

## **BAB IV. DETERMINAN KEMATIAN COVID-19**

**Lukman Fauzi<sup>1</sup>, Anna Nugrahani<sup>2</sup>, Lindra Anggorowati<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Kesehatan Masyarakat, Fakultas Ilmu  
Keolahragaan, Universitas Negeri Semarang

<sup>2</sup>Program Studi Ilmu Kesehatan Masyarakat, Sekolah  
Pascasarjana, Universitas Sebelas Maret

<sup>3</sup>Program Studi Administrasi Kesehatan, Fakultas Kesehatan,  
Universitas Ivet

lukman.ikm@mail.unnes.ac.id

DOI: <https://doi.org/10.15294/km.v1i4.121>

### **ABSTRAK**

Angka kematian akibat COVID-19 terus mengalami peningkatan sesuai dengan peningkatan jumlah kasus konfirmasi COVID-19. COVID-19 memberikan dampak yang signifikan di berbagai aspek terutama kesehatan, hingga menyebabkan kematian. Di Indonesia, berdasarkan hasil data Satgas Covid Kementerian Kesehatan menunjukkan jumlah kematian akibat COVID-19 dari tahun 2019 hingga 2022, yaitu 155.000 kematian atau sebesar 2,6% dari kasus konfirmasi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor yang berpengaruh terhadap laju kematian pasien COVID-19. Penelitian ini adalah observasional analitik dengan rancangan kohor retrospektif. Variabel yang diteliti meliputi usia, jenis kelamin, jenis pekerjaan, riwayat hipertensi, riwayat obesitas, riwayat diabetes melitus, penyakit jantung, ARDS, PPOK, penyakit hati, penyakit ginjal, kadar saturasi oksigen, dan tindakan perawatan. Analisis data dilakukan secara univariat, bivariat, dan multivariabel menggunakan regresi logistik. Hasil menunjukkan bahwa variabel yang berhubungan dengan laju kematian pasien COVID-19 setelah mempertimbangkan variabel lain adalah ARDS ( $p=0,02$ ; HR=15,476; IK 95%=1,493-160,413), kadar SpO<sub>2</sub> ( $p<0,01$ ; HR=21,503; IK 95%=5,951-77,695), dan jenis pekerjaan ( $p=0,003$ ; HR=105.615; IK 95%=4.991-2235.010). Adapun saran berdasarkan temuan dari studi ini adalah pasien COVID-19 mengendalikan faktor yang mempengaruhi laju

kematian COVID-19 dan memaksimalkan manajemen perawatan mandiri. Bagi puskesmas, diharapkan agar meningkatkan jumlah layanan dan kualitas deteksi dini faktor risiko penyakit tidak menular melalui posbindu.

**Kata kunci :** Determinan, Kematian, Covid

## **PENDAHULUAN**

Sejak tahun 2019, angka kematian akibat COVID-19 terus mengalami peningkatan sesuai dengan peningkatan jumlah kasus konfirmasi COVID-19. COVID-19 memberikan dampak yang signifikan di berbagai aspek terutama kesehatan, hingga menyebabkan kematian. Kasus konfirmasi positif hingga kematian yang disebabkan paparan COVID-19 cukup tinggi baik di dunia dan Indonesia. Di Indonesia, berdasarkan hasil data Satgas Covid Kementerian Kesehatan menunjukkan jumlah kematian akibat COVID-19 dari tahun 2019 hingga 2022, yaitu 155.000 kematian atau sebesar 2,6% dari kasus konfirmasi (Kemenkes, 2022).

Kasus kematian COVID-19 di Indonesia yang cukup tinggi terjadi di beberapa provinsi besar, salah satunya di Provinsi Jawa Tengah dengan kasus kematian tertinggi akibat COVID-19 di Indonesia mencapai 32.802 kematian. Kasus kematian tertinggi akibat COVID-19 di Provinsi Jawa Tengah berada di Kota Semarang. Kematian akibat COVID-19 di Kota Semarang terus mengalami peningkatan seiring dengan kasus konfirmasi COVID-19. Total kasus kematian COVID-19 di Kota Semarang sampai 31 Maret 2022 sebesar 6.858 total kematian dari total kasus konfirmasi sebesar 102.607 positif COVID-19 (Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19, 2020).

COVID-19 merupakan penyakit akibat virus yang menyebabkan peradangan di bagian paru-paru (Fujikura *et al.*, 2020). Virus tersebut dapat menular dari satu orang ke orang lain dengan penularan melalui sekresi saluran pernafasan maupun sentuhan atau kontak baik permukaan ataupun orang ke orang. Coronavirus 2019 (COVID-19) sekarang berkembang menjadi jenis yang berbeda. Kehadiran berbagai jenis mutasi virus COVID-19

menyebabkan penyakit yang berbeda dan risiko penularan COVID-19 sangat tinggi. Varian Omicron memiliki tingkat penularan dan gejala sulit untuk didiagnosis (Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, Qassim S, Sawsan A, 2022).

Kondisi-kondisi tertentu pada individu memungkinkan ketahanan hidup menjadi rendah hingga menyebabkan kematian. Menurut CDC, terdapat kelompok orang yang mempunyai risiko keparahan penyakit. Kelompok tersebut antara lain kelompok lansia, kelompok orang dengan penyakit komorbid (Verity *et al.*, 2020). Penelitian sebelumnya pada 2.070 kasus COVID-19 di Brasil menunjukkan bahwa usia dan komorbiditas merupakan faktor penting dalam mortalitas pada pasien COVID-19 (Sousa *et al.*, 2020). Jenis kelamin laki-laki, usia lanjut, penyakit ginjal kronis, pneumonia, tindakan rawat inap, tindakan perawatan merupakan faktor risiko kematian akibat COVID-19 (Diez-Manglano *et al.*, 2021).

## **COVID-19**

COVID-19 atau virus Corona 2019 merupakan penyebab penyakit menular yang disebabkan oleh coronavirus 2 parah (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 merupakan virus corona jenis baru yang belum pernah ditemukan pada manusia sebelumnya. Ada dua jenis virus corona yang dapat menyebabkan gejala parah, seperti *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). Penyakit ini ditandai dengan masalah pernapasan umum. Gejala yang parah dapat menyebabkan pneumonia, gagal ginjal, dan kematian (Kemenkes RI, 2020).

## **EPIDEMIOLOGI COVID-19**

Penemuan COVID-19 berawal dari munculnya kasus pneumonia yang tidak diketahui etiologinya di Wuhan, China pada akhir Desember 2019 (Li *et al.*, 2020). Berdasarkan hasil penyelidikan epidemiologi, diprediksi kasus ini erat kaitannya dengan pasar *seafood* di Wuhan. Pemerintah China mengumumkan bahwa virus corona jenis baru menjadi penyebab kasus COVID-19 pada 7 Januari 2020, kemudian berganti nama menjadi SARS-CoV-

2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) (Bedford *et al.*, 2020). Virus ini berasal dari famili yang sama dengan virus penyebab SARS dan MERS. SARS-CoV-2 lebih berbahaya dibandingkan dengan SARS-CoV dan MERS-CoV (Yuniarti *et al.*, 2020). Indonesia telah melaporkan kasus pertama COVID-19 pada tanggal 2 Maret 2020.

