

PENGARUH INFEKSI SARS-COV-2 TERHADAP ANGKA MORTALITAS DAN READMISI PADA PASIEN GAGAL JANTUNG DALAM 1 TAHUN *FOLLOW-UP* DI RS PKU MUHAMMADIYAH GAMPING YOGYAKARTA

Aufa Zidan Hibatulloh^{1*}, Gagah Buana Putra²

Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta¹, Bagian Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta²

*Corresponding Author : zidanhibatulloh@gmail.com

ABSTRAK

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) adalah virus korona baru yang menyebar dengan cepat. Infeksi pada pasien dengan riwayat gagal jantung berkaitan dengan prognosis yang buruk. Namun, pengaruh infeksi SARS-CoV-2 terhadap efek jangka panjang pasien gagal jantung masih belum sepenuhnya diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh infeksi SARS-CoV-2 terhadap angka mortalitas dan readmisi pada pasien gagal jantung dalam 1 tahun follow-up di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta. Penelitian ini menggunakan metode kuantitatif dengan desain kohort retrospektif dan menggunakan data rekam medis pasien gagal jantung pada tahun 2020 sampai dengan 2022 di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta. Pasien dibagi menjadi dua kelompok, yaitu pasien gagal jantung yang terinfeksi SARS-CoV-2 dan tidak terinfeksi SARS-CoV-2. Luaran penelitian berupa angka mortalitas dan readmisi dalam 1 tahun follow-up. Didapatkan 230 pasien gagal jantung yang dirawat di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta pada 1 Januari 2020 sampai 31 Desember 2022 dengan 70 di antaranya terinfeksi SARS-CoV-2. Kelompok pasien gagal jantung dengan riwayat infeksi SARS-CoV-2 memiliki angka mortalitas dalam 1 tahun follow-up yang lebih tinggi (RR 4.35, 95% CI 1.91-9.87, $p < 0.001$), tetapi tidak memengaruhi angka readmisi ($p > 0.05$) dalam 1 tahun follow-up. Infeksi SARS-CoV-2 meningkatkan angka mortalitas pasien gagal jantung dalam 1 tahun follow-up, tetapi tidak memengaruhi angka readmisi pasien gagal jantung dalam 1 tahun follow up di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta.

Kata kunci : COVID-19, gagal jantung, mortalitas, readmisi, SARS-CoV-2

ABSTRACT

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is a rapidly spreading novel coronavirus. Infection in patients with a history of heart failure is associated with a poor prognosis. However, the influence of SARS-CoV-2 infection on the long-term effects of heart failure patients is still not fully known. This study aims to determine the effect of SARS-CoV-2 infection on mortality and readmission rates in heart failure patients in 1-year follow-up at PKU Muhammadiyah Gamping Hospital Yogyakarta. This study used a quantitative method with a retrospective cohort design and used medical record data of heart failure patients in 2020 to 2022 at PKU Muhammadiyah Gamping Hospital Yogyakarta. Patients were divided into two groups, namely heart failure patients infected with SARS-CoV-2 and not infected with SARS-CoV-2. The study outcomes were mortality and readmission rates in 1 year follow-up. There were 230 heart failure patients admitted to PKU Muhammadiyah Gamping Hospital Yogyakarta from January 1, 2020 to December 31, 2022 with 70 of them infected with SARS-CoV-2. The group of heart failure patients with a history of SARS-CoV-2 infection had a higher mortality rate in 1-year follow-up (RR 4.35, 95% CI 1.91-9.87, $p < 0.001$), but did not affect the readmission rate ($p > 0.05$) in 1-year follow-up. SARS-CoV-2 infection increases the mortality rate of heart failure patients in 1-year follow-up, but does not affect the readmission rate of heart failure patients in 1-year follow-up at PKU Muhammadiyah Gamping Hospital Yogyakarta.

Keywords : SARS-CoV-2, COVID-19, mortality, readmission, heart failure

PENDAHULUAN

SARS-CoV-2 atau *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* merupakan jenis virus korona baru dengan tingkat penyebaran yang tinggi (Yang dkk., 2020). Penelitian mengenai virus ini terus dilakukan, terutama setelah munculnya dua pandemi serupa sebelumnya, yaitu *severe acute respiratory syndrome* (SARS) dan *Middle East respiratory syndrome* (MERS), yang menunjukkan potensi virus korona untuk memicu pandemi di masa depan (Zhou dkk., 2020). Virus korona terus bermutasi dan menghasilkan berbagai varian baru dengan tingkat virulensi dan cara penyebaran yang berbeda-beda (Susilo dkk., 2022).

Gagal jantung merupakan masalah kesehatan yang serius di masyarakat karena jumlah pasien yang hidup dengan gagal jantung masih terus meningkat (Groenewegen dkk., 2020). Gagal jantung menjadi salah satu penyebab utama rawat inap dan mortalitas, terutama di kalangan lanjut usia (Lindmark dkk., 2019). Infeksi SARS-CoV-2 dapat meningkatkan risiko kematian pada pasien gagal jantung dengan merusak jaringan miokardium dan menyebabkan infeksi miokardium melalui peran dari *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) (Clerkin dkk., 2020). Bhopalwala, dkk. (2022) menyatakan bahwa pasien gagal jantung dengan infeksi SARS-CoV-2 memiliki angka mortalitas yang lebih tinggi dan kemungkinan readmisi dalam 60 hari yang lebih kecil dibandingkan dengan pasien yang tidak terinfeksi. Namun, dampak jangka panjang pada sistem kardiovaskular masih belum jelas apakah secara langsung disebabkan oleh infeksi virus pada jaringan jantung atau merupakan akibat dari hipoksia dan peradangan sistemik (Nicin dkk., 2020).

Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk membuktikan pengaruh jangka panjang dari infeksi SARS-CoV-2 terhadap angka mortalitas dan readmisi pada pasien gagal jantung dalam 1 tahun *follow-up*.

