berbagai tingkat keparahan di RSUD Soedarso tahun 2021, dan Mengetahui angka komorbiditas pada pasien COVID-19 di berbagai tingkat keparahan di RSUD Soedarso tahun 2021.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan desain deskriptif potong lintang. Penelitian dilakukan di RSUD Soedarso Pontianak pada Agustus 2022. Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah *non-probability sampling*, yaitu metode pemilihan sampel di mana setiap anggota populasi tidak memiliki peluang yang sama untuk terpilih. Pemilihan sampel dilakukan berdasarkan pertimbangan tertentu sesuai tujuan penelitian. Berdasarkan perhitungan menggunakan rumus Slovin, diketahui bahwa sampel minimal dari jumlah populasi sebanyak 1420 didapatkan 93 sampel. Pada penelitian ini ditetapkan sampel sebanyak 200 dikarenakan keterbatasan data yang diperbolehkan pihak rumah sakit untuk diambil. Data yang dikumpulkan pada penelitian ini adalah data primer yang diperoleh dari rekam medis pasien. Pengambilan data tersebut sudah mendapat persetujuan dari pihak rumah sakit dengan memperhatikan kerahasiaan data pasien. Data dianalisis menggunakan *Microsoft Excel* dengan analisis univariat. Variabel yang diteliti meliputi usia, jenis kelamin, komorbiditas dan tingkat keparahan COVID-19. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan Komite Etik Penelitian RSUD Soedarso Pontianak melalui Persetujuan Etik Nomor 57/RSUD/KEPK/VII/2022.

HASIL

Komorbiditas terbanyak pada responden dengan tingkat keparahan ringan terdiri dari penyakit serebrovaskular sebanyak 3 orang (60%). Komorbiditas terbanyak pada responden dengan tingkat keparahan sedang terdiri dari hipertensi (51,09%), diabetes melitus tipe 2

(37,23%) dan penyakit kardiovaskular (16,06%). Komorbiditas terbanyak pada responden dengan tingkat keparahan berat terdiri dari diabetes melitus tipe 2 (44,83%), hipertensi (37,93%) dan penyakit kardiovaskular (32,76%).

Tabel 1. Karakteristik Responden

Karakteristik Responden	Tingkat Keparahan						Jumlah	
	Ringan		Sedang		Berat			
	N	%	N	%	N	%	N	%
Jenis Kelamin								
Laki-laki	2	1	68	34	36	18	106	53
Perempuan	3	1,5	69	34,5	22	11	94	47
Usia								
7-36 tahun	1	0,5	13	6,5	4	2	18	9
37-66 tahun	3	1,5	101	50,5	42	21	146	73
67-96 tahun	1	0,5	23	11,5	12	6	36	18
Jumlah Komorbiditas								
1 komorbiditas	4	2	64	32	21	10,5	89	44,5
>1 komorbiditas	1	0,5	73	36,5	37	18,5	111	55,5

Tabel 2. Daftar Komorbiditas pada Responden menurut Tingkat Keparahannya COVID-19

Komorbiditas	Tingkat Keparahan						Jumlah	
	Ringan		Sedang		Berat			
	N	%	N	%	N	%	N	%
Hipertensi	1	20	70	51,09	22	37,93	93	46,5
Diabetes Melitus Tipe 2	0	0	51	37,23	26	44,83	77	38,5
Penyakit Kardiovaskular	0	0	22	16,06	19	32,76	42	21
Penyakit Serebrovaskular	3	60	11	8,03	7	12,07	21	10,5
Penyakit Ginjal	0	0	10	7,30	6	10,34	16	8
Penyakit Gastrointestinal	1	20	8	5,84	2	3,45	11	5,5
Diabetes Melitus Tipe 1	0	0	5	3,65	1	1,72	6	3
Infeksi lain	0	0	4	2,92	2	3,45	6	3
Penyakit Hati	0	0	3	2,19	3	5,17	6	3
Penyakit Paru	0	0	3	2,19	1	1,72	4	2
Keganasan	0	0	2	1,46	2	3,45	4	2
Lain-lain	1	20	23	16,79	5	8,62	29	14,5

PEMBAHASAN

Responden pada penelitian ini merupakan pasien rawat inap COVID-19 sepanjang tahun 2021. yang memiliki penyakit penyerta atau komorbiditas. Hasil penelitian ini menunjukkan sebagian besar responden berjenis kelamin laki-laki yaitu sebanyak 106 orang (53%). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Yifan Meng, dkk di Wuhan, China tentang jenis kelamin dan COVID-19 dimana sebagian besar responden berjenis kelamin laki-laki (Meng et al., 2020). Penelitian lain yang dilakukan oleh George M juga ditemukan bahwa laki-laki lebih berisiko mengalami gejala COVID-19 yang lebih berat daripada perempuan karena berbagai faktor, salah satunya adalah tingginya kadar enzim pengubah angiotensin (ACE2) selaku reseptor SARS-CoV-2 pada laki-laki yang mengakibatkan perlunya dilakukan perawatan di rumah sakit (Bwire, 2020).

Pada penelitian ini ditemukan bahwa sebagian besar responden berusia 37 hingga 66 tahun. Penelitian ini sesuai dengan pelaporan statistik New York State yang menunjukkan bentuk

kurva lonceng pada rentang usia dibawah 1 tahun hingga di atas 85 tahun yang dibagi menjadi kelompok usia kurang dari 1 tahun, 1-4 tahun, 5-19 tahun, 20-44 tahun, 45-54 tahun, 55-64 tahun, 65-74 tahun, 75-84 tahun dan 85 tahun ke atas (New York State Statewide COVID-19 Hospitalizations and Beds | State of New York, n.d.). Penelitian yang dilakukan Micaela S, dkk juga menunjukkan bentuk kurva yang sama (lonceng) pada rentang usia kurang dari 20 tahun hingga 99 tahun yang dibagi menjadi kelompok usia kurang dari 20 tahun (15,1%), 20-39 tahun (17,0%), 40-59 tahun (20,1%), 60-79 tahun (23,1%) dan 80-99 tahun (19,4%) (Sandoval et al., 2021). Pasien yang berusia 50 tahun lebih, terjadi penurunan fungsi kardiorespirasi dan lebih cenderung memiliki komorbiditas, membuat mereka lebih rentan mengalami komplikasi. Kondisi ini juga diperburuk dengan sistem kekebalan tubuh bawaan dan adaptif yang semakin melemah pada lansia, namun potensi peradangan semakin tinggi. Efek SARS-CoV-2 pada sistem kekebalan tubuh pada produksi sitokin dan sel T, menyebabkan risiko peradangan ini dan memperburuk gejala, terutama pada pasien dengan komorbiditas kardiovaskular (Bonanad et al., 2020; Smorenberg et al., 2021).