### **ETIOLOGI COVID-19**

Coronavirus adalah virus RNA strain positif tunggal yang memiliki bentuk kapsul dan tidak tersegmentasi. Terdiri dari protein N (nukleokapsid), glikoprotein M (membran), spike glikoprotein S (spike), protein E (selubung) sebagai 4 struktur protein utama dalam virus corona. Coronavirus termasuk dalam ordo Nidovirales, famili Coronaviridae. Ada 4 jenis yaitu alpha coronavirus, beta coronavirus, gamma coronavirus dan delta coronavirus. Coronavirus termasuk dalam genus betacoronavirus yang ditandai dengan bentuk bulat dengan beberapa pleomorfisme dan diameter 60-140 nm (Rehman & Ahmad, 2020).

### **PATOGENESIS COVID-19**

Pada manusia, COVID-19 menginfeksi sel saluran napas yang terletak di saluran pernapasan. COVID mengikat reseptor dan memasuki sel. Di dalam sel, virus mereplikasi materi genetiknya, mensintesis protein yang dibutuhkannya, dan kemudian membentuk virion baru yang muncul di permukaan sel (Qin *et al.*, 2020). Setelah virus masuk ke dalam sel, genom RNA virus dikirim ke sitoplasma sel dan diubah menjadi dua poliprotein dan protein dasar. Akhirnya, genom virus mulai bereplikasi. Glikoprotein amplop virus baru memasuki retikulum endoplasma sel dan membran Golgi. Terjadi pembentukan nukleokapsid yang mengandung RNA genomik dan protein nukleokapsid.

### **PENULARAN COVID-19**

Transmisi COVID-19 dapat terjadi melalui kontak langsung, kontak tidak langsung, dan kontak erat (Tfi *et al.*, 2020).

1) Kontak langsung

Dapat terjadi melalui jabat tangan, berpelukan, berjabat tangan, dan kontak fisik dalam bentuk lain.

2) Kontak tidak langsung

Dapat terjadi melalui benda atau permukaan yang terkontaminasi COVID-19.

3) Kontak erat

Kontak erat dengan orang yang terinfeksi dapat terjadi melalui sekresi mulut dan hidung. Sekresi ini meliputi air liur, sekresi pernapasan, atau droplet (percikan) sekresi. Orang-orang yang berada dalam jarak dekat (1 meter) dengan orang yang terinfeksi dapat terpajan COVID-19 ketika percikan infeksius masuk ke mulut, hidung atau mata mereka.

## **TANDA DAN GEJALA COVID-19**

1) Gejala umum

- Demam  $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- Batuk, pilek, dan sakit tenggorokan
- Sesak napas
- Letih dan lesu
- Sakit kepala

2) Gejala Ringan

- Demam, batuk
- Fatigue
- Anoreksia
- Nafas yang pendek
- Mialgia
- Sakit tenggorokan
- Sakit kepala
- Diare
- Mual dan muntah
- Anosmia dan ageusia

3) Gejala Sedang

Pasien COVID-19 yang memiliki tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) tetapi tidak ada tanda pneumonia berat termasuk  $\text{SpO}_2 > 93\%$  dengan udara ruangan.

#### 4) Gejala Berat

Memiliki tanda klinis pneumonia (demam, batuk, sesak, napas cepat) ditambah satu dari frekuensi napas  $> 30$  x/menit, distres pernapasan berat, atau  $SpO_2 < 93\%$  pada udara ruangan.

### **PENCEGAHAN PENULARAN COVID-19**

Pencegahan COVID-19 dapat dilakukan dengan menerapkan 5M, antara lain:

- 1) Memakai masker dengan baik dan benar
- 2) Menjaga jarak minimal 2 meter
- 3) Menghindari kerumunan
- 4) Mencuci tangan pakai sabun dan air bersih
- 5) Mengurangi mobilitas

### **TATA LAKSANA COVID-19**

#### 1) Terapi Etiologi/Definitif

- Tanpa Gejala
  - Vitamin C (untuk 14 hari), tablet vitamin C non acidic 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari); tablet isap vitamin C 500 mg/12 jam oral (selama 30 hari); multivitamin yang mengandung vitamin C 1-2 tablet/24 jam (selama 30 hari).
  - Vitamin D, suplemen 400 IU-1000 IU/hari dan obat 1000-5000 IU/hari.
  - Obat-obatan suportif baik tradisional maupun obat modern asli Indonesia yang teregistrasi di BPOM dapat dipertimbangkan namun tetap memperhatikan kondisi klinis pasien.
  - Obat-obatan yang memiliki sifat antioksidan.
  - Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada. (Kemenkes RI, 2021).
- Gejala Ringan
  - Vitamin C, tablet vitamin C non acidic 500 mg/6-8 jam oral (untuk 14 hari); tablet isap vitamin C 500 mg/12

jam oral (selama 30 hari); multivitamin yang mengandung vitamin C 1-2 tablet/24 jam (selama 30 hari).

- Vitamin D, suplemen 400 IU-1000 IU/hari dan obat 1000-5000 IU/hari.
  - Azitromisin 1 x 500 mg per hari selama 5 hari.
  - Antivirus, oseltamivir 75 mg/12 jam/oral selama 5-7 hari atau favipiravir 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2 x 600 mg (hari ke 2-5).
  - Pengobatan simptomatis seperti parasetamol bila terjadi demam.
  - Obat-obatan suportif baik tradisional maupun obat modern asli indonesia yang teregistrasi di BPOM dapat dipertimbangkan namun tetap memperhatikan kondisi klinis pasien.
  - Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada (Kemenkes RI, 2021).
- Gejala Sedang
    - Vitamin C 200-400 mg/8 jam dalam 100 cc NaCl 0,9% habis dalam 1 jam dan diberikan secara drip intravena.
    - Vitamin D, suplemen 400 IU-1000 IU/hari dan obat 1000-5000 IU/hari.
    - Azitromisin 500 mg/24 jam per oral (5-7 hari).
    - Antivirus, favipiravir 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2x600 mg (hari ke 2-5) atau remdesivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10).
    - Pengobatan simptomatis seperti parasetamol.
    - Pengobatan komorbid dan komplikasi bila ada.
    - Antikoagulan LMWH/UFH berdasarkan evaluasi DPJP. (Kemenkes RI, 2021).
- Gejala Berat
    - Vitamin C 200-400 mg/8 jam dalam 100 cc NaCl 0,9% habis dalam 1 jam diberikan secara drip intravena.

- Vitamin B<sub>1</sub> 1 ampul/24 jam/intravena.
- Vitamin D, suplemen 400 IU-1000 IU/hari dan obat 1000-5000 IU/hari.
- Azitromisin 500 mg/24 jam per oral (5-7 hari)
- Bila terdapat kondisi sepsis, pemilihan antibiotik disesuaikan dengan kondisi klinis.
- Antivirus, favipiravir 1600 mg/12 jam/oral hari ke-1 dan selanjutnya 2x600 mg (hari ke 2-5) atau remdesivir 200 mg IV drip (hari ke-1) dilanjutkan 1x100 mg IV drip (hari ke 2-5 atau hari ke 2-10).
- Antikoagulan LMWH/UFH berdasarkan evaluasi DPJP.
- Pengobatan komorbid dan komplikasi yang ada
- Obat suportif lainnya dapat diberikan sesuai indikasi. (Kemenkes RI, 2021).