METODE

Penelitian analitik observasional ini menerapkan metode kuantitatif dengan desain kohort retrospektif mengenai pengaruh infeksi SARS-CoV-2 terhadap angka mortalitas dan readmisi pada pasien gagal jantung dalam 1 tahun *follow-up* di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta. Populasi pada penelitian ini mencakup seluruh pasien dengan riwayat gagal jantung di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta. Sampel yang digunakan pada penelitian ini merupakan data rekam medis pasien gagal jantung, baik yang terinfeksi maupun yang tidak terinfeksi SARS-CoV-2 pada 1 Januari 2020 sampai dengan 31 Desember 2022 di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta. Penelitian ini menggunakan teknik *total sampling*. Sampel diambil dengan menyesuaikan kriteria inklusi dan eksklusi sehingga memenuhi kriteria untuk dijadikan sampel. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan riwayat diagnosis gagal jantung yang terinfeksi dan tidak terinfeksi SARS-CoV-2 pada 1 Januari 2020 sampai dengan 31 Desember 2022, berusia ≥ 18 tahun, dan menjalani rawat inap di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta, sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien yang tidak memiliki data fraksi ejeksi dalam rekam medisnya. Peneliti menggunakan rumus *Lemeshow* untuk menghitung jumlah sampel ketika populasi tidak diketahui secara tepat. Jumlah sampel minimal dalam penelitian ini adalah 65 pasien untuk setiap kelompok.

HASIL

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Juni tahun 2024 sampai dengan bulan Desember tahun 2024 di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta dengan mengambil data rekam medis pasien dengan riwayat gagal jantung yang terinfeksi dan tidak terinfeksi SARS-CoV-2.

Sampel yang didapatkan sebanyak 230 sampel, dan hasil penelitian disajikan dalam bentuk tabel yang dilengkapi penjelasan sebagai berikut:

Karakteristik Subjek Penelitian

Tabel 1. Penyebab Kematian Berdasarkan Diagnosis Terakhir Pasien

	Meninggal		Tidak Meninggal		Total		Nilai p	RR (95% CI)
	n	%	n	%	n	%		
Kardiovaskular	9	32.1	140	69.3	149	64.8	<0.001	0.21 (0.09 – 0.49)
Nonkardiovaskular	19	67.9	62	30.7	81	35.2		4.77 (2.04 – 11.13)
Total	28	100	202	100	230	100		

Berdasarkan tabel 1, pasien gagal jantung yang memiliki diagnosis terakhir penyakit nonkardiovaskular memiliki proporsi yang lebih banyak untuk mengalami kematian dalam 1 tahun *follow-up* daripada pasien yang memiliki diagnosis terakhir penyakit kardiovaskular (67.9% vs. 32.1%, RR 4.77, 95% CI 2.04-11.13, $p < 0.001$).

Tabel 2. Penyebab Readmisi Berdasarkan Diagnosis Terakhir Pasien

	Readmisi		Tidak Readmisi		Total		Nilai p	RR (95% CI)
	n	%	n	%	n	%		
Kardiovaskular	120	67	29	56.9	149	64.8	0.18	1.54 (0.82 – 2.91)
Nonkardiovaskular	59	33	22	43.1	81	35.2		0.65 (0.34 – 1.22)
Total	179	100	51	100	230	100		

Namun, berdasarkan tabel 2 tidak ada hasil dari diagnosis terakhir pasien yang mengalami penyakit kardiovaskular atau nonkardiovaskular yang secara signifikan menjadi penyebab readmisi pada pasien gagal jantung dalam 1 tahun *follow-up* karena $p > 0.05$.

Tabel 3. Karakteristik Pasien Gagal Jantung yang Dikelompokkan Berdasarkan Mortalitas Dalam 1 Tahun Follow-Up

Bab 1. Risiko Follow Up							
Variabel	Meninggal (n = 28)		Tidak Meninggal (n = 202)		Total (n = 230)		Nilai p
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	
Usia							
18-39 tahun	0	0	5	2.5	5	2.2	0.42
40-49 tahun	1	3.6	23	11.4	24	10.4	
50-59 tahun	6	21.4	48	23.8	54	23.5	
≥60 tahun	21	75	126	62.4	147	63.9	
Jenis Kelamin							
Laki-Laki	14	50	128	63.4	142	61.7	0.17
Perempuan	14	50	74	36.6	88	38.3	
Tipe Gagal Jantung							
HFrEF	9	32.1	117	57.9	126	54.8	0.02
HFmrEF	4	14.3	28	13.9	32	13.9	
HFpEF	15	53.6	57	28.2	72	31.3	
Variabel	Meninggal (n = 28)		Tidak Meninggal (n = 202)		Total (n = 230)		Nilai-p
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	
Hipertensi							
Ya	15	53.6	148	73.3	163	70.9	0.03
Tidak	13	46.4	54	26.7	67	29.1	
Diabetes Melitus							
Ya	10	35.7	54	26.7	64	27.8	0.32

Tidak	18	64.3	148	73.3	166	72.2	
Gagal Ginjal Kronis							
Ya	5	17.9	11	5.4	16	7	0.03
Tidak	23	82.1	191	94.6	214	93	
D-Dimer > 1 mg/L							
Ya	9	32.1	26	12.9	35	15.2	0.02
Tidak	19	67.9	176	87.1	195	84.8	
Readmisi karena Semua Penyebab							
Ya	12	42.9	167	82.7	179	77.8	< 0.001
Tidak	16	57.1	35	17.3	51	22.2	

Berdasarkan tabel 3, pasien gagal jantung yang mengalami kematian dalam 1 tahun *follow-up* memiliki proporsi yang lebih banyak untuk memiliki fraksi ejeksi yang sedikit berkurang (HFmrEF) atau fraksi ejeksi yang dipertahankan (HFpEF) (14.3% vs. 13.9% / 53.6% vs. 28.2%, $p < 0.05$), mengalami gagal ginjal kronis (17.9% vs. 5.4%, $p < 0.05$), dan mengalami peningkatan d-dimer > 1 mg/L (32.1% vs. 12.9%, $p < 0.05$) dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami kematian. Selain itu, pasien gagal jantung yang mengalami hipertensi memiliki proporsi yang lebih banyak untuk mengalami kematian dalam 1 tahun *follow-up* daripada yang tidak memiliki komorbid hipertensi (53.6% vs. 46.4%, $p < 0.05$). Namun, pasien gagal jantung yang menjalani readmisi karena semua penyebab menunjukkan angka mortalitas dalam 1 tahun *follow-up* yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan pasien gagal jantung yang tidak menjalani readmisi (42.9% vs. 57.1%, $p < 0.001$).