Tingkat keparahan responden COVID-19 di RSUD Soedarso sebagian besar (68,50%) adalah sedang. Hasil penelitian ini sesuai dengan yang dilakukan Zunyou W, dkk. di China tentang Karakteristik dan Pelajaran Penting dari Wabah COVID-19 bahwa orang dengan infeksi COVID-19 sebagian besar menderita COVID-19 derajat sedang (81%) (Z. Wu & McGoogan, 2020). Penelitian yang dilakukan oleh Kadek W, dkk juga menemukan hal yang sama yaitu sebagian besar pasien COVID-19 memiliki gejala sedang (77,1%) (Wisnu et al., 2021). Pada semua tingkat keparahan COVID-19 sebagian besar (72%) responden memiliki komorbiditas lebih dari satu. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Irawaty D, dkk bahwa sebagian besar (52,56%) pasien yang menjalani rawat inap memiliki 2 atau lebih komorbiditas (Djharuddin et al., 2021). Penelitian kohort retrospektif yang dilakukan Hashaan A, dkk di Pakistan juga menemukan hasil pasien COVID-19 dengan 2 komorbiditas atau lebih sebanyak 31,1%, pasien dengan 1 komorbiditas sebanyak 20,1% dan 48,8% tidak memiliki komorbiditas (Akhtar et al., 2021). Komorbiditas terbanyak pada responden adalah, hipertensi, diabetes melitus tipe 2 dan penyakit kardiovaskular. Hasil yang sama juga ditunjukkan pada penelitian Dionita R, dkk . bahwa komorbiditas terbanyak pada pasien COVID-19 adalah hipertensi, diabetes melitus dan penyakit kardiovaskular (Karyono & Wicaksana, 2020).

Hipertensi

Hipertensi menjadi komorbiditas terbanyak pada responden penelitian ini (46,5%). Penelitian yang dilakukan Awadesh KS, dkk juga menemukan hasil yang sama yaitu hipertensi menjadi komorbiditas terbanyak pada pasien COVID-19 (21%) yang membutuhkan perawatan di rumah sakit (Singh et al., 2020). Penelitian lain menunjukkan bahwa penyakit penyerta yang paling sering pada pasien dengan COVID-19 yang mengembangkan sindrom gangguan pernapasan akut adalah hipertensi (27%) (Wu et al., 2020). Mekanisme pasti bagaimana hipertensi dapat berpengaruh terhadap prognosis buruk pada COVID-19 masih belum jelas. Diduga hubungan antara hipertensi dan COVID-19 berkaitan dengan pengobatan pada pasien hipertensi (ACEIs/ARBs). Pengobatan menggunakan ACEIs/ARBs meningkatkan jumlah reseptor ACE2 di dalam tubuh sehingga terjadi peningkatan perlekatan virus SARS-CoV pada reseptor ACE2 (T. Zhang et al., 2020).

Enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2) telah diidentifikasi sebagai reseptor fungsional untuk coronavirus (Turner et al., 2004), termasuk SARS-CoV dan SARS-CoV-2. Penelitian telah menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 menggunakan protein spikes glycoprotein (S) untuk mengikat ACE2 pada sel target (Wan et al., 2020). Aktivitas serum ACE2 meningkat pada pasien hipertensi (Úri et al., 2016). Hal ini menunjukkan bahwa orang dengan tekanan darah tinggi lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 dan lebih mungkin menderita perburukan

penyakit. Setelah invasi sel, virus bereplikasi banyak dan mengaktifkan berbagai sel imun, yang melepaskan sejumlah besar sitokin yang berujung pada badai sitokin (Su et al., 2022). Oleh karena itu, penting untuk mengoptimalkan kontrol tekanan darah pada pasien hipertensi dan memantau mereka dengan cermat untuk komplikasi kardiovaskular dan lainnya selama infeksi COVID-19 (Kamyshnyi et al., 2020).

Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) pada responden menyumbang sebesar 38,5% dari total 200 responden. Hasil penelitian ini juga didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Adekunle S,dkk yang menyebutkan bahwa DM tipe 2 termasuk sebagai komorbiditas pasien COVID-19 terbanyak (9,4%) setelah hipertensi (15,8%) dan penyakit kardiovaskular (11,7%) (Sanyaolu et al., 2020). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa DM masuk ke dalam tiga besar komorbiditas tersering pada pasien COVID-19 (33,6%) (Karyono & Wicaksana, 2020). Diabetes melitus sebagai komorbiditas pasien COVID-19 memberikan dampak terhadap perburukan gejala pada pasien COVID-19. Diabetes tipe 2 dibuhungkan dengan peradangan kronis yang disebabkan oleh jaringan adiposa visceral yang berlebihan. Kondisi inflamasi ini berpengaruh terhadap regulasi homeostatik glukosa dan sensitivitas insulin. Hiperglikemia kronis dan peradangan dapat menyebabkan respon imun yang abnormal dan tidak efektif (Iacobellis, 2020). Pasien diabetes dengan COVID-19 berisiko lebih tinggi berada dalam keadaan hiperkoagulasi dan respons peradangan yang tidak terkontrol, yang kemudian dapat berkontribusi pada hasil klinis yang lebih buruk (Guo et al., 2020).