### GAMBARAN DEMOGRAFI RESPONDEN

Responden dalam penelitian berjumlah 337 responden. Responden dengan usia  $\geq 45$  tahun lebih banyak (80,1%) dibandingkan responden dengan usia  $< 45$  tahun (19,9%). Adapun responden berjenis kelamin laki-laki lebih banyak (57,3%) dibandingkan dengan responden berjenis kelamin perempuan (42,7%). Sebagian besar responden memiliki pekerjaan bukan tenaga medis (99,4%). Mayoritas responden termasuk dalam sensor sebanyak 303 (89,9%) responden dan meninggal sebanyak 34 (10,1%) responden.

Tabel 4.1. Frekuensi Demografi Responden

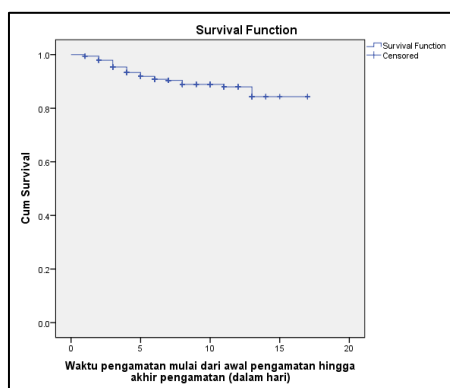
Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Umur		
$\geq 45$ tahun	270	80,1
$< 45$ tahun	67	19,9
Jenis Kelamin		
Laki-laki	193	57,3
Perempuan	144	42,7



Jenis Pekerjaan		
Tenaga medis	2	0,6
Bukan tenaga medis	335	99,4
Status		
Sensor	303	89,9
Meninggal ( <i>event</i> )	34	10,1

### ANALISIS SURVIVAL LAJU KEMATIAN PASIEN COVID-19

Analisis univariat pada data survival dilakukan dengan menggunakan kurva kaplan meier. Berikut adalah kurva kaplan meier perbandingan antara status pasien dan waktu survival.



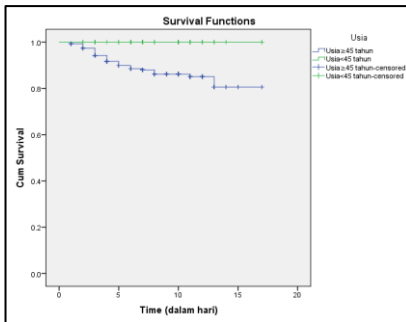
Gambar 4.1. Kurva Kaplan Meier Status Pasien dan Waktu Survival

Berdasarkan kurva Kaplan Meier pada gambar 4.1, dapat dilihat bahwa semakin lama masa perawatan, semakin menurun garis survival. Garis survival yang menurun didefinisikan sebagai tingkat ketahanan hidup pasien dengan COVID-19 menurun dengan bertambahnya waktu perawatan di rumah sakit.

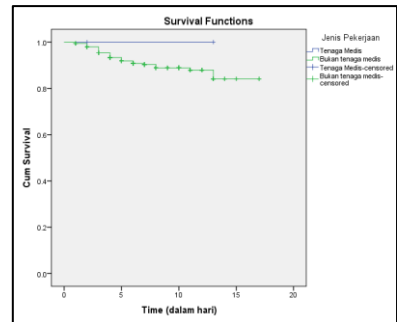
Tabel 4.2. Waktu Survival Pasien COVID-19

Variabel	Mean Survival	Waktu Minimal	Waktu Maksimal
Time (hari)	15	1	17

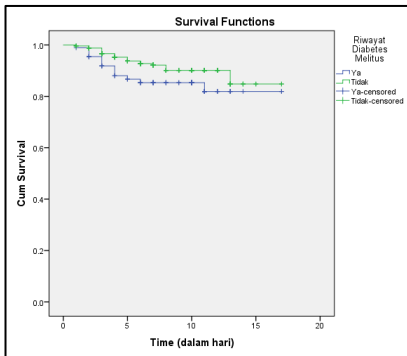
Berdasarkan tabel 4.2 diketahui *mean survival* pasien COVID-19 yaitu 15 hari. Waktu minimal pasien COVID-19 bertahan hidup hanya 1 hari, sedangkan waktu maksimal pasien COVID-19 bertahan hidup adalah 17 hari. Berdasarkan gambar 1-8, terlihat bahwa kedua garis survival tidak saling berpotongan. Hal ini dapat disimpulkan bahwa variabel usia, jenis pekerjaan, riwayat diabetes melitus, ARDS, kadar saturasi oksigen, tindakan perawatan, dan PPOK memenuhi asumsi proporsional hazard. Dengan demikian, maka analisis bivariat dilakukan menggunakan uji *Cox Regression*. Berdasarkan gambar 4.2, dapat diketahui nilai *mean survival* dari variabel usia. Nilai *mean survival* pada kelompok pasien COVID-19 yang berusia  $\geq 45$  tahun adalah 15 hari, sedangkan *mean survival* pada kelompok pasien COVID-19 yang berusia  $< 45$  tahun adalah 17 hari. Dari perhitungan kurva kaplan meier gambar 3, dapat diketahui nilai *mean survival* dari variabel jenis pekerjaan. Nilai *mean survival* pada kelompok pasien COVID-19 yang bekerja sebagai tenaga medis adalah 9 hari, sedangkan *mean survival* pada kelompok pasien COVID-19 yang bekerja bukan sebagai tenaga medis adalah 15 hari. Berdasarkan gambar 4.4, dapat diketahui nilai *mean survival* dari variabel riwayat diabetes melitus. Nilai *mean survival* pada kelompok pasien COVID-19 yang memiliki riwayat diabetes melitus adalah 14 hari, sedangkan *mean survival* pada kelompok pasien COVID-19 yang tidak memiliki riwayat diabetes melitus adalah 15 hari.



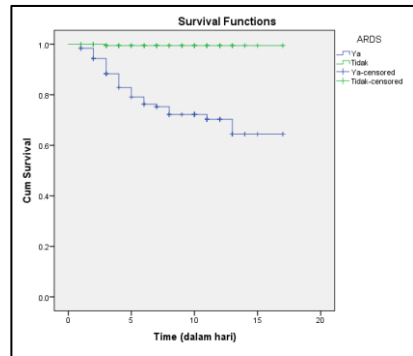
Gambar 4.2. Kurva Kaplan Meier Usia



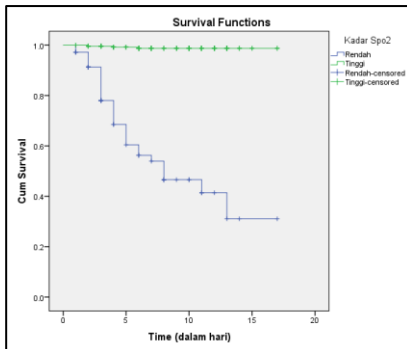
Gambar 4.3. Kurva Kaplan Meier Jenis Pekerjaan