Tabel 4. Karakteristik Pasien Gagal Jantung yang Dikelompokkan Berdasarkan Readmisi Dalam 1 Tahun Follow-Up

Variabel	Readmisi (n = 179)		Tidak Readmisi (n = 51)		Total (n = 230)		Nilai p
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	
Usia							
18-39 tahun	4	2.2	1	2	5	2.2	0.28
40-49 tahun	15	8.4	9	17.6	24	10.4	
50-59 tahun	44	24.6	10	19.6	54	23.5	
≥60 tahun	116	64.8	31	60.8	147	63.9	
Jenis Kelamin							
Laki-Laki	110	61.5	32	62.7	142	61.7	0.87
Perempuan	69	38.5	19	37.3	88	38.3	
Tipe Gagal Jantung							
HFrEF	102	57	24	47.1	126	54.8	0.23
HFmrEF	26	26	6	11.8	32	13.9	
HFpEF	51	28.5	21	41.2	72	31.3	
Hipertensi							
Ya	137	76.5	26	51	163	70.9	< 0.001
Tidak	42	23.5	25	49	67	29.1	
Variabel	Readmisi (n = 179)		Tidak Readmisi (n = 51)		Total (n = 230)		Nilai p
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	
Diabetes Melitus							
Ya	48	26.8	16	31.4	64	27.8	0.52
Tidak	131	73.2	35	68.6	166	72.2	
Gagal Ginjal Kronis							
Ya	11	6.1	5	9.8	16	7	0.36
Tidak	168	93.9	46	90.2	214	93	
D-Dimer > 1 mg/L							
Ya	27	15.1	8	15.7	35	15.2	0.92
Tidak	152	84.9	43	84.3	195	84.8	

Berdasarkan tabel 4, pasien gagal jantung yang mengalami readmisi dalam 1 tahun *follow-up* memiliki proporsi yang lebih banyak untuk mengalami hipertensi (76.5% vs. 51%, $p < 0.001$) dibandingkan pasien yang tidak mengalami readmisi.

Tabel 5. Karakteristik Pasien Gagal Jantung yang Dikelompokkan Berdasarkan Riwayat Infeksi SARS-CoV-2

Variabel	Terinfeksi SARS-CoV-2 (n = 70)		Tidak Terinfeksi SARS-CoV-2 (n = 160)		Total (n = 230)		Nilai p
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	
Usia							
18-39 tahun	1	1.4	4	2.5	5	2.2	0.45
40-49 tahun	6	8.6	18	11.3	24	10.4	
50-59 tahun	21	30	33	20.6	54	23.5	
≥60 tahun	42	60	105	65.6	147	63.9	
Jenis Kelamin							
Laki-Laki	46	65.7	96	60	142	61.7	0.41
Perempuan	24	34.3	64	40	88	38.3	
Tipe Gagal Jantung							
HFrEF	16	22.9	110	68.8	126	54.8	< 0.001
HFmrEF	12	17.1	20	12.5	32	13.9	
HFpEF	42	60	30	18.8	72	31.3	
Hipertensi							
Ya	55	78.6	108	67.5	163	70.9	0.09
Tidak	15	21.4	52	32.5	67	29.1	
Diabetes Melitus							
Ya	28	40	36	22.5	64	27.8	0.01
Tidak	42	60	124	77.5	166	72.2	
Gagal Ginjal Kronis							
Ya	11	15.7	5	3.1	16	7	< 0.001
Tidak	59	84.3	155	96.9	214	93	
D-Dimer > 1 mg/L							
Ya	35	50	0	0	35	15.2	< 0.001
Tidak	35	50	160	100	195	84.8	
Lost to Follow-up							
Ya	3	4.3	11	6.9	14	6.1	0.56
Tidak	67	95.7	149	93.1	216	93.9	

Berdasarkan tabel 5, pasien gagal jantung yang dirawat dengan infeksi SARS-CoV-2 memiliki proporsi yang lebih banyak untuk memiliki fraksi ejeksi yang sedikit berkurang (HFmrEF) atau fraksi ejeksi yang dipertahankan (HFpEF) (17.1% vs. 12.5% / 60% vs. 18.8%, $p < 0.001$), mengalami diabetes melitus (40% vs. 22.5%, $p < 0.05$) dan mengalami gagal ginjal kronis (15.7% vs. 3.1%, $p < 0.001$).

Pengaruh Infeksi SARS-CoV-2 terhadap Angka Mortalitas dan Readmisi pada Pasien Gagal Jantung Dalam 1 Tahun *Follow-Up*

Tabel 6. Pengaruh Infeksi SARS-CoV-2 terhadap Angka Mortalitas Pasien Gagal Jantung Dalam 1 Tahun *Follow-Up* di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta

Babak 1 Tahun Follow-Up di RS FRC Muhammadiyah Gamping Yogyakarta									
		Mortalitas dalam 1 Tahun Follow-Up				Total		Nilai p	RR
		Ya		Tidak					
		n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Infeksi SARS-CoV-2	Ya	17	60.7	53	26.2	70	30.4	< 0.001	4.35
	Tidak	11	39.3	149	73.8	160	69.6		
Total		28	100	202	100	230	100		

Berdasarkan tabel 6, pasien gagal jantung yang terinfeksi SARS-CoV-2 menunjukkan angka mortalitas dalam 1 tahun *follow-up* yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien gagal jantung yang tidak terinfeksi (RR 4.35, 95% CI 1.91-9.87, $p < 0.001$).

Tabel 7. Pengaruh Infeksi SARS-CoV-2 terhadap Angka Readmisi Pasien Gagal Jantung Dalam 1 Tahun *Follow-Up* di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta

		Readmisi dalam 1 Tahun Follow-Up				Total		Nilai p	RR
		Ya		Tidak					
		n	(%)	n	(%)	n	(%)		
Infeksi SARS-CoV-2	Ya	50	27.9	20	39.2	70	30.4	0.12	0.6
	Tidak	129	72.1	31	60.8	160	69.6		
Total		179	100	51	100	230	100		

Namun, berdasarkan tabel 7 tidak ada hasil dari infeksi SARS-CoV-2 yang secara signifikan memengaruhi angka readmisi pasien gagal jantung dalam 1 tahun *follow-up* karena $p > 0.05$.

Regresi Logistik

Dalam penelitian ini, variabel yang memenuhi kriteria untuk analisis regresi logistik terhadap angka mortalitas dalam 1 tahun *follow-up* adalah infeksi SARS-CoV-2 ($p < 0.001$), jenis kelamin ($p = 0.17$), tipe gagal jantung ($p = 0.02$), hipertensi ($p = 0.03$), gagal ginjal kronis ($p = 0.03$), peningkatan d-dimer > 1 mg/L ($p = 0.02$), dan readmisi karena semua penyebab ($p < 0.001$). Selanjutnya, variabel yang memenuhi kriteria untuk analisis regresi logistik terhadap angka readmisi dalam 1 tahun *follow-up* adalah infeksi SARS-CoV-2 ($p = 0.12$), tipe gagal jantung ($p = 0.23$), dan hipertensi ($p < 0.001$).