Penjelasan yang mungkin untuk menghubungkan antara hiperglikemia dan kadar reseptor ACE2 terhadap tingkat keparahan COVID-19 adalah potensi perubahan dalam glikosilasi reseptor ACE2 dan glikosilasi protein virus (Corrao et al., 2021). Kedua kemungkinan akibat dari hiperglikemia yang tidak terkontrol dapat mengubah protein virus yang mengikat reseptor ACE2 dan respons imun terhadap virus (Brufsky, 2020). Peningkatan kadar glikemia secara langsung meningkatkan konsentrasi glukosa dalam sekresi saluran napas (Morra et al., 2018). Menurut Brufsky, berpotensi, dalam hiperglikemia yang tidak terkontrol, reseptor ACE2 glikosilasi yang tinggi dan menyimpang di paru-paru, saluran udara hidung, lidah, dan orofaring juga dapat berfungsi sebagai tempat perlekatan virus SARS-CoV-2, sehingga meningkatkan risiko infeksi COVID-19 dan klinis penyakit yang lebih buruk (Brufsky, 2020). Kondisi hiperglikemia adalah salah satu faktor prognostik yang buruk dan telah dihubungkan dengan peningkatan yang signifikan pada kegagalan pernapasan dan kematian pada subyek dengan SARS (J. K. Yang et al., 2006).

Penyakit Kardiovaskular

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskular sebagai salah satu penyumbang komorbiditas terbesar dari 200 responden yaitu 21%. Penyakit kardiovaskular terbanyak pada responden adalah penyakit jantung iskemik kronik (8,5%) dan gagal jantung (5%). Penemuan ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Bo L,dkk. Penelitian tersebut mengungkapkan bahwa dari 1527 pasien, sebanyak 16,4% memiliki komorbiditas kardiovaskular. Penyakit kardio-serebrovaskular lebih mungkin berkembang menjadi kasus berat yang membuat pasien membutuhkan perawatan di ICU setelah infeksi SARS-CoV-2 (Li et al., 2020).

Mekanisme yang mendasari hubungan antara COVID-19 dan perkembangan penyakit kardiovaskular pada fase pasca-akut penyakit tidak sepenuhnya jelas (Farshidfar et al., 2021; Nalbandian et al., 2021). Mekanisme ini diduga juga termasuk kerusakan yang menetap dari invasi virus secara langsung ke kardiomyosit dan kemudian menyebabkan kematian sel, infeksi sel endotel dan endotelitis, perubahan transkripsi beberapa jenis sel di jaringan jantung, aktivasi komplemen dan koagulopati dan mikroangiopati yang dimediasi komplemen, downregulasi

ACE2 dan disregulasi renin-angiotensin-sistem aldosteron, disfungsi otonom, peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi dan aktivasi pensinyalan TGF- β melalui jalur Smad untuk menginduksi fibrosis dan jaringan parut yang selanjutnya mengarah pada jaringan jantung (Chung et al., 2021; Delorey et al., 2021; Farshidfar et al., 2021; Nishiga et al., 2020; Song & FitzGerald, 2020; Varga et al., 2020). Respon imun mengalami hiperaktif secara persisten yang menyimpang, autoimunitas, atau persistensi virus di tempat yang memiliki kekebalan tubuh juga telah dikutip sebagai penjelasan yang diduga berasal dari sekuele pasca-akut ekstrapulmoner (termasuk kardiovaskular) dari COVID-19. (Chung et al., 2021; Farshidfar et al., 2021; Nishiga et al., 2020). Integrasi genom SARS-CoV-2 ke dalam DNA sel manusia yang terinfeksi, yang kemudian dapat diekspresikan sebagai transkrip chimeric yang menggabungkan virus dengan sekuens seluler, juga telah dihipotesiskan sebagai mekanisme diduga untuk aktivasi lanjutan kaskade prokoagulan inflamasi-imun (L. Zhang et al., 2021). Mekanisme ini mungkin menjelaskan gejala kardiovaskular COVID-19 pada penelitian tersebut ini. Pemahaman yang lebih dalam tentang mekanisme biologis akan diperlukan untuk menginformasikan pengembangan strategi pencegahan dan pengobatan manifestasi kardiovaskular di antara orang-orang dengan COVID-19 (Xie et al., 2022).

Penyakit Serebrovaskular

Komorbiditas responden selanjutnya adalah penyakit serebrovaskular sebanyak 10,5%. Komorbiditas serebrovaskular paling banyak pada responden adalah infark serebral (2,5%) dan ensefalopati (2,5%). Komorbiditas serebrovaskular lainnya adalah ensefalitis (0,5%), mielitis dan ensefalomielitis (0,5%), intraserebral hemoragik (1%), ekstraserebral hemoragik (0,5%), stroke (1%), kejang (0,5%), status epileptikus (0,5%), defisiensi iodin kongenital (0,5%) dan skizofrenia (0,5%). Hasil dari penelitian ini sejalan dengan penelitian meta analisis yang dilakukan Abby CL, dkk bahwa penyakit serebrovaskular termasuk salah satu komorbiditas pada pasien COVID-19 (13,4%) (Lee et al., 2021). Penelitian lain yang membahas tentang penyakit serebrovaskular sebagai salah satu komorbiditas pasien COVID-19 (2,4%) juga ditemukan oleh Ashkan B, dkk. Melekatnya SARS-CoV-2 pada reseptor ACE2 menyebabkan inaktivasi reseptor dan menyebabkan disfungsi dalam regulasi tekanan darah (H. Y. Wang et al., 2020; Zhao et al., 2020).

Kondisi ini dapat menyebabkan puncak hipertensi yang bisa memicu patogenesis perdarahan intraserebral (ICH). Tidak hanya itu, disregulasi ACE2 juga dapat berkontribusi pada inflamasi pasca-iskemik melalui akumulasi angiotensin 2, yang mengakibatkan penurunan perfusi di zona iskemik dan pengembangan infark yang lebih besar (Arroja et al., 2016; Kaushik et al., 2020). Gangguan fungsi endotel di arteri serebral yang disebabkan oleh inaktivasi ACE2 juga telah terlibat dalam patogenesis kejadian serebrovaskular, termasuk stroke iskemik dan hemoragik (Peña-Silva et al., 2012; H. Wang et al., 2020). Endotel memiliki peran penting dalam penyakit serebrovaskular. Disfungsi endotel dapat terjadi setelah stroke dan menyebabkan stres oksidatif, peradangan, peningkatan tonus vaskular, kerusakan sawar darah otak (BBB), dan komplikasi trombovaskular lebih lanjut di otak. Kerusakan endotel akibat denudasi, fluktuasi tegangan geser, atau peradangan juga dapat memicu timbulnya stroke (Hu et al., 2017).