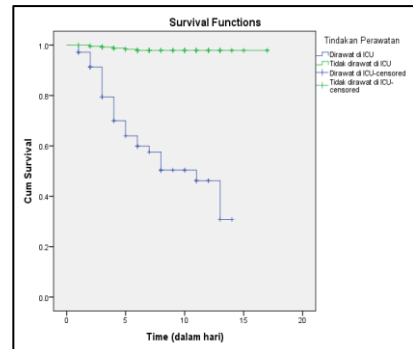
Gambar 4.4. Kurva Kaplan Meier Diabetes Melitus



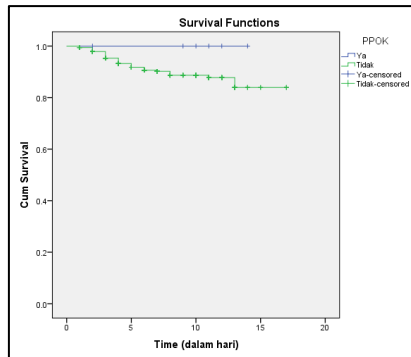
Gambar 4.5. Kurva Kaplan Meier ARDS



Gambar 4.6. Kurva Kaplan Meier Kadar Saturasi Oksigen



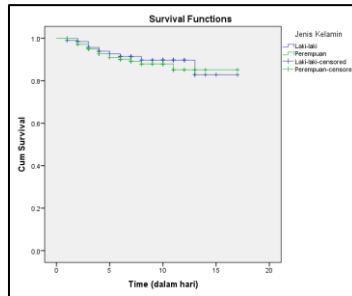
Gambar 4.7. Kurva Kaplan Meier Tindakan Perawatan



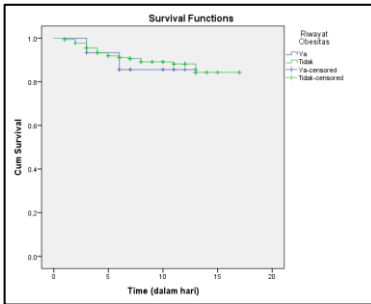
Gambar 4.8. Kurva Kaplan Meier PPOK

Dari perhitungan kurva kaplan meier pada gambar 4.5, dapat diketahui nilai *mean survival* dari variabel ARDS. Nilai *mean survival* pada kelompok pasien COVID-19 yang mengalami ARDS adalah 13 hari, sedangkan *mean survival* pada kelompok pasien COVID-19 yang tidak mengalami ARDS adalah 16 hari. Terlihat pada gambar 4.6, nilai *mean survival* dari variabel kadar saturasi oksigen. Nilai *mean survival* pada kelompok pasien COVID-19 yang memiliki kadar saturasi oksigen rendah adalah 9 hari, sedangkan *mean survival* pada kelompok pasien COVID-19 yang memiliki kadar saturasi oksigen tinggi adalah 16 hari.

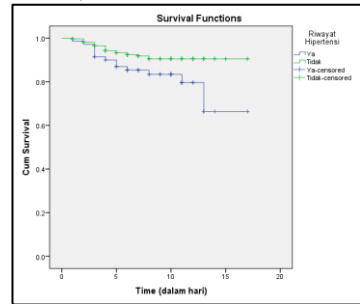
Dari perhitungan kurva kaplan meier gambar 4.7, dapat diketahui nilai *mean survival* dari variabel tindakan perawatan. Nilai *mean survival* pada kelompok pasien COVID-19 yang dirawat di ICU adalah 8 hari, sedangkan *mean survival* pada kelompok pasien COVID-19 yang tidak dirawat di ICU adalah 16 hari. Dari perhitungan kurva kaplan meier pada gambar 4.8, dapat diketahui nilai *mean survival* dari variabel PPOK. Nilai *mean survival* pada kelompok pasien COVID-19 yang mengalami PPOK adalah 10 hari, sedangkan *mean survival* pada kelompok pasien COVID-19 yang tidak mengalami PPOK adalah 15 hari.



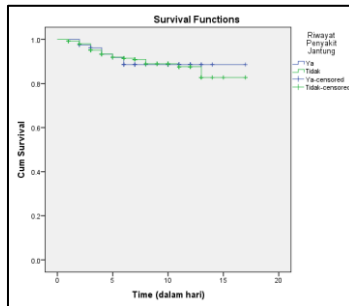
Gambar 4.9. Kurva Kaplan Meier Jenis Kelamin



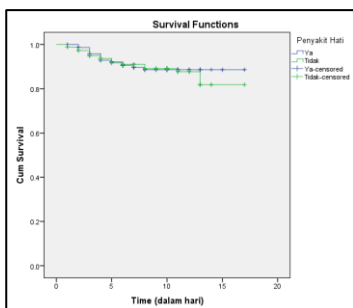
Gambar 4.10. Kurva Kaplan Meier Riwayat Obesitas



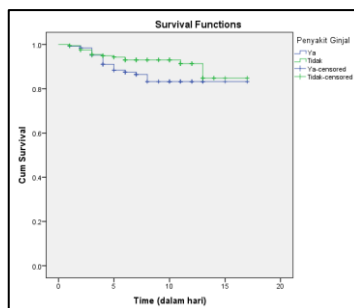
Gambar 4.11. Kurva Kaplan Meier Riwayat Hipertensi



Gambar 4.12. Kurva Kaplan Meier Penyakit Jantung



Gambar 4.13. Kurva Kaplan Meier Riwayat Penyakit Hati



Gambar 4.14. Kurva Kaplan Meier Riwayat Penyakit Ginjal

Berdasarkan gambar 9-14, terlihat bahwa kedua garis survival saling berpotongan. Hal ini dapat disimpulkan bahwa variabel jenis kelamin, riwayat obesitas, riwayat hipertensi, penyakit jantung, penyakit hati, dan penyakit ginjal tidak memenuhi asumsi proporsional hazard. Dengan demikian, maka analisis bivariat dilakukan menggunakan uji *Log Rank*

Dari kurva kaplan meier pada gambar 4.9, dapat diketahui nilai *mean survival*. Nilai *mean survival* kedua kelompok pasien COVID-19, baik itu kelompok pasien COVID-19 berjenis kelamin laki-laki maupun pasien COVID-19 berjenis kelamin perempuan adalah sama yaitu 15 hari. Hal ini dapat diartikan bahwa rata-rata waktu survival pada pasien COVID-19 berjenis kelamin laki-laki maupun perempuan adalah 15 hari.

Berdasarkan gambar 4.10, dapat diketahui nilai *mean survival* dari variabel riwayat obesitas. Nilai *mean survival* pada kelompok pasien COVID-19 yang memiliki riwayat obesitas adalah 11 hari, sedangkan *mean survival* pada kelompok pasien COVID-19 yang tidak memiliki riwayat obesitas adalah 15 hari.

Dari perhitungan kurva kaplan meier pada gambar 4.11, dapat diketahui nilai *mean survival* dari variabel riwayat hipertensi. Nilai *mean survival* pada kelompok pasien COVID-19 yang memiliki riwayat hipertensi adalah 14 hari, sedangkan *mean survival* pada kelompok pasien COVID-19 yang tidak memiliki riwayat hipertensi adalah 15 hari.