Tabel 8. Hasil Uji Regresi Logistik terhadap Mortalitas Dalam 1 Tahun *Follow-Up*

Mortalitas dalam 1 Tahun					
	Variabel	Nilai p	RR	95% CI	
				Min	Maks
Step 1 ^a	Infeksi SARS-CoV-2	0.08	2.93	0.87	9.91
	Jenis Kelamin	0.1	0.45	0.18	1.15
	Tipe Gagal Jantung	0.66	0.79	0.27	2.26
	Hipertensi	0.09	0.43	0.16	1.15
	Gagal Ginjal Kronis	0.15	2.73	0.7	10.73
	D-Dimer > 1 mg/L	0.36	1.8	0.51	6.32
	Readmisi	< 0.001	0.2	0.08	0.51
Step 2 ^a	Infeksi SARS-CoV-2	0.04	3.29	1.08	10.03
	Jenis Kelamin	0.07	0.43	0.17	1.07
	Hipertensi	0.08	0.42	0.16	1.12
	Gagal Ginjal Kronis	0.16	2.67	0.68	10.45
	D-Dimer > 1 mg/L	0.36	1.81	0.51	6.34
	Readmisi	< 0.001	0.19	0.08	0.49
Step 3 ^a	Infeksi SARS-CoV-2	< 0.001	4.29	1.68	10.95
	Jenis Kelamin	0.08	0.45	0.18	1.1
	Hipertensi	0.09	0.43	0.16	1.13
	Gagal Ginjal Kronis	0.16	2.63	0.68	10.12
	Readmisi	< 0.001	0.2	0.08	0.51
Step 4 ^a	Infeksi SARS-CoV-2	< 0.001	4.91	1.97	12.21
	Jenis Kelamin	0.09	0.46	0.19	1.13
	Hipertensi	0.1	0.45	0.17	1.17
	Readmisi	< 0.001	0.2	0.08	0.5
Step 5 ^a	Infeksi SARS-CoV-2	< 0.001	4.29	1.79	10.33
	Jenis Kelamin	0.11	0.48	0.2	1.17

	Readmisi	< 0.001	0.16	0.07	0.39
Step 6 ^a	Infeksi SARS-CoV-2	< 0.001	4.1	1.73	9.74
	Readmisi	< 0.001	0.17	0.07	0.39

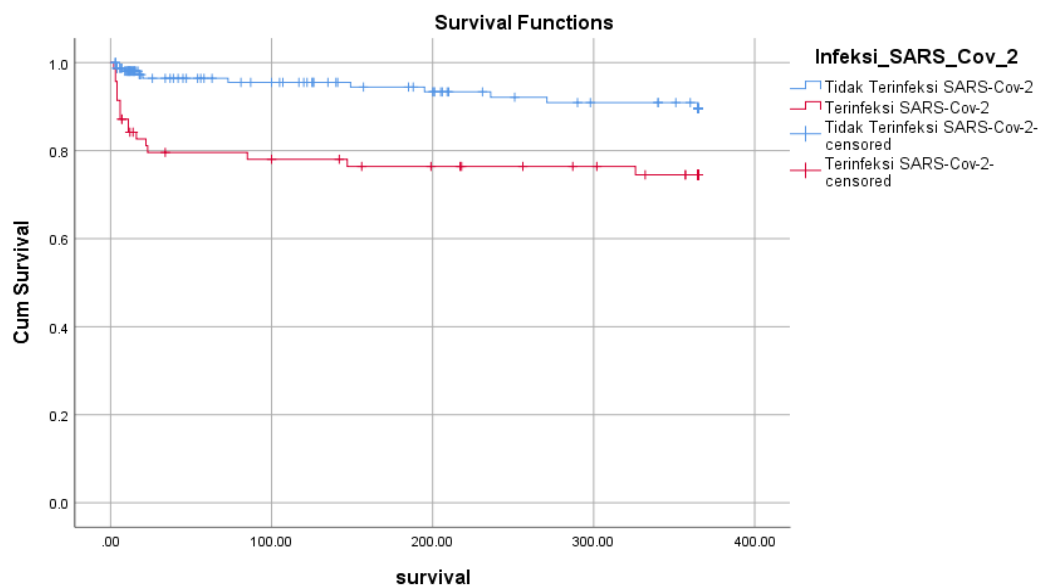
Berdasarkan tabel 8, faktor yang berpengaruh terhadap angka mortalitas pada pasien gagal jantung dalam 1 tahun *follow-up* adalah infeksi SARS-CoV-2 ($p < 0.001$) dan readmisi karena semua penyebab ($p < 0.001$). Namun, infeksi SARS-CoV-2 merupakan faktor yang memiliki pengaruh paling tinggi yang dapat meningkatkan risiko terjadinya kematian (RR 4.1, 95% CI 1.73-9.74, $p < 0.001$). Selanjutnya, pengaruh antara readmisi dengan mortalitas ini bersifat negatif (RR < 1). Hal ini menunjukkan bahwa pasien yang menjalani readmisi karena semua penyebab mayoritas tidak mengalami kematian (RR 0.17, 95% CI 0.07-0.39, $p < 0.001$).

Tabel 9. Hasil Uji Regresi Logistik terhadap Readmisi Dalam 1 Tahun *Follow-Up*

Readmisi dalam 1 Tahun					
	Variabel	Nilai p	RR	95% CI	
				Min	Maks
Step 1 ^a	Infeksi SARS-CoV-2	0.12	0.54	0.25	1.17
	Tipe Gagal Jantung	0.59	1.22	0.59	2.53
	Hipertensi	< 0.001	3.48	1.78	6.81
Step 2 ^a	Infeksi SARS-CoV-2	0.04	0.49	0.25	0.98
	Hipertensi	< 0.001	3.5	1.79	6.84

Berdasarkan tabel 9, faktor yang berpengaruh terhadap angka readmisi pasien gagal jantung dalam 1 tahun *follow-up* adalah infeksi SARS-CoV-2 ($p < 0.05$) dan hipertensi ($p < 0.001$). Namun, hipertensi memiliki risiko lebih tinggi dibandingkan infeksi SARS-CoV-2 terhadap angka readmisi pada pasien gagal jantung dalam 1 tahun *follow-up* (RR 3.5, 95% CI 1.79-6.84, $p < 0.001$).