Penyakit Ginjal

Responden dengan komorbiditas penyakit ginjal sebanyak 8%. Komorbiditas ginjal pada semua responden adalah CKD (*Chronic kidney disease*) yaitu sebanyak 8%. Penelitian Jagmeet S, dkk dan Wei JG, dkk menyebutkan bahwa kerusakan atau kelainan pada ginjal dapat meningkatkan risiko dari perburukan gejala klinis COVID-19 serta meningkatkan risiko kematian (Guan et al., 2020; J. Singh et al., 2022). Infeksi virus pada pasien dengan komorbiditas penyakit ginjal seperti penyakit ginjal kronis (CKD), kerusakan ginjal akut (AKI)

dan terapi ginjal terus menerus (CRRT) menyebabkan deposisi kompleks pada membran tubulus ginjal sehingga terjadi kerusakan pada tubulus ginjal dan infiltrasi makrofag CD68+. Kondisi ini memicu terjadinya peningkatan limbah nitrogen, hematuria, proteinuria, dan AKI pada pasien dengan COVID-19 berat. Temuan ini berkorelasi dengan tingkat kematian yang lebih tinggi (Wichmann et al., 2020).

Penyakit Gastrointestinal

Sebagian kecil (5,5%) dari responden memiliki komorbiditas yang berhubungan dengan pencernaan. Komorbiditas gastrointestinal paling banyak adalah perdarahan gastrointestinal (1,5%). Hasil penelitian ini sejalan dengan analisis retrospektif di Cina pada pasien COVID-19 yang menunjukkan bahwa tidak terdapat prevalensi yang tinggi pada komorbiditas gastrointestinal (Liang et al., 2020). Data dari Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit yang ada di Amerika Serikat juga tidak menunjukkan prevalensi yang tinggi pada komorbiditas gastrointestinal pada pasien COVID-19 (0,45%) (Chow et al., 2020). Adanya gejala GI (diare, mual, muntah, perut, nyeri dan pendarahan pencernaan) dan komorbiditas pencernaan dikaitkan dengan hasil klinis yang lebih baik. Kemungkinan besar, komorbiditas pencernaan tidak menghalangi respons imun inang terhadap SARS-CoV-2, dan terjadinya gejala GI mungkin terkait dengan pengurangan viral load yang lebih cepat melalui rute feses (Papa et al., 2020).

Penyakit Pulmonal

Penyakit paru-paru lainnya selain COVID-19 menyumbang sebanyak 2% dari total 200 pasien dengan komorbiditas. Komorbiditas pulmonal pada responden terdiri dari efusi pleura (1%) dan asma (1%). Penelitian di Jepang oleh Hiroyuki, N, dkk juga menyebutkan bahwa penyakit paru-paru selain infeksi COVID-19 seperti asma, penyakit paru obstruktif kronis (COPD), dan penyakit paru interstisial juga menjadi salah satu komorbiditas terbanyak (9,7%) pasien COVID-19 (Nagase et al., 2021). Penelitian lain dari Jing, Y, dkk menyebutkan bahwa penyakit paru-paru lainnya menjadi salah satu komorbiditas terbanyak (1,5%) pada pasien COVID-19 (J. Yang et al., 2020). Adanya infeksi virus pada pasien dengan komorbiditas penyakit pulmonal memicu terjadinya eksaserbasi kondisi pernapasan yang mendasarinya, sehingga risiko kematian pada infeksi SARS-CoV-2 di antara orang-orang dengan penyakit penyerta tersebut kemungkinan lebih tinggi (Nagase et al., 2021).

Penyakit Hati

Pada penelitian ini ditemukan sedikit responden dengan komorbiditas yang berhubungan dengan hati sebanyak 6 orang (3%). Komorbiditas berkaitan dengan hati pada responden adalah penyakit hati tidak spesifik (penyakit hati alkoholik/ degenerasi amiloid hati/ penyakit kistik hati bawaan/ trombosis vena hepatis/ hepatomegali NOS/ sirosis pigmentasi/ trombosis vena portal/ penyakit hati toksik) (1,5%), sirosis hati (1%) dan hepatomegali (0,5%). Data epidemiologis membuktikan bahwa pasien COVID-19 dengan perubahan fungsi hati karena infeksi hepatitis dan kolestasis memiliki prognosis buruk dan mengalami manifestasi klinis yang lebih buruk. Cedera hati terkait COVID-19 berhubungan dengan berbagai penyakit hati setelah infeksi sindrom pernapasan akut-coronavirus tipe 2 (SARS-CoV-2) yang parah yang dapat memburuk selama pengobatan pasien COVID-19 dengan atau tanpa penyakit hati yang sudah ada sebelumnya. Virus SARS-CoV-2 dapat menyebabkan cedera hati dalam beberapa cara termasuk efek sitopatik langsung dari virus pada kolangiosit/hepatosit, kerusakan yang dimediasi kekebalan, hipoksia, dan sepsis. Tetapi, patogenesis penyakit hati terkait COVID-19 yang mendasari dengan tes fungsi hati abnormal (LFT) tidak sepenuhnya dipahami (Ahmad et al., 2021).