Nilai *mean survival* dari variabel riwayat penyakit jantung sebagaimana pada gambar 4.12, baik itu kelompok pasien COVID-19 yang memiliki riwayat penyakit jantung maupun pasien COVID-19 yang tidak memiliki riwayat penyakit jantung adalah sama yaitu 15 hari. Hal ini dapat diartikan bahwa rata-rata waktu survival pasien pasien COVID-19 yang memiliki riwayat penyakit jantung maupun tidak adalah 15 hari.

Berdasarkan perhitungan kurva kaplan meier pada gambar 4.13, dapat diketahui nilai *mean survival* dari variabel riwayat penyakit hati. Nilai *mean survival* kedua kelompok pasien COVID-19, baik itu kelompok pasien COVID-19 yang memiliki riwayat penyakit hati maupun pasien COVID-19 yang tidak memiliki riwayat penyakit hati adalah sama yaitu 15 hari. Hal ini dapat diartikan bahwa rata-rata waktu survival pasien pasien COVID-19 yang memiliki riwayat penyakit hati maupun tidak adalah 15 hari.

Sebagaimana dijelaskan pada gambar 4.14, nilai *mean survival* dari variabel riwayat penyakit ginjal pada kelompok pasien COVID-19 yang memiliki riwayat penyakit ginjal adalah 14 hari, sedangkan *mean survival* pada kelompok pasien COVID-19 yang tidak memiliki riwayat penyakit ginjal adalah 15 hari.

Diketahui nilai *mean survival* dari variabel riwayat penyakit ginjal berdasarkan perhitungan kurva kaplan meier. Nilai *mean survival* pada kelompok pasien COVID-19 yang memiliki riwayat penyakit ginjal adalah 14 hari, sedangkan *mean survival* pada kelompok pasien COVID-19 yang tidak memiliki riwayat penyakit ginjal adalah 15 hari.

**Tabel 4.3. Hasil Analisis Bivariat Menggunakan Uji Cox Regression**

Variabel	HR	IK 95%	Nilai p	Kesimpulan
Usia	8,54	1,168-62,44	0,03	Ada hubungan
Jenis pekerjaan	4,98	0,662-57,453	0,12	Tidak ada hubungan
Riwayat diabetes melitus	1,76	0,88-3,52	0,1	Tidak ada hubungan

ARDS	58,7	8,03- 429,55	<0,01	Ada hubungan
Kadar saturasi oksigen	58,54	17,84- 192,11	<0,01	Ada hubungan
Tindakan perawatan	31,8	12,28- 82,38	<0,01	Ada hubungan
PPOK	1,917	0,262- 14,040	0,52	Tidak ada hubungan

Berdasarkan tabel 4.3, secara signifikan usia pasien COVID-19 berpengaruh terhadap laju kematian pasien COVID-19. Orang-orang usia kerja memiliki risiko lebih besar tertular COVID-19. Hal ini dikarenakan kelompok produktif memiliki mobilitas, aktivitas di luar ruangan, frekuensi, dan interaksi sosial yang lebih banyak (Elviani *et al.*, 2021). Sekitar 23% populasi Italia berusia 65 tahun atau lebih pada tahun 2019. Semakin tua usia penduduk, semakin besar risiko kematian pasien COVID-19, baik jangka pendek maupun jangka panjang (Onder *et al.*, 2020).

Pasien yang memiliki usia tua berisiko lebih tinggi meninggal akibat COVID-19 karena memiliki faktor risiko lain seperti hipertensi, penyakit paru-paru, kelemahan otot dan risiko lainnya (Ho *et al.*, 2020). Penelitian telah merekomendasikan penggunaan vaksin influenza untuk mengurangi penyebaran virus dalam populasi (Ya *et al.*, 2021).

Berdasarkan penelitian ini, riwayat diabetes melitus tidak berpengaruh terhadap laju kematian pasien COVID-19 secara bivariat. Hal ini kemungkinan terjadi dikarenakan mayoritas pasien sensor maupun meninggal tidak memiliki riwayat diabetes melitus. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa riwayat diabetes mellitus tidak berdampak signifikan terhadap kematian pasien COVID-19 (Drew & Adisasmita, 2021).

Akan tetapi, berdasarkan kurva kaplan meier, terlihat bahwa laju kematian pasien COVID-19 yang memiliki riwayat diabetes melitus lebih tinggi dibandingkan dengan pasien COVID-19 yang tidak memiliki riwayat diabetes melitus. Sebuah studi menemukan bahwa pasien COVID-19 dengan riwayat diabetes



mellitus dikaitkan dengan tingkat kematian yang lebih tinggi (I. Huang *et al.*, 2020). Pasien Covid-19 dengan riwayat diabetes mellitus memiliki CFR lebih tinggi 19,4% (Leon-Abarca *et al.*, 2021).

Kadar glukosa yang tinggi cenderung memperburuk penyakit COVID-19. Hal ini karena kadar glukosa yang tinggi dapat mempengaruhi kemampuan virus untuk menginfeksi manusia, meningkatkan risiko peradangan, dan memperburuk sistem kekebalan tubuh (Hussain *et al.*, 2020).

Pasien COVID-19 yang dirawat di ICU memiliki kemungkinan lebih cepat untuk mengalami kematian. Hal ini dikarenakan ketika seorang pasien COVID-19 memerlukan perawatan di ICU, artinya pasien tersebut memerlukan perawatan lanjut dan mengalami kedaruratan. Keadaan darurat pada pasien COVID-19 umumnya dikenal dengan istilah *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) (Firdaus *et al.*, 2019).

Secara bivariat PPOK terbukti tidak berpengaruh terhadap laju kematian pasien COVID-19. Hal ini kemungkinan dikarenakan bahwa pada umumnya PPOK terjadi akibat dari adanya polusi udara yang semakin meningkat. Polusi yang meningkat ini disebabkan karena limbah industri dan asap kendaraan (Rosa & Anwar, 2020). Pada sebuah penelitian juga melaporkan bahwa PPOK tidak signifikan terhadap laju kematian COVID-19 (Drew & Adisasmita, 2021).

Penyakit pada paru-paru dapat menyebabkan adanya gejala sesak napas dan batuk. Sehingga menjadi indikasi yang dapat mempercepat laju mortalitas pasien COVID-19 (Drake *et al.*, 2020; Q.-M. Huang *et al.*, 2022). Selain itu, penelitian lain juga menyebutkan bahwa PPOK dapat terjadi karena adanya kebiasaan merokok yang intens (Rosa & Anwar, 2020).