Kaplan-Meier



Grafik 1. Kelangsungan Hidup Pasien Gagal Jantung yang Terinfeksi dan Tidak Terinfeksi SARS-CoV-2

Berdasarkan grafik 1, terdapat perbedaan dalam tingkat kelangsungan hidup antara pasien gagal jantung yang terinfeksi SARS-CoV-2 dan yang tidak terinfeksi. Pasien gagal jantung yang terinfeksi SARS-CoV-2 memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah ($p < 0.001$). Rata-rata kelangsungan hidup pasien gagal jantung yang terinfeksi SARS-CoV-2

adalah 284 hari, sedangkan pada pasien yang tidak terinfeksi adalah 343 hari. Pengamatan dalam penelitian ini dilakukan selama 365 hari, dengan jumlah mortalitas sebanyak 17 pasien pada kelompok terinfeksi dan 11 pasien pada kelompok tidak terinfeksi. Namun, sebanyak 75% pasien yang terinfeksi masih mampu bertahan hidup hingga hari ke-326.

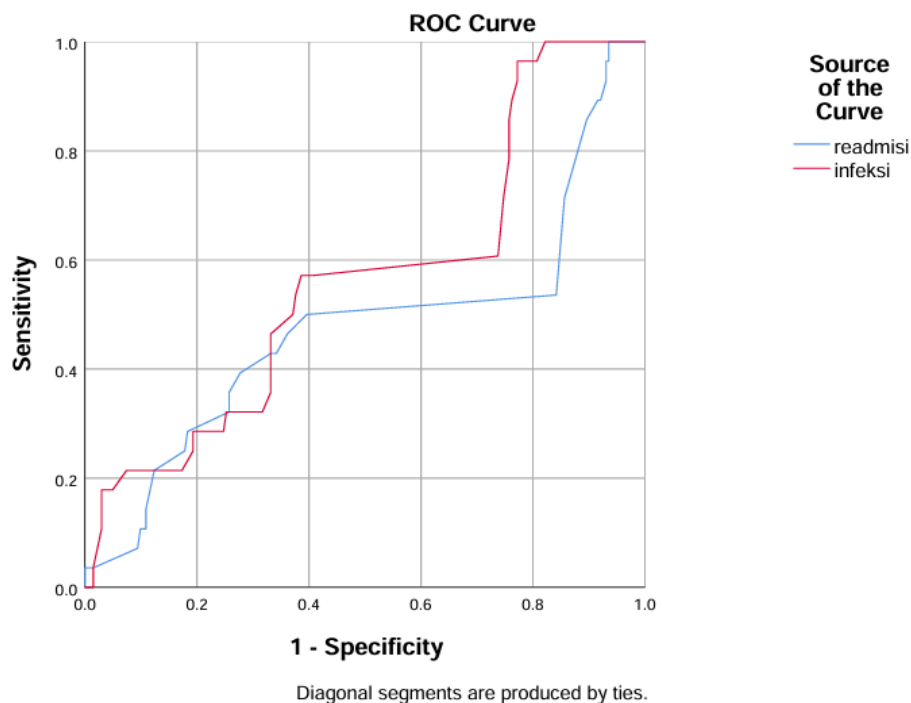
Cox Proportional Hazards Model

Berdasarkan analisis regresi logistik sebelumnya, variabel yang signifikan terhadap angka mortalitas dalam 1 tahun *follow-up* ($p < 0.05$) merupakan variabel yang memenuhi syarat untuk dilakukan analisis menggunakan metode *Cox Proportional Hazards Model*.

Tabel 10. Hasil Uji Cox Regression terhadap Angka Mortalitas Dalam 1 Tahun Follow-Up Mortalitas dalam 1 Tahun

Variabel	Nilai p	HR	95% CI	
			Min	Maks
Infeksi SARS-CoV-2	0.01	2.82	1.31	6.05
Readmisi	< 0.001	0.13	0.06	0.28

Berdasarkan tabel 10, infeksi SARS-CoV-2 dan readmisi karena semua penyebab memiliki pengaruh yang signifikan terhadap angka mortalitas pada pasien gagal jantung dalam 1 tahun *follow-up*. Namun, readmisi menunjukkan pengaruh yang negatif, sedangkan infeksi SARS-CoV-2 menunjukkan pengaruh yang positif. Infeksi SARS-CoV-2 merupakan prediktor terhadap kematian pada pasien gagal jantung dan memiliki risiko sebesar 2.82 kali lipat untuk mengalami kematian (HR 2.82, 95% CI 1.31-6.05, $p < 0.05$).



Grafik 2. Perbandingan Kurva ROC Infeksi SARS-CoV-2 dan Readmisi Dalam Memprediksi Kematian pada Pasien Gagal Jantung

Selanjutnya, berdasarkan grafik 2, infeksi SARS-CoV-2 merupakan prediktor yang signifikan terhadap kejadian kematian pada pasien gagal jantung dalam penelitian ini. Semakin besar luas area di bawah kurva (AUC) menunjukkan prediktor untuk kematian yang lebih tinggi. Infeksi SARS-CoV-2 memiliki luas area di bawah kurva yang lebih besar (0.57) dibandingkan dengan readmisi (0.48).

PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien Gagal Jantung yang Terinfeksi dan Tidak Terinfeksi SARS-CoV-2

Berdasarkan hasil analisis data, dari 230 pasien dengan riwayat gagal jantung yang rawat inap pada 1 Januari 2020 sampai dengan 31 Desember 2022, 28 pasien mengalami kematian dalam 1 tahun *follow-up*, 179 pasien mengalami readmisi dalam 1 tahun *follow-up*, dan 70 di antaranya terinfeksi SARS-CoV-2. Pasien dengan diagnosis terakhir berupa penyakit nonkardiovaskular lebih banyak mengalami kematian, sedangkan pasien dengan diagnosis terakhir baik penyakit kardiovaskular maupun nonkardiovaskular tidak menunjukkan hubungan yang signifikan sebagai penyebab readmisi dalam penelitian ini. Pada penelitian ini, pasien gagal jantung yang terinfeksi SARS-CoV-2 lebih banyak memiliki fraksi ejeksi yang sedikit berkurang (HFmrEF) atau fraksi ejeksi yang terjaga (HFpEF). Selain itu, HFmrEF dan HFpEF merupakan penyebab lebih dari setengah kasus dekomposisi gagal jantung yang berisiko untuk berlanjut menjadi kematian. Prognosis HFmrEF dan HFpEF sangat ditentukan oleh jumlah penyakit penyerta yang ada. Kematian nonkardiovaskular secara proporsional lebih tinggi dialami oleh pasien dengan HFmrEF dan HFpEF dibandingkan pasien dengan HFrEF (Santner dkk., 2023).