Keganasan

Keganasan merupakan salah satu komorbiditas yang tidak banyak dimiliki oleh responden (2%). Jenis keganasan utama pada responden adalah keganasan pada jaringan tungkai bawah (0,5%), serviks (0,5%), rektum (0,5%), payudara (0,5%). Sebagian responden mengalami metastasis ke uterus (0,5%), trakea (0,5%), bronkus dan paru-paru (0,5%). Hasil dari penelitian ini sejalan dengan penelitian Wang T,dkk yang dilakukan di China bahwa keganasan menjadi salah satu komorbiditas (2%) pada pasien COVID-19 (T. Wang et al., 2020). Penelitian lainnya oleh Giacomo G,dkk di Italia juga menyebutkan bahwa keganasan ditemukan hanya sebanyak 5% pada pasien COVID-19 (Grasselli et al., 2020). Penelitian di Amerika Serikat menunjukkan sebanyak 9,5% pasien COVID-19 memiliki komorbiditas keganasan (Arentz et al., 2020). Pengobatan kanker seperti kemoterapi menekan pertumbuhan sel yang tidak terkendali, seperti sel darah putih (leukosit), termasuk limfosit T dan B di sumsum tulang, dan dapat melemahkan sistem kekebalan tubuh (Kang et al., 2009). Kanker itu sendiri dapat mempengaruhi sistem kekebalan dengan menyebar ke sumsum tulang (M. Y. Wu et al., 2018). Oleh karena itu, orang dengan daya tahan tubuh yang lemah memiliki risiko lebih tinggi untuk sering mengalami infeksi dan lebih mungkin terkena COVID-19. Kedua faktor tersebut berpengaruh terhadap perburukan gejala klinis pasien COVID-19 (Dai et al., 2020; Kuderer et al., 2020; Rogado et al., 2020; L. Zhang et al., 2020).

KESIMPULAN

Sebagian besar responden berjenis kelamin laki-laki (53%) dan sebagian besar responden berusia 37-66 tahun (73%). Mayoritas responden memiliki komorbiditas lebih dari 1 (55,5%). Responden dengan komorbiditas lebih dari satu pada tingkat keparahan ringan sebanyak 0,5%, sedang 36,5% dan berat 18,5%. Komorbiditas terbanyak pada responden adalah penyakit hipertensi (46,5%), diabetes melitus tipe 2 (38,5%) dan penyakit kardiovaskular (21%).

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura atas dukungan dan fasilitas yang diberikan selama proses penelitian. Terimakasih juga disampaikan kepada para dosen, rekan sejawat, dan seluruh pihak yang telah memberikan masukan serta bantuan hingga terselesaikannya naskah ini. Penulis menghargai partisipasi seluruh responden yang telah berkontribusi dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, A., Ishtiaq, S. M., Khan, J. A., Aslam, R., Ali, S., & Arshad, M. I. (2021). *COVID-19 and comorbidities of hepatic diseases in a global perspective*. *World Journal of Gastroenterology*, 27(13), 1296–1310. <https://doi.org/10.3748/WJG.V27.I13.1296>
- Akhtar, H., Khalid, S., ur Rahman, F., Umar, M., Ali, S., Afridi, M., Hassan, F., Khader, Y. S., Akhtar, N., Khan, M. M., & Ikram, A. (2021). *Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among Patients With COVID-19 Hospitalized in Pakistan: Retrospective Observational Study*. *JMIR Public Health Surveill* 2021;7(12):E32203 <https://PublicHealth.Jmir.Org/2021/12/E32203>, 7(12), e32203. <https://doi.org/10.2196/32203>
- Arentz, M., Yim, E., Klaff, L., Lokhandwala, S., Riedo, F. X., Chong, M., & Lee, M. (2020). *Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State*. *JAMA*, 323(16), 1612–1614. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.4326>

- Arroja, M. M. C., Reid, E., & McCabe, C. (2016). *Therapeutic potential of the renin angiotensin system in ischaemic stroke*. *Experimental & Translational Stroke Medicine*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/S13231-016-0022-1>
- Bonadad, C., García-Blas, S., Tarazona-Santabalbina, F., Sanchis, J., Bertomeu-González, V., Fácila, L., Ariza, A., Núñez, J., & Cordero, A. (2020). *The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects*. *Journal of the American Medical Directors Association*, 21(7), 915. <https://doi.org/10.1016/J.JAMDA.2020.05.045>
- Brufsky, A. (2020). *Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic*. *Journal of Medical Virology*, 92(7), 770. <https://doi.org/10.1002/JMV.25887>
- Budhiraja, R., Tuder, R. M., & Hassoun, P. M. (2004). *Endothelial Dysfunction in Pulmonary Hypertension*. *Circulation*, 109(2), 159–165. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000102381.57477.50>
- Bwire, G. M. (2020). *Coronavirus: Why Men are More Vulnerable to Covid-19 Than Women?* *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2(7), 874–876. <https://doi.org/10.1007/S42399-020-00341-W>
- Chow, N., Fleming-Dutra, K., Gierke, R., Hall, A., Hughes, M., Pilishvili, T., Ritchey, M., Roguski, K., Skoff, T., & Ussery, E. (2020). *Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020*. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(13), 382–386. <https://doi.org/10.15585/MMWR.MM6913E2>
- Chung, M. K., Zidar, D. A., Bristow, M. R., Cameron, S. J., Chan, T., Harding, C. V., 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>
- Corrao, S., Pinelli, K., Vacca, M., Raspanti, M., & Argano, C. (2021). *Type 2 Diabetes Mellitus and COVID-19: A Narrative Review*. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.609470>
- Dai, M., Liu, D., Liu, M., Zhou, F., Li, G., Chen, Z., Zhang, Z., You, H., Wu, M., Zheng, Q., Xiong, Y., Xiong, H., Wang, C., Chen, C., Xiong, F., Zhang, Y., Peng, Y., Ge, S., Zhen, B., ... Cai, H. (2020). *Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak*. *Cancer Discovery*, 10(6), 783. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0422>
- Delorey, T. M., Ziegler, C. G. K., Heimberg, G., Normand, R., Yang, Y., Segerstolpe, Å., Abbondanza, D., Fleming, S. J., Subramanian, A., Montoro, D. T., Jagadeesh, K. A., Dey, K. K., Sen, P., Slyper, M., Pita-Juárez, Y. H., Phillips, D., Biermann, J., Bloom-Ackermann, Z., Barkas, N., ... Regev, A. (2021). *COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets*. *Nature*, 595(7865), 107. <https://doi.org/10.1038/S41586-021-03570-8>
- Djharuddin, I., Munawwarah, S., Nurulita, A., Ilyas, M., Tabri, N. A., & Lihawa, N. (2021). *Comorbidities and mortality in COVID-19 patients*. *Gaceta Sanitaria*, 35, S530. <https://doi.org/10.1016/J.GACETA.2021.10.085>
- Farshidfar, F., Koleini, N., & Ardehali, H. (2021). *Cardiovascular complications of COVID-19*. *JCI Insight*, 6(13). <https://doi.org/10.1172/JCI.INSIGHT.148980>
- Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., Haagmans, B. L., Lauber, C., Leontovich, A. M., Neuman, B. W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L. L. M., Samborskiy, D. V., Sidorov, I. A., Sola, I., & Ziebuhr, J. (2020). *The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2*. *Nature Microbiology* 2020 5:4, 5(4), 536–544. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