Tabel 4.4. Hasil Analisis Bivariat Menggunakan Uji Log Rank

Variabel	HR	IK 95%	Nilai p	Kesimpulan
Jenis kelamin	0,82	0,419- 1,611	0,57	Tidak ada hubungan

Riwayat obesitas	1,3	0,311-5,424	0,72	Tidak ada hubungan
Riwayat hipertensi	2,17	1,089-4,346	0,02	Ada hubungan
Penyakit jantung	0,97	0,439-2,142	0,94	Tidak ada hubungan
Penyakit hati	0,947	0,481-1,86	0,87	Tidak ada hubungan
Penyakit ginjal	1,89	0,964-3,738	0,64	Tidak ada hubungan

Berdasarkan tabel 4.4, secara umum penyebaran COVID-19 terjadi tanpa memandang jenis kelamin, yang berarti laki-laki dan perempuan memiliki kemungkinan yang sama untuk terinfeksi COVID-1 (Pan *et al.*, 2021). Sebuah penelitian menunjukkan bahwa pasien COVID-19 berjenis kelamin laki-laki secara signifikan 28% lebih banyak mengalami kematian dibandingkan dengan pasien perempuan (Biswas *et al.*, 2021). Pada pasien pria, peningkatan ekspresi enzim pengubah angiotensin yang diatur oleh hormon pria meningkatkan risiko infeksi COVID-19 pria (La Vignera *et al.*, 2020). Perbedaan gender antar negara dalam kaitannya dengan kematian akibat COVID-19 disebabkan oleh dominasi gender dan data geografis dari COVID-19 (John C. Smulian Sonja A. Rasmussen MD, 2020).

Obesitas dapat memperburuk kondisi pasien COVID-19, tetapi obesitas tidak meningkatkan angka kematian (Zhao *et al.*, 2020). Meskipun begitu, pada hasil kurva kaplan meier variabel riwayat obesitas, terlihat bahwa pasien COVID-19 dengan riwayat obesitas memiliki laju kematian yang lebih tinggi dibandingkan laju kematian pasien COVID-19 yang tidak memiliki riwayat obesitas. Sebuah penelitian yang dilakukan di Milan, Italia menemukan bahwa 48 dari 233 pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit yang meninggal memiliki prevalensi obesitas lebih tinggi daripada pasien yang sembuh (Hoffmann *et al.*, 2020).

Studi epidemiologi dari Tiongkok menunjukkan bahwa hipertensi berhubungan dengan kematian pada pasien COVID-19 (Yuniarti *et al.*, 2020). Pada 150 pasien dengan COVID-19 yang

terkonfirmasi, penyakit jantung dan tekanan darah tinggi meningkatkan kematian 19% (Ruan *et al.*, 2020). Sebuah studi meta-analisis juga menemukan bahwa hipertensi 2,2 kali meningkatkan risiko kematian pada pasien COVID-19 (Lippi *et al.*, 2020; Pranata *et al.*, 2020).

Adanya komorbiditas penyakit jantung dapat meningkatkan risiko kematian 12 kali lipat pada pasien COVID-19 (Clerkin *et al.*, 2020). Penelitian lain juga menyatakan bahwa pasien COVID-19 dengan CVD memiliki risiko kematian 4 kali lipat lebih tinggi (Cordero *et al.*, 2021). Fungsi jantung yang sudah tidak normal ditambah dengan adanya infeksi COVID-19 sehingga memaksa jantung harus bekerja lebih keras, maka dapat menyebabkan berbagai komplikasi (Ramanathan *et al.*, 2020).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, diketahui bahwa penyakit hati tidak berpengaruh terhadap laju kematian pasien COVID-19. Hal ini kemungkinan terjadi dikarenakan mayoritas pasien sensor maupun meninggal tidak memiliki riwayat penyakit hati. Meskipun demikian, pada beberapa kajian juga dilaporkan adanya kematian COVID-19 yang dipengaruhi oleh penyakit hati. Sebuah penelitian tentang kematian pasien dengan COVID-19 menunjukkan bahwa pasien dengan sirosis hati dengan COVID-19 memiliki tingkat kelangsungan hidup yang lebih rendah daripada pasien dengan sirosis hati tanpa COVID-19 (Olivia *et al.*, 2021).

Berdasarkan penelitian ini diketahui bahwa laju kematian kelompok pasien COVID-19 yang memiliki riwayat penyakit ginjal lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok pasien COVID-19 yang tidak memiliki riwayat penyakit ginjal. Seseorang dengan riwayat penyakit ginjal memiliki tingkat kematian COVID-19 yang lebih cepat. Hal ini berkaitan dengan sistem kekebalan tubuh bawaan dan adaptif yang meningkatkan kerentanan terhadap infeksi pada pasien dengan penyakit ginjal (Jdiaa *et al.*, 2021).

Analisis multivariat model stratifikasi pada tabel 4.5 menunjukkan bahwa variabel yang tidak memenuhi asumsi proporsional hazard (riwayat hipertensi) digunakan sebagai variabel untuk menstratifikasikan sampel. Dengan demikian, pada

analisis model stratifikasi sampel akan dianalisis berdasarkan kelompok yang memiliki riwayat hipertensi dan tidak memiliki riwayat hipertensi akan tetapi dianalisis dalam satu kesatuan.

Variabel yang berpengaruh terhadap laju kematian pasien COVID-19 setelah mempertimbangkan variabel lain adalah variabel ARDS ( $p=0,02$ ;  $HR=15,476$ ;  $IK\ 95\%=1,493-160,413$ ), variabel kadar  $SpO_2$  ( $p<0,01$ ;  $HR=21,503$ ;  $IK\ 95\%=5,951-77,695$ ), dan variabel jenis pekerjaan ( $p=0,003$ ;  $HR=105.615$ ;  $IK\ 95\%=4.991-2235.010$ ). Urutan kekuatan variabel yang mempengaruhi laju kematian pasien COVID-19 berdasarkan pada nilai HR masing-masing variabel secara berturut-turut, yaitu variabel jenis pekerjaan, variabel kadar saturasi oksigen kemudian variabel ARDS.

Tabel 4.5. Hasil Analisis Multivariat

Variabel	B	Wald	Nilai p	HR (IK 95 %)
ARDS	2,739	5,271	0,02	15,476 (1,493-160,413)
Kadar saturasi oksigen	3,068	21,914	<0,01	21,503 (5,951-77,695)
Jenis pekerjaan	4,66	8,954	0,003	105.615 (4.991-2235.010)

Penelitian menyebutkan bahwa sebesar 98,9% dari pasien COVID-19 meninggal karena mengalami ARDS selama rawat inap (Ranieri *et al.*, 2012). ARDS adalah jenis cedera paru inflamasi difus akut yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas vaskular paru, peningkatan berat paru-paru, dan hilangnya jaringan paru-paru (Sutlic *et al.*, 1997). Peradangan merupakan penyebab utama terjadinya ARDS sehingga pemberian terapi kortikosteroid sangat diperlukan dengan mempertimbangkan aspek-aspek lainnya (WHO, 2020).

Berdasarkan hasil penelitian ini, pasien COVID-19 disertai kadar saturasi oksigen yang rendah memiliki kemungkinan lebih cepat untuk mengalami kematian. *Happy Hypoxia* adalah suatu keadaan yang perlu diketahui pada pasien COVID-19. Hal ini

dikarenakan *happy hypoxia* merupakan kondisi memburuknya pernapasan yang ditandai dengan nilai saturasi oksigen < 90% (Chaudhuri S, Shanbhag V, 2021).

Tenaga kesehatan memiliki risiko lebih tinggi tertular COVID-19 dibandingkan pekerjaan lain ( $p < 0,001$ ) dengan angka kematian 14,1% (Angulo-Zamudio *et al.*, 2021). Tingginya jumlah kasus positif COVID-19 pada petugas kesehatan mungkin karena kurangnya peralatan pelindung diri yang memadai atau pelatihan dalam penggunaan APD yang benar. Oleh karena itu, perlu adanya peningkatan pelatihan penggunaan alat pelindung diri (Ng *et al.*, 2020).