Komorbid gagal ginjal kronis banyak dialami oleh pasien gagal jantung yang terinfeksi SARS-CoV-2 pada penelitian ini. Sebuah penelitian mengungkapkan bahwa pasien yang menderita gagal ginjal kronis memiliki kemungkinan yang lebih besar untuk terkonfirmasi positif terinfeksi SARS-CoV-2 (de Lusignan dkk., 2020). Sebagian besar pasien dengan gagal ginjal kronis menggunakan hormon dan imunosupresan dalam jangka panjang yang dapat memperparah kerusakan akibat infeksi SARS-CoV-2, sehingga gagal ginjal kronis yang sudah ada sebelumnya dapat meningkatkan risiko terjadinya infeksi SARS-CoV-2 yang parah hingga enam kali lipat (Khoshdel-Rad dkk., 2021). Selain itu, pasien gagal jantung yang memiliki komorbid gagal ginjal kronis sering dikaitkan dengan peningkatan angka mortalitas. Sebuah penelitian menyatakan bahwa pasien gagal ginjal kronis yang dirawat di rumah sakit akibat gagal jantung memiliki risiko lebih tinggi mengalami kematian (Bansal dkk., 2019).

Selain itu, hipertensi juga merupakan komorbid yang banyak dialami oleh pasien gagal jantung yang mengalami kematian pada penelitian ini. Sebuah penelitian menyatakan bahwa prognosis kelangsungan hidup setelah munculnya gagal jantung kongestif akibat hipertensi cukup buruk, dengan hanya 24% pria dan 31% wanita yang mampu bertahan hidup hingga 5 tahun (Levy, 1996). Hal ini mendukung keterkaitan antara hipertensi dengan kematian pada pasien gagal jantung. Selain terdapat pada pasien yang mengalami kematian, hipertensi juga menjadi karakteristik pada pasien gagal jantung yang mengalami readmisi. Terdapat penelitian yang menyatakan bahwa hipertensi dapat menjadi prediktor kuat rawat inap di masa mendatang akibat gagal jantung dalam periode tindak lanjut 18 bulan dibandingkan dengan pasien dengan tekanan darah normal (Ayalon-Dangur dkk., 2018). Sebuah penelitian terhadap 51141 pasien dengan riwayat hipertensi yang dipulangkan dalam kondisi hidup setelah didiagnosis gagal jantung antara tahun 2000 sampai dengan 2014 menunjukkan bahwa lebih dari 60% pasien tersebut dirawat kembali dalam waktu 1 tahun (Giakoumis dkk., 2020).

Gagal jantung merupakan salah satu komplikasi utama kardiovaskular dari infeksi SARS-CoV-2. Kadar d-dimer meningkat pada pasien dengan penyakit yang parah, salah satunya adalah pasien gagal jantung dengan infeksi SARS-CoV-2 (Sebbar & Choukri, 2023). Koagulasi yang teraktivasi, seperti yang diindikasikan oleh kadar d-dimer yang meningkat, tampaknya lebih dominan pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 (Mueller dkk., 2021). Konsentrasi d-dimer dalam darah meningkat pada hampir semua pasien yang dirawat karena infeksi SARS-CoV-2, terlepas dari apakah mereka mengalami trombosis akut atau tidak (Auron dkk., 2022). Pada penelitian ini, d-dimer dikatakan meningkat jika nilai menunjukkan > 1 mg/dL. Pernyataan ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh F. Zhou, dkk. (2020)

yang menemukan bahwa peningkatan d-dimer > 1 mg/L saat pasien masuk rumah sakit terkait dengan peningkatan kemungkinan kematian di rumah sakit.

Pengaruh Infeksi SARS-CoV-2 terhadap Angka Mortalitas dan Readmisi pada Pasien Gagal Jantung

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh antara infeksi SARS-CoV-2 terhadap angka mortalitas pada pasien gagal jantung dalam 1 tahun *follow-up*. Analisis dalam hal ini adalah infeksi SARS-CoV-2 dapat menyebabkan kegagalan multi organ dan berujung dengan kematian karena berbagai macam mekanismenya. Bhopalwala, dkk. (2022) menyatakan pada penelitiannya bahwa pasien dengan infeksi SARS-CoV-2 memiliki tingkat kematian yang lebih besar dibandingkan dengan individu yang tidak terinfeksi virus tersebut. Pada penelitian ini, infeksi SARS-CoV-2 memiliki risiko sebesar 4.34 kali lebih besar untuk mengalami kematian dibandingkan dengan pasien yang tidak terinfeksi. Peningkatan ini dapat disebabkan oleh adanya hubungan dua arah antara gagal jantung dan infeksi SARS-CoV-2, seperti penggunaan reseptor ACE2 oleh virus, disregulasi *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS), cedera miokardium, dan komplikasi lainnya (Bhopalwala dkk., 2022).

Meskipun demikian, terdapat faktor selain infeksi SARS-CoV-2 yang dapat menjadi bias dengan ikut memengaruhi angka mortalitas pada pasien gagal jantung dalam 1 tahun *follow-up*. Berdasarkan tabel 8, terdapat dua faktor yang secara signifikan ikut berpengaruh terhadap angka mortalitas dalam 1 tahun *follow-up*. Faktor tersebut adalah infeksi SARS-CoV-2 dan readmisi karena semua penyebab. Namun, infeksi SARS-CoV-2 memiliki risiko yang lebih besar dengan peningkatan risiko sebesar 4.1 kali lebih besar jika dibandingkan dengan readmisi karena semua penyebab. Hal tersebut memperkuat pengaruh infeksi SARS-CoV-2 dan menghilangkan bias lain terhadap peningkatan angka mortalitas pada pasien gagal jantung. Infeksi SARS-CoV-2 dapat memicu komplikasi pada sistem kardiovaskular, seperti kerusakan langsung pada sel-sel jantung, peradangan berlebihan (badai sitokin), dan pembentukan jaringan parut, yang memperparah kondisi jantung. Dampak ini tidak hanya terjadi selama fase akut infeksi (30 hari pertama), tetapi juga berlanjut hingga jangka panjang (hingga satu tahun), dengan risiko komplikasi kardiovaskular yang tetap tinggi. Selain itu, mekanisme patofisiologi seperti gangguan RAAS, mikroangiopati, dan peningkatan produksi sitokin proinflamasi juga berperan dalam perburukan kondisi jantung (Lee dkk., 2024).