- Grasselli, G., Zangrillo, A., Zanella, A., Antonelli, M., Cabrini, L., Castelli, A., Cereda, D., Coluccello, A., Foti, G., Fumagalli, R., Iotti, G., Latronico, N., Lorini, L., Merler, S., Natalini, G., Piatti, A., Ranieri, M. V., Scandroglio, A. M., Storti, E., ... Zoia, E. (2020). *Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy*. *JAMA*, 323(16), 1574–1581. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.5394>
- Guan, W., Liang, W., Zhao, Y., Liang, H., Chen, Z., Li, Y., Liu, X., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Ou, C., Li, L., Chen, P., Sang, L., Wang, W., Li, J., Li, C., Ou, L., Cheng, B., ... He, J. (2020). *Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis*. *European Respiratory Journal*, 74(10), 640. <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
- Guo, W., Li, M., Dong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., Tian, C., Qin, R., Wang, H., Shen, Y., Du, K., Zhao, L., Fan, H., Luo, S., & Hu, D. (2020). *Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19*. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36(7). <https://doi.org/10.1002/DMRR.3319>
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). *SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor*. *Cell*, 181(2), 271–280.e8. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2020.02.052>
- Hu, X., Michael De Silva, T., Chen, J., & Faraci, F. M. (2017). *Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke*. *Circulation Research*, 120(3), 449–471. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308427>
- Iacobellis, G. (2020). *COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role?* *Diabetes Research and Clinical Practice*, 162, 108125. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2020.108125>
- Jacob, L., Koyanagi, A., Smith, L., Haro, J. M., Rohe, A. M., & Kostev, K. (2021). *Prevalence of and factors associated with COVID-19 diagnosis in symptomatic patients followed in general practices in Germany between March 2020 and March 2021*. *International Journal of Infectious Diseases*, 111, 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.010>
- Jin, Y., Yang, H., Ji, W., Wu, W., Chen, S., Zhang, W., & Duan, G. (2020). *Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19*. *Viruses*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/V12040372>
- Kamyshnyi, A., Krynytska, I., Matskevych, V., Marushchak, M., & Lushchak, O. (2020). *Arterial hypertension as a risk comorbidity associated with covid-19 pathology*. *International Journal of Hypertension*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8019360>
- Kang, D. H., Weaver, M. T., Park, N. J., Smith, B., McArdle, T., & Carpenter, J. (2009). *Significant Impairment in Immune Recovery Following Cancer Treatment*. *Nursing Research*, 58(2), 105. <https://doi.org/10.1097/NNR.0B013E31818FCECD>
- 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/10.22146/JCOEMPH.57325>
- Kaushik, P., Kaushik, M., Parveen, S., Tabassum, H., & Parvez, S. (2020). *Cross-Talk Between Key Players in Patients with COVID-19 and Ischemic Stroke: A Review on Neurobiological Insight of the Pandemic*. *Molecular Neurobiology*, 57(12), 4921. <https://doi.org/10.1007/S12035-020-02072-4>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2020). *Pedoman pencegahan dan pengendalian coronavirus disease (COVID-19)*. *Gernas*, 0–115.
- Khedr, E. M., Abdelrahman, A. A., Desoky, T., Zaki, A. F., & Gamea, A. (2020). *Post-stroke depression: frequency, risk factors, and impact on quality of life among 103 stroke*

- patients—hospital-based study. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 56(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/S41983-020-00199-8/TABLES/5>
- Kuderer, N. M., Choueiri, T. K., Shah, D. P., Shyr, Y., Rubinstein, S. M., Rivera, D. R., Shete, S., Hsu, C. Y., Desai, A., de Lima Lopes, G., Grivas, P., Painter, C. A., Peters, S., Thompson, M. A., Bakouny, Z., Batist, G., Bekaii-Saab, T., Bilen, M. A., Bouganim, N., ... West, J. (2020). *Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study*. *Lancet (London, England)*, 395(10241), 1907. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31187-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9)
- Lee, A. C., Li, W. T., Apostol, L., Ma, J., Taub, P. R., Chang, E. Y., Rajasekaran, M., & Ongkeko, W. M. (2021). *Cardiovascular, cerebrovascular, and renal co-morbidities in COVID-19 patients: A systematic-review and meta-analysis*. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, 3755. <https://doi.org/10.1016/J.CSBJ.2021.06.038>
- Li, B., Yang, J., Zhao, F., Zhi, L., Wang, X., Liu, L., Bi, Z., & Zhao, Y. (2020). *Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China*. *Clinical Research in Cardiology*, 109(5), 531. <https://doi.org/10.1007/S00392-020-01626-9>
- Liang, W. H., Guan, W. J., Li, C. C., Li, Y. M., Liang, H. R., Zhao, Y., Liu, X., Sang, L., Sang, L., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Wang, W., He, Q. H., Chen, Z. S., Wong, S. S., Zanin, M., Liu, J., Xu, X., ... He, J. X. (2020). *Clinical characteristics and outcomes of hospitalised patients with COVID-19 treated in Hubei (epicentre) and outside Hubei (non-epicentre): a nationwide analysis of China*. *The European Respiratory Journal*, 55(6). <https://doi.org/10.1183/13993003.00562-2020>
- Meng, Y., Wu, P., Lu, W., Liu, K., Ma, K., Huang, L., Cai, J., Zhang, H., Qin, Y., Sun, H., Ding, W., Gui, L., & Wu, P. (2020). *Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients*. *PLoS Pathogens*, 16(4). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1008520>
- Mille, J. K., & Whittaker, G. R. (2014). *Host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus after two-step, furin-mediated activation of the spike protein*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(42), 15214–15219. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1407087111>
- Mitra, P., Suri, S., Goyal, T., Misra, R., Singh, K., Garg, M., Misra, S., & Sharma, P. 2020. *Association of Comorbidities with Coronavirus Disease 2019: A Review*. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714159>
- Mona, N. (2020). *Konsep Isolasi Dalam Jaringan Sosial Untuk Meminimalisasi Efek Contagious (Kasus Penyebaran Virus Corona Di Indonesia)*. *Jurnal Sosial Humaniora Terapan*, 2(2), 117–125. <https://doi.org/10.7454/jsht.v2i2.86>
- Morra, M. E., Van Thanh, L., Kamel, M. G., Ghazy, A. A., Altibi, A. M. A., Dat, L. M., Thy, T. N. X., Vuong, N. L., Mostafa, M. R., Ahmed, S. I., Elabd, S. S., Fathima, S., Le Huy Vu, T., Omrani, A. S., Memish, Z. A., Hirayama, K., & Huy, N. T. (2018). *Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis*. *Reviews in Medical Virology*, 28(3). <https://doi.org/10.1002/RMV.1977>
- Nagase, H., Nishimura, Y., Matsumoto, H., Sugimoto, N., Iwanaga, T., Sano, A., Konno, S., Hizawa, N., Asano, K., Horiguchi, T., & Yokoyama, A. (2021). *The prevalence of comorbid respiratory disease among COVID-19 patients, and mortality during the first wave in Japan: A nationwide survey by the Japanese Respiratory Society*. *Respiratory Investigation*, 59(5), 679–682. <https://doi.org/10.1016/J.RESINV.2021.06.008>
- Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., Cook, J. R., Nordvig, A. S., Shalev, D., Sehrawat, T. S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der-Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G. F., Bernstein, E. J., Mohan, S.,