## **SIMPULAN**

Tidak terdapat pengaruh antara usia, jenis kelamin, riwayat hipertensi, riwayat obesitas, riwayat diabetes melitus, penyakit jantung, PPOK, penyakit hati, penyakit ginjal, tindakan perawatan terhadap laju kematian pada pasien COVID-19. Hasil menunjukkan bahwa ARDS ( $p=0,02$ ; HR=15,476; IK 95%=1,493-160,413), kadar  $SpO_2$  ( $p < 0,01$ ; HR=21,503; IK 95%=5,951-77,695), dan jenis pekerjaan ( $p=0,003$ ; HR=105.615; IK 95%=4.991-2235.010). Dengan demikian, terdapat pengaruh antara jenis pekerjaan, ARDS, kadar saturasi oksigen terhadap laju kematian pada pasien COVID-19. Studi diharapkan menjadi sebuah dasar rekomendasi ilmiah agar pasien COVID-19 mengendalikan faktor yang mempengaruhi laju kematian COVID-19 dan memaksimalkan manajemen perawatan mandiri. Bagi puskesmas, diharapkan agar meningkatkan jumlah layanan dan kualitas deteksi dini faktor risiko penyakit tidak menular melalui posbindu.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Penulis mengucapkan terima kasih kepada FIK UNNES atas hibah penelitian dana DIPA UNNES dan kepada seluruh pasien COVID-19 di Kota Semarang yang telah bersedia menjadi responden penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

- Altarawneh, H.N., Chemaitelly, H., Hasan, M.R., Qassim, S., & Sawsan, A.C.P., 2022. Protection Associated with Previous SARS-CoV-2 Infection in Nicaragua. *The New England Journal of Medicine*, 2022, pp.1–3.
- Angulo-Zamudio, U.A., Martínez-Villa, F.M., Leon-Sicairos, N., Flores-Villaseñor, H., Velazquez-Roman, J., Campos-Romero, A., Alcántar-Fernández, J., Urrea, F., Muro-Amador, S., Medina-Serrano, J., Martinez-Garcia, J.J., Sanchez-Cuen, J., Angulo-Rocha, J., & Canizalez-Roman, A., 2021. Analysis of Epidemiological and Clinical Characteristics of COVID-19 in Northwest Mexico and the Relationship Between the Influenza Vaccine and the Survival of Infected Patients. *Frontiers in Public Health*, 9(March), pp.1–10.
- Bedford, J., Enria, D., Giesecke, J., Heymann, D.L., Ihekweazu, C., Kobinger, G., Lane, H.C., Memish, Z., Oh, M., don, Sall, A.A., Schuchat, A., Ungchusak, K., & Wieler, L.H., 2020. COVID-19: Towards Controlling of a Pandemic. *The Lancet*, 395(10229), pp.1015–1018.
- Biswas, M., Rahaman, S., Biswas, T.K., Haque, Z., & Ibrahim, B., 2021. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirolgy*, 64(1), pp.36–47.
- Chaudhuri, S., & Shanbhag, V.N.A., 2021. “Happy hypoxia” of COVID - 19 : Are we Happy with our Oxygen Reserves?. *Indian J Respir Care*, 9(2), pp.17–20.
- 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*, 2019, pp.1648–1655.
- Cordero, A., Santos García-Gallego, C., Bertomeu-González, V., Fácila, L., Rodríguez-Mañero, M., Escribano, D., Castellano, J.M., Zuazola, P., Núñez, J., Badimón, J.J., & González-Juanatey, J.R., 2021. Mortality Associated with Cardiovascular Disease in Patients with COVID-19. *REC: CardioClinics*, 56(1), pp.30–38.
- Diez-Manglano, J., Solís-Marquín, M.N., García, A.Á., Alcalá-Rivera,

- N., Riesco, I.M., Aseguinolaza, M.G., Pérez, J.L.B., Bailón, M.M., Ruiz, A.E.L.I., Gómez, M.G., Cilleros, C.M., Fontan, P.M.P., Vázquez, L.A., Encinar, J.C.B., Boixeda, R., Sánchez, R.G., de la Peña Fernández, A., Amigo, J.L., Sevilla, J.E., & Feijoo, M.B.V., 2021. Healthcare Workers Hospitalized Due to COVID-19 have no Higher Risk of Death than General Population. Data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *PLoS ONE*, 16(2 February), pp.1–18.
- Drake, T.M., Docherty, A.B., Harrison, E.M., Quint, J.K., Adamali, H., Agnew, S., Babu, S., Barber, C.M., Barratt, S., Bendstrup, E., Bianchi, S., Villegas, D.C., Chaudhuri, N., Chua, F., Coker, R., Chang, W., Crawshaw, A., Crowley, L.E., Dosanjh, D., & Young, P., 2020. Outcome of Hospitalization for COVID-19 in Patients with Interstitial Lung Disease an International Multicenter Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(12), pp.1656–1665.
- Drew, C., & Adisasmita, A.C., 2021. Gejala dan Komorbid yang Memengaruhi Mortalitas Pasien Positif COVID-19 di Jakarta Timur, Maret-September 2020. *Tarumanagara Medical Journal*, 3(2), pp.274–283.
- Elviani, R., Anwar, C., & Januar Sitorus, R., 2021. Gambaran Usia Pada Kejadian Covid-19. *Jambi Medical Journal, Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 9(1), pp.204–209.
- Firdaus, R., Theresia, S., Austin, R., & Tiara, R., 2019. Hubungan Waktu Intubasi terhadap Tingkat Mortalitas Pasien dengan COVID-19 Berat: Sebuah Tinjauan Sistematis *Correlation of Timing of Intubation and Mortality Rates in Patients with Severe COVID-19 : A Systematic Review*. pp.117–124.
- Fujikura, K., Fontes, J.D., & Taub, C.C., 2020. Saddle Pulmonary Embolism and Thrombus-in-transit Straddling the Patent Foramen Ovale 28 Days After COVID Symptom Onset. *Echocardiography (Mount Kisco, N.Y.)*, 37(8), pp.1296–1299.
- Gugus Tugas Percepatan Penanganan COVID-19., 2020. *Data Sebaran*. <https://www.covid19.go.id/>
- Ho, F.K., Petermann-Rocha, F., Gray, S.R., Jani, B.D., Vittal Katikireddi, S., Niedzwiedz, C.L., Foster, H., Hastie, C.E.,