Berdasarkan tabel 9, terdapat dua faktor yang berpengaruh terhadap angka readmisi pasien gagal jantung dalam 1 tahun *follow-up*. Faktor tersebut adalah infeksi SARS-CoV-2 dan hipertensi. Setelah dianalisis bersama dengan faktor-faktor lain, infeksi SARS-CoV-2 kembali dipertimbangkan sebagai faktor yang secara signifikan berpengaruh terhadap angka readmisi pasien gagal jantung dalam 1 tahun *follow-up*. Namun, infeksi SARS-CoV-2 memiliki risiko yang lebih rendah jika dibandingkan dengan hipertensi. Al-Tamimi dkk. (2021) menyatakan pada hasil penelitiannya bahwa terdapat beberapa faktor utama yang terkait dengan readmisi pasien gagal jantung. Namun, pasien dengan riwayat infeksi SARS-CoV-2 pada penelitian tersebut hanya sebanyak 10,3% dan tidak termasuk faktor utama yang terkait dengan readmisi pada pasien gagal jantung.

Hipertensi merupakan faktor yang paling berpengaruh terhadap angka readmisi pasien gagal jantung dalam 1 tahun *follow-up* dengan tingkat risiko sebesar 3.5 kali lebih berisiko. Sebuah penelitian menyatakan bahwa peningkatan tekanan darah sistolik yang secara terus-menerus dapat memperbesar *afterload* ventrikel kiri dan resistensi pembuluh darah perifer, sehingga meningkatkan risiko penurunan kondisi klinis pasien. Oleh karena itu, pasien gagal jantung dengan tekanan darah sistolik yang lebih tinggi cenderung memiliki kemungkinan yang lebih besar untuk mengalami readmisi akibat perburukan kondisi gagal jantung (Huang dkk., 2022). Pada penelitian tersebut, hipertensi dialami oleh lebih dari 90% pasien gagal jantung dengan tekanan darah sistolik ≥ 150 mmHg.

Kelangsungan Hidup Pasien Gagal Jantung

Pada penelitian ini, grafik 1 menunjukkan bahwa pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2 memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami kelangsungan hidup yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien yang tidak terinfeksi. Temuan ini sejalan dengan penelitian oleh Lee, dkk. (2024) yang menyatakan bahwa pasien gagal jantung yang terinfeksi SARS-CoV-2 memiliki kelangsungan hidup yang secara signifikan lebih rendah. Peluang hidup yang lebih rendah ini mengindikasikan bahwa risiko kematian pada pasien gagal jantung lebih tinggi pada pasien yang terinfeksi dibandingkan dengan pasien yang tidak terinfeksi. Kondisi ini dapat disebabkan oleh berbagai faktor, termasuk keterbatasan fungsi organ vital seperti jantung, paru-paru, dan ginjal yang membuat pasien gagal jantung lebih rentan terhadap dampak buruk dari infeksi tersebut.

Infeksi SARS-CoV-2 Sebagai Faktor Prediktor Kematian pada Pasien Gagal Jantung

Kematian pasien gagal jantung yang menjadi sampel pada penelitian ini dapat disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2 atau penyebab lain saat pasien tersebut menjalani readmisi. Oleh karena itu, readmisi karena penyebab apapun dapat menjadi bias terhadap angka mortalitas pada pasien gagal jantung dalam penelitian ini. Berdasarkan tabel 10, readmisi karena semua penyebab secara signifikan memengaruhi angka mortalitas pada pasien gagal jantung dalam 1 tahun *follow-up*. Hal tersebut dapat terjadi karena pada penelitian ini mayoritas pasien yang meninggal adalah pasien gagal jantung yang sedang menjalani perawatan akibat infeksi SARS-CoV-2 dan lebih sedikit yang meninggal saat menjalani readmisi.

Infeksi SARS-CoV-2 memiliki pengaruh positif terhadap angka mortalitas pada pasien gagal jantung dalam 1 tahun *follow-up*. Nilai *Hazard ratio* dari infeksi SARS-CoV-2 adalah sebesar 2.82. Temuan ini diperkuat dengan grafik 2, yang menunjukkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 memiliki luas area di bawah kurva yang lebih besar dibandingkan dengan readmisi karena semua penyebab. Hal ini menunjukkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 merupakan prediktor terhadap kejadian kematian pada pasien gagal jantung dalam penelitian ini. Sebuah penelitian mengungkapkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 berperan sebagai faktor yang memengaruhi prognosis jangka pendek dan jangka panjang pada individu dengan riwayat gagal jantung, serta berkaitan dengan peningkatan risiko kematian. Komplikasi pada sistem pernapasan dan kardiovaskular dapat terjadi akibat paparan virus ini selama pandemi (Lee dkk., 2024). Infeksi SARS-CoV-2 berpotensi memperburuk kondisi yang sudah ada sebelumnya, sehingga mengakibatkan prognosis yang lebih buruk dan peningkatan angka kematian. Kondisi ini menyoroti hubungan dua arah antara infeksi SARS-CoV-2 dan kesehatan kardiovaskular, yang menunjukkan bahwa penyakit jantung yang sudah ada dapat memperberat perjalanan infeksi SARS-CoV-2, sementara infeksi tersebut juga dapat semakin merusak fungsi kardiovaskular (Mukkawar dkk., 2024).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa infeksi SARS-CoV-2 berpengaruh terhadap angka mortalitas pada pasien gagal jantung dalam 1 tahun *follow-up* di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta. Namun, infeksi SARS-CoV-2 tidak berpengaruh terhadap angka readmisi pada pasien gagal jantung dalam 1 tahun *follow-up* di RS PKU Muhammadiyah Gamping Yogyakarta.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah memberikan kontribusi dalam penelitian ini. Terimakasih kepada rekan-rekan sejawat atas