- Beckley, A. A., ... Wan, E. Y. (2021). *Post-acute COVID-19 syndrome*. *Nature Medicine* 2021 27:4, 27(4), 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- New York State Statewide COVID-19 Hospitalizations and Beds | State of New York. (n.d.). Retrieved October 6, 2022, from <https://health.data.ny.gov/Health/New-York-State-Statewide-COVID-19-Hospitalizations/jw46-jpb7/data>
- Ng, W. H., Tipih, T., Makoah, N. A., Vermeulen, J. G., Goedhals, D., Sempa, J. B., Burt, F. J., Taylor, A., & Mahalingam, S. (2021). *Comorbidities in SARS-CoV-2 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis*. *MBio*, 12(1), 1–12. <https://doi.org/10.1128/MBIO.03647-20>
- Nishiga, M., Wang, D. W., Han, Y., Lewis, D. B., & Wu, J. C. (2020). *COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives*. *Nature Reviews. Cardiology*, 17(9), 543–558. <https://doi.org/10.1038/S41569-020-0413-9>
- Papa, A., Covino, M., Pizzolante, F., Miele, L., Lopetuso, L. R., Bove, V., Iorio, R., Simeoni, B., Vetrone, L. M., Tricoli, L., Mignini, I., Schepis, T., D'Alessandro, A., Coppola, G., Nicoletti, T., Visconti, E., & Rapaccini, G. (2020). *Gastrointestinal symptoms and digestive comorbidities in an Italian cohort of patients with COVID-19*. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(13), 7506–7511. https://doi.org/10.26355/EURREV_202007_21923
- PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, & IDAI. (2020). Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020. In *Pedoman Tatalaksana COVID-19*.
- Peña-Silva, R. A., Chu, Y., Miller, J. D., Mitchell, I. J., Penninger, J. M., Faraci, F. M., & Heistad, D. D. (2012). *Impact Of Ace2 Deficiency And Oxidative Stress On Cerebrovascular Function With Aging*. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 43(12), 3358. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.667063>
- Rogado, J., Pangua, C., Serrano-Montero, G., Obispo, B., Marino, A. M., Pérez-Pérez, M., López-Alfonso, A., Gullón, P., & Lara, M. Á. (2020). *Covid-19 and lung cancer: A greater fatality rate?* *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)*, 146, 19. <https://doi.org/10.1016/J.LUNGCAN.2020.05.034>
- Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., & Song, J. (2020). *Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China*. *Intensive Care Medicine*, 46(5), 846–848. <https://doi.org/10.1007/S00134-020-05991-X/FIGURES/1>
- Sandoval, M., Nguyen, D. T., Vahidy, F. S., & Graviss, E. A. (2021). *Risk factors for severity of COVID-19 in hospital patients age 18–29 years*. *PLOS ONE*, 16(7), e0255544. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0255544>
- Sanyaolu, A., Okorie, C., Marinkovic, A., Patidar, R., Younis, K., Desai, P., Hosein, Z., Padda, I., Mangat, J., & Altaf, M. (2020). *Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19*. *Sn Comprehensive Clinical Medicine*, 2(8), 1069. <https://doi.org/10.1007/S42399-020-00363-4>
- Siddiqi, H. K., & Mehra, M. R. (2020). *COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal*. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 39(5), 405–407. <https://doi.org/10.1016/J.HEALUN.2020.03.012>
- Singh, A. K., Gupta, R., & Misra, A. (2020). *Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers*. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 14(4), 283. <https://doi.org/10.1016/J.DSX.2020.03.016>
- Singh, J., Malik, P., Patel, N., Pothuru, S., Israni, A., Chakinala, R. C., Hussain, M. R., Chidharla, A., Patel, H., Patel, S. K., Rabbani, R., Patel, U., Chugh, S., & Kichloo, A. (2022). *Kidney disease and COVID-19 disease severity—systematic review and meta-analysis*. *Clinical and Experimental Medicine*, 22(1), 125–135. <https://doi.org/10.1007/S10238-021-00715-X/FIGURES/4>