- Mackay, D.F., Gill, J.M.R., O'Donnell, C., Welsh, P., Mair, F., Sattar, N., Celis-Morales, C.A., & Pell, J.P., 2020. Is Older Age Associated with COVID-19 Mortality in the Absence of Other Risk Factors? General Population Cohort Study of 470,034 Participants. *PLoS ONE*, 15(November), pp.1–11.
- 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), pp.271–280.
- Huang, I., Lim, M.A., & Pranata, R., 2020. *Since January 2020 Elsevier has Created a COVID-19 Resource Centre with Free Information in English and Mandarin on the Novel Coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 Resource Centre is Hosted on Elsevier Connect, the Company's Public News and Information .*
- Huang, Q.-M., Zhang, P.-D., Li, Z.-H., Zhou, J.-M., Liu, D., Zhang, X.-R., Zhong, W.-F., Zhang, Y.-J., Shen, D., Liang, F., Song, W.-Q., Yang, S.-G., Guan, W.-J., & Mao, C., 2022. Genetic Risk and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Independently Predict the Risk of Incident Severe COVID-19. *Annals of the American Thoracic Society*, 19(1), pp.58–65.
- Hussain, A., Bhowmik, B., & do Vale Moreira, N.C., 2020. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 162(January).
- Jdiaa, S.S., Mansour, R., El, A., Archana, A., Preston, G., & Reem, T., 2021. COVID-19 and Chronic Kidney Disease: An Updated Overview of Reviews. *Journal of Nephrology*, 2021.
- John, C., Smulian-Sonja, A., & Rasmussen, M.D.M.S., 2020. Sex Differences in COVID-19 Case Fatality: Do We Know Enough? *Ann Oncol*, 2020(January), pp.19–21.
- Kemenkes., 2022. *Peta Sebaran Kasus Covid-19 di Indonesia*.
- Kemenkes RI., 2020. *Pedoman Pencegahan dan Pengendalian COVID-19. 2019*.
- Kemenkes RI., 2021. *Buku Saku Protokol Tatalaksana COVID-19 Buku Saku Edisi 2. Kementerian Kesehatan RI*, pp.106.



- La Vignera, S., Cannarella, R., Condorelli, R.A., Torre, F., Aversa, A., & Calogero, A.E., 2020. Sex-specific SARS-CoV2 Mortality: Among Hormone-modulated Ace2 Expression, Risk of Venous Thromboembolism and Hypovitaminosis D. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8), pp.5–10.
- Leon-Abarca, J.A., Portmann-Baracco, A., Bryce-Alberti, M., Ruiz-Sánchez, C., Accinelli, R.A., Soliz, J., & Gonzales, G.F., 2021. Diabetes Increases the Risk of COVID-19 in an Altitude Dependent Manner: An Analysis of 1,280,806 Mexican Patients. *PLoS ONE*, 16(August), pp.1–17.
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K. S.M., Lau, E.H.Y., Wong, J.Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., & Feng, Z., 2020. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*, 382(13), pp.1199–1207.
- Lippi, G., Wong, J., & Henry, B.M., 2020. Hypertension in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Pooled Analysis. *Polish Archives of Internal Medicine*, 130(4), pp.304–309.
- Ng, K., Poon, B.H., Kiat Puar, T.H., Shan Quah, J.L., Loh, W.J., Wong, Y.J., Tan, T.Y., & Raghuram, J., 2020. COVID-19 and the Risk to Health Care Workers: A Case Report. *Annals of Internal Medicine*, 172(11), pp.766–767.
- Olivia, C., Jasirwan, M., Horas, S., & Nababan, H., 2021. Survival COVID-19 in Adult Patients with Liver Cirrhosis. *The Indonesian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy*, 22(2), pp.124–129.
- Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S., 2020. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(18), pp.1775–1776.
- Pan, A.P., Meeks, J., Potter, T., Masdeu, J.C., Seshadri, S., Smith, M.L., Ory, M.G., & Vahidy, F.S., 2021. SARS-CoV-2 Susceptibility and COVID-19 Mortality Among Older Adults With Cognitive Impairment: Cross-Sectional Analysis From Hospital Records

- in a Diverse US Metropolitan Area. *Frontiers in Neurology*, 12(July), pp.1–11.
- Pranata, R., Lim, M.A., Huang, I., Raharjo, S.B., & Lukito, A.A., 2020. Hypertension is Associated with Increased Mortality and Severity of Disease in COVID-19 Pneumonia: A Systematic Review, Meta-analysis and Meta-regression. *JRAAS - Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 21(2).
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D.-S., 2020. Dysregulation of Immune Response in Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *SSRN Electronic Journal*, 2020.
- Ramanathan, K., Antognini, D., Combes, A., Paden, M., Zakhary, B., Ogino, M., Maclaren, G., & Brodie, D., 2020. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(January), pp.497–506.
- Ranieri, V.M., Rubenfeld, G.D., Thompson, B.T., Ferguson, N.D., Caldwell, E., Fan, E., Camporota, L., & Slutsky, A.S., 2012. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 307(23), pp.2526–2533.
- Rehman, H., & Ahmad, M.I., 2020. COVID-19: A Wreak Havoc Across the Globe. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 0(0), pp.1–13.
- Rosa., & Anwar., 2020. Sereal Untuk Penderita Covid 19. *Jurnal Keperawatan Muhammadiyah Bengkulu.*, 8(1), pp.51.
- 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), pp.846–848.
- Sousa, G.J.B., Garces, T.S., Cestari, V.R.F., Florêncio, R.S., Moreira, T.M.M., & Pereira, M.L.D., 2020. Mortality and Survival of COVID-19. *Epidemiology and Infection*, 2020.
- Sutlic, Z., Rudez, I., Biocina, B., & Husedzinovic, I., 1997. Adult Respiratory Distress Syndrome. *Acta Medica Croatica*, 51(4–5), pp.229–232.
- Tfi, M.R., Hamblin, M.R., & Rezaei, N., 2020. Since January 2020

- Elsevier has Created a COVID-19 Resource Centre with Free Information in English and Mandarin on the Novel Coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 Resource Centre is Hosted on Elsevier Connect , the Company' s Public News and Information. *Clinica Chimica Acta*, 508(January), pp.254–266.
- Verity, R., Okell, L.C., Dorigatti, I., Winskill, P., Whittaker, C., Imai, N., Cuomo-Dannenburg, G., Thompson, H., Walker, P.G.T., Fu, H., Dighe, A., Griffin, J.T., Baguelin, M., Bhatia, S., Boonyasiri, A., Cori, A., Cucunubá, Z., FitzJohn, R., Gaythorpe, K., & Ferguson, N.M., 2020. Estimates of the Severity of Coronavirus Disease 2019: A Model-Based Analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(6), pp.669–677.
- WHO., 2020. Clinical Guidance of Severe SARS when Covid19 Disease is Suspectef. *Who*, 2019(December), pp.1–19.
- Ya, Z., Hamid, S., & Faiz, R., 2021. *The Effeect of Influenza Vaccine of Covid-19 infection: severity An Original Study from Iran*.
- Yuniarti, E., Yuniarti, E., Hermon, D., Dewata, I., Barlian, E., Iswamdi, U., Yuniarti, D.H., I, D., E, B., Iswamdi, U., Enrique, C., Sisniegues, L., Espeche, W.G., Salazar, M.R., Alfhad, H., Saftarina, F., Kurniawan, B., Kedokteran, F., & Altaf, M., 2020. Severity and Mortality of COVID-19. *Journal of Community Empowerment for Health*, 4(1), pp.1–5.
- Zhao, X., Gang, X., He, G., Li, Z., Lv, Y., Han, Q., & Wang, G., 2020. Obesity Increases the Severity and Mortality of Influenza and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 11(December).