saran, dukungan, dan inspirasinya selama proses penyusunan penelitian ini. Kami juga mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang telah berpartisipasi dalam penelitian ini. Penghargaan kami sampaikan kepada lembaga atau institusi yang telah memberikan dukungan dan fasilitas, sehingga penelitian ini dapat berjalan dengan baik. Segala bentuk bantuan, kerja keras, dan kolaborasi yang terjalin sangat kami hargai dan menjadi bagian penting dari kelancaran dan keberhasilan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Tamimi, M. A.-A., Gillani, S. W., Abd Alhakam, M. E., & Sam, K. G. (2021). *Factors Associated with Hospital Readmission of Heart Failure Patients. Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.732760>
- Auron, M., Porres-Aguilar, M., & Cameron, S. J. (2022). **COVID-19 and Elevated D-Dimer: A Tale of Caution.** *Journal of General Internal Medicine*, 37(5), 1304–1305. <https://doi.org/10.1007/s11606-021-07280-9>
- Ayalon-Dangur, I., Rudman, Y., Shochat, T., Shiber, S., & Grossman, A. (2018). *Elevated blood pressure during emergency departments visit is associated with increased rate of hospitalization for heart failure: A retrospective cohort study. The Journal of Clinical Hypertension*, 20(1), 98–103. <https://doi.org/10.1111/jch.13155>
- Bansal, N., Zelnick, L., Bhat, Z., Dobre, M., He, J., Lash, J., Jaar, B., Mehta, R., Raj, D., Rincon-Choles, H., Saunders, M., Schrauben, S., Weir, M., Wright, J., Go, A. S., Appel, L. J., Feldman, H. I., Go, A. S., He, J., ... Townsend, R. R. (2019). *Burden and Outcomes of Heart Failure Hospitalizations in Adults With Chronic Kidney Disease. Journal of the American College of Cardiology*, 73(21), 2691–2700. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.071>
- Bhopalwala, H., Akbar, A., Dewaswala, N., Wisnieski, L., Minhas, A. M. K., Hussain, A., Mishra, V., Dani, S. S., Kolodziej, A., Vaidya, G., Kulkarni, A., Piercy, J., Ganti, S., Moka, N., & Bhopalwala, A. (2022). *Outcomes of Heart Failure in COVID-19 Patients: An Appalachian Experience. Cardiology Research*, 13(3), 162–171. <https://doi.org/10.14740/cr1389>
- Clerkin, K. J., Fried, J. A., Raikhelkar, J., Sayer, G., Griffin, J. M., Masoumi, A., Jain, S. S., Burkhoff, D., Kumaraiah, D., Rabbani, L. R., Schwartz, A., & Uriel, N. (2020). *COVID-19 and Cardiovascular Disease. Circulation*, 141(20), 1648–1655. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
- de Lusignan, S., Dorward, J., Correa, A., Jones, N., Akinyemi, O., Amirthalingam, G., Andrews, N., Byford, R., Dabrera, G., Elliot, A., Ellis, J., Ferreira, F., Lopez Bernal, J., Okusi, C., Ramsay, M., Sherlock, J., Smith, G., Williams, J., Howsam, G., ... Hobbs, F. D. R. (2020). *Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. The Lancet Infectious Diseases*, 20(9), 1034–1042. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30371-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30371-6)
- Giakoumis, M., Sargsyan, D., Kostis, J. B., Cabrera, J., Dalwadi, S., & Kostis, W. J. (2020). *Readmission and mortality among heart failure patients with history of hypertension in a statewide database. The Journal of Clinical Hypertension*, 22(7), 1263–1274. <https://doi.org/10.1111/jch.13918>
- Groenewegen, A., Rutten, F. H., Mosterd, A., & Hoes, A. W. (2020). *Epidemiology of Heart Failure. Dalam European Journal of Heart Failure* (Vol. 22, Nomor 8, hlm. 1342–1356). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1858>
- Huang, X., Liu, J., Zhang, L., Wang, B., Bai, X., Hu, S., Miao, F., Tian, A., Yang, T., Li, Y., & Li, J. (2022). *Systolic Blood Pressure and 1-Year Clinical Outcomes in Patients*

- Hospitalized for Heart Failure. Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.877293>
- Khoshdel-Rad, N., Zahmatkesh, E., Shpichka, A., Timashev, P., & Vosough, M. (2021). *Outbreak of chronic renal failure: will this be a delayed heritage of COVID-19? Journal of Nephrology*, 34(1), 3–5. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00851-9>
- Lee, S., Lim, K. R., Chun, K. J., & Kim, B. S. (2024). *Long-term impacts of COVID-19 in patients with prior heart failure in Korea: A nationwide cohort study using the common data model. Medicine*, 103(31), e39236. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000039236>
- Mueller, C., Giannitsis, E., Jaffe, A. S., Huber, K., Mair, J., Cullen, L., Hammarsten, O., Mills, N. L., Möckel, M., Krychtiuk, K., Thygesen, K., & Lindahl, B. (2021). *Cardiovascular biomarkers in patients with COVID-19. European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, 10(3), 310–319. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab009>
- Mukkarwar, R. V., Reddy, H., Rathod, N., Kumar, S., & Acharya, S. (2024). *The Long-Term Cardiovascular Impact of COVID-19: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.66554>
- Nicin, L., Abplanalp, W. T., Mellentin, H., Kattih, B., Tombor, L., John, D., Schmitto, J. D., Heineke, J., Emrich, F., Arsalan, M., Holubec, T., Walther, T., Zeiher, A. M., & Dimmeler, S. (2020). *Cell Type-Specific Expression of the Putative SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in Human Hearts. European Heart Journal*, 41(19), 1804–1806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa311>
- Santner, V., Riepl, H. S., Posch, F., Wallner, M., Rainer, P. P., Ablasser, K., Kolesnik, E., Hoeller, V., Zach, D., Schwegel, N., Kreuzer, P., Lueger, A., Petutschnigg, J., Pieske, B., Zirlik, A., Edelmann, F., & Verheyen, N. (2023). *Non-eligibility for pivotal HFpEF/HFmrEF outcome trials and mortality in a contemporary heart failure cohort. European Journal of Internal Medicine*, 118, 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.07.027>
- Sebbar, E., & Choukri, M. (2023). *Cardiovascular markers and COVID-19. Materials Today: Proceedings*, 72, 3356–3359. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.07.388>
- Susilo, A., Jasirwan, C. O. M., Wafa, S., Maria, S., Rajabto, W., Muradi, A., Fachriza, I., Putri, M. Z., & Gabriella, S. (2022). *Mutasi dan Varian Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Tinjauan Literatur Terkini. Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 9(1), 59. <https://doi.org/10.7454/jpdi.v9i1.648>
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). *Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. The Lancet Respiratory Medicine*, 8(5), 475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
- Zaim, S., Chong, J. H., Sankaranarayanan, V., & Harky, A. (2020). *COVID-19 and Multiorgan Response. Dalam Current Problems in Cardiology* (Vol. 45, Nomor 8). Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100618>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). *Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zhou, P., Yang, X., Lou, Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. Di, Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., ... Shi, Z. L. (2020). *A Pneumonia Outbreak Associated with a New Coronavirus of Probable Bat Origin. Nature*, 579(7798), 270–273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>