- Smorenberg, A., Peters, E. J., van Daele, P. LA, Nossent, E. J., & Muller, M. (2021). *How does SARS-CoV-2 targets the elderly patients? A review on potential mechanisms increasing disease severity. European Journal of Internal Medicine*, 83, 1–5. <https://doi.org/10.1016/J.EJIM.2020.11.024>
- Sohrabi, C., Alsafi, Z., O'Neill, N., Khan, M., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., & Agha, R. (2020). *World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). International Journal of Surgery*, 76(February), 71–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.02.034>
- Song, W. C., & FitzGerald, G. A. (2020). *COVID-19, microangiopathy, hemostatic activation, and complement. The Journal of Clinical Investigation*, 130(8), 3950–3953. <https://doi.org/10.1172/JCI140183>
- Su, S., Chen, R., Zhang, S., Shu, H., & Luo, J. (2022). *Immune system changes in those with hypertension when infected with SARS-CoV-2. Cellular Immunology*, 378, 104562. <https://doi.org/10.1016/J.CELLIMM.2022.104562>
- Turner, A. J., Hiscox, J. A., & Hooper, N. M. (2004). *ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. Trends in Pharmacological Sciences*, 25(6), 291. <https://doi.org/10.1016/J.TIPS.2004.04.001>
- Úri, K., Fagyas, M., Kertész, A., Borbély, A., Jenei, C., Bene, O., Csanádi, Z., Paulus, W. J., Édes, I., Papp, Z., Tóth, A., & Lizanecz, E. (2016). *Circulating ACE2 activity correlates with cardiovascular disease development. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System: JRAAS*, 17(4). <https://doi.org/10.1177/1470320316668435>
- Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). *Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet (London, England)*, 395(10234), 1417–1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S., & Li, F. (2020). *Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. Journal of Virology*, 94(7). <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
- Wang, H., Tang, X., Fan, H., Luo, Y., Song, Y., Xu, Y., & Chen, Y. (2020). *Potential mechanisms of hemorrhagic stroke in elderly COVID-19 patients. Aging (Albany NY)*, 12(11), 10022. <https://doi.org/10.18632/AGING.103335>
- Wang, H. Y., Li, X. L., Yan, Z. R., Sun, X. P., Han, J., & Zhang, B. W. (2020). *Potential neurological symptoms of COVID-19. Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 13. <https://doi.org/10.1177/1756286420917830>
- Wang, T., Du, Z., Zhu, F., Cao, Z., An, Y., Gao, Y., & Jiang, B. (2020). *Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19. The Lancet*, 395(10228), e52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30558-4/ATTACHMENT/543FA63E-F5A5-4300-BC71-D327DD148DB8/MMC1.PDF](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30558-4/ATTACHMENT/543FA63E-F5A5-4300-BC71-D327DD148DB8/MMC1.PDF)
- WHO. *Coronavirus disease (COVID-19)*. 2023. Retrieved March 26, 2023, from <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
- Wichmann, D., Sperhake, J. P., Lütgehetmann, M., Steurer, S., Edler, C., Heinemann, A., Heinrich, F., Mushumba, H., Kniep, I., Schröder, A. S., Burdelski, C., de Heer, G., Nierhaus, A., Frings, D., Pfefferle, S., Becker, H., Bredereke-Wiedling, H., de Weerth, A., Paschen, H. R., ... Kluge, S. (2020). *Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. Annals of Internal Medicine*, 173(4), 268–277. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
- Wisnu, K., Karya, S., Made Suwidnya, I., & Surya Wijaya, B. (2021). *Hubungan penyakit komorbiditas terhadap derajat klinis COVID-19. Intisari Sains Medis*, 12(2), 708–717. <https://doi.org/10.15562/ISM.V12I2.1143>

- Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., Zhang, L., Zhou, X., Du, C., Zhang, Y., Song, J., Wang, S., Chao, Y., Yang, Z., Xu, J., Zhou, X., Chen, D., Xiong, W., ... Song, Y. (2020). *Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China*. *JAMA Internal Medicine*, 180(7), 1. <https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2020.0994>
- Wu, M. Y., Li, C. J., Yiang, G. T., Cheng, Y. L., Tsai, A. P. Y., Hou, Y. T., Ho, Y. C., Hou, M. F., & Chu, P. Y. (2018). *Molecular Regulation of Bone Metastasis Pathogenesis. Cellular Physiology and Biochemistry: International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry, and Pharmacology*, 46(4), 1423–1438. <https://doi.org/10.1159/000489184>
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). *Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. *JAMA*, 323(13), 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.2648>
- Xie, Y., Xu, E., Bowe, B., & Al-Aly, Z. (2022). *Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19*. *Nature Medicine* 2022 28:3, 28(3), 583–590. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>
- Yang, J. K., Feng, Y., Yuan, M. Y., Yuan, S. Y., Fu, H. J., Wu, B. Y., Sun, G. Z., Yang, G. R., Zhang, X. L., Wang, L., Xu, X., Xu, X. P., & Chan, J. C. N. (2006). *Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS*. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 23(6), 623–628. <https://doi.org/10.1111/J.1464-5491.2006.01861.X>
- Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., & Zhou, Y. (2020). *Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis*. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 91–95. <https://doi.org/10.1016/J.IJID.2020.03.017>
- Zhang, L., Richards, A., Inmaculada Barrasa, M., Hughes, S. H., Young, R. A., & Jaenisch, R. (2021). *Reverse-transcribed SARS-CoV-2 RNA can integrate into the genome of cultured human cells and can be expressed in patient-derived tissues*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(21), e2105968118. https://doi.org/10.1073/PNAS.2105968118/SUPPL_FILE/PNAS.2105968118.SD04.XLSX
- Zhang, L., Zhu, F., Xie, L., Wang, C., Wang, J., Chen, R., Jia, P., Guan, H. Q., Peng, L., Chen, Y., Peng, P., Zhang, P., Chu, Q., Shen, Q., Wang, Y., Xu, S. Y., Zhao, J. P., & Zhou, M. (2020). *Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China*. *Annals of Oncology*, 31(7), 894. <https://doi.org/10.1016/J.ANNONC.2020.03.296>
- Zhang, T., Zhong, S., & Cao, W. (2020). *COVID-19 and Comorbid Hypertension: Is ACE2 the Culprit?* *Prehospital and Disaster Medicine*, 35(6), 1. <https://doi.org/10.1017/S1049023X20001090>
- Zhao, Y., Zhao, Z., Wang, Y., Zhou, Y., Ma, Y., & Zuo, W. (2020). *Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(5), 756–759. https://doi.org/10.1164/RCCM.202001-0179LE/SUPPL_FILE/DISCLOSURES.PDF
- 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*. *The New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2001017>