Majalah Kedokteran Andalas
Vol. 47, No. 4, Oktober 2024, Hal. 427-435
http://jurnalmka.fk.unand.ac.id

ARTIKEL PENELITIAN

Hubungan Komorbid dengan *Outcome* Pasien Terkonfirmasi COVID-19 Di RSUP M. Djamil Padang Tahun 2020

Adiiba Turfha Zahira[1], Ida Rahmah Burhan[2], Yusticia Katar[3], Yuniar Lestari[4], Fenty Anggrainy[5], Fathiyyatul Khaira[6]

1. Program Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 2. Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 3. Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 4. Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 5. Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas; 6. Departemen Ilmu Gizi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas

Korespondensi: *Adiiba Turfha Zahira, adiibazahira@gmail.com, +62 82386902643*

Abstrak

Tujuan: Penelitian bertujuan Untuk mengetahui hubungan komorbid dengan outcome pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSUP. M. Djamil Padang tahun 2020. Metode: Penelitian bersifat analitik obeservasional dengan pendekatan *cross sectional.* Data dikumpulkan dan diolah dengan menggunakan teknik *total sampling*, yaitu semua pasien terkonfirmasi COVID-19 yang di rawat di RSUP M.Djamil Padang berdasarkan kriteria inklusi dan ekslusi. Jumlah sampel penelitian sebanyak 468 pasien terkonfimasi COVID-19 yang dirawat pada periode Maret – Desember 2020. Analisis yang digunakan adalah analisis bivariate berupa *Chi-Square*. **Hasil**: Hasil penelitian menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara komorbid dengan *outcome* pada pasien terkonfirmasi COVID-19 (p=0,010) di RSUP. M. Djamil Padang. **Kesimpulan**: Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara komorbid dengan *outcome* pada pasien terkonfirmasi COVID-19.
Kata kunci: COVID-19; SARS-CoV-2; komorbid; *outcome*

Abstract

Objective*: The research objective is to determine the relationship between comorbidity and outcome of confirmed COVID-19 patients at RSUP. M. Djamil Padang in 2020.* ***Methods****: Type of the research is analytic observastional with cross sectional study. Data was collected and processed using a total sampling technique, which consisted of all confirmed COVID-19 patients being treated at M.Djamil Hospital Padang based on inclusion and exclusion criteria. The amount of the data is 468 confirmed COVID-19 patients who were hospitalized in the period March - December 2020. The analysis used is bivariate analysis in the form of Chi-Square.* ***Result****: The results showed that there was a significant relationship between comorbidity and outcomes in patients with confirmed COVID-19 (p=0.010) at RSUP. M. Djamil Padang in 2020.* ***Conclussion****: Based on the results of the study it can be concluded that there is a relationship between comorbidity and outcomes in confirmed COVID-19 patients.*
Keywords: *COVID-19; SARS-CoV-2; comorbidity; outcome*

PENDAHULUAN

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit sistem pernapasan akut yang disebabkan oleh *β-coronavirus* yang baru teridentifikasi. Penyakit ini ditemukan di Wuhan, Hubei, Cina pada Desember 2019 dan menyebar dengan cepat hingga ke seluruh penjuru dunia.[1] Kasus COVID-19 di Indonesia pertama kali dilaporkan pada tanggal 2 Maret 2020. Dalam kurun waktu hampir setahun, dari 82 juta kasus di dunia yang telah dilaporkan oleh WHO, lebih dari 700 ribu kasus didalamnya adalah kasus yang berasal dari Indonesia dengan penambahan kasus per hari nya terus meningkat hingga akhir tahun.[2-4] Data kasus COVID-19 di Provinsi Sumatera Barat per tanggal 12 Desember 2020, terdapat 21.567 kasus terkonfirmasi dengan 472 kasus kematian telah dilaporkan. Sebanyak 11.620 (53,87%) kasus positif di Sumatra Barat berasal dari Kota Padang.[5] Sumatera Barat menduduki peringkat ke-8 persentase kematian COVID-19 dengan kasus positif tertinggi di Indonesia yaitu mencapai 2,1%.[6]

Salah satu faktor yang berhubungan dengan kematian pasien COVID-19 adalah komorbid. Komorbid adalah suatu penyakit atau proses patologik yang terjadi bersamaan dengan penyakit atau proses patologik lainnya.[7] Berdasarkan 1.488 data komorbid pasien positif COVID-19 di Indonesia per tanggal 13 Oktober 2020, pasien dengan komorbid hipertensi menjadi yang terbanyak (50,5%), diabetes mellitus (34,5%), dan penyakit jantung (19,6%). Untuk kasus kematian, diketahui 13,2% dengan hipertensi, 11,6% dengan diabetes melitus, dan 7,7% dengan penyakit jantung.[8] *American College of Cardiology* melaporkan adanya peningkatan tingkat kematian kasus untuk pasien dengan komorbid seperti penyakit kardiovaskular (10,5%), diabetes (7,3%), PPOK (6,3%), hipertensi (6,0%), dan kanker (5.6%). Sebaliknya, pasien tanpa komorbid memiliki tingkat kematian <1%.[9]

Pasien dengan komorbid seperti hipertensi, diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, dan PPOK lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 dikarenakan terjadinya peningkatan ekspresi dari ACE-2 yang menyebabkan jumlah virus yang masuk ke dalam sel di tubuh meningkat sehingga dapat menyebabkan perburukan penyakit serta meningkatkan risiko kematian.[10] Dengan demikian, komorbid berdampak terhadap *outcome* pasien COVID-19 yang keluar dari ruang rawatan. Penelitian dilakukan di RSUP M.Djamil Padang karena merupakan rumah sakit rujukan utama untuk kasus gawat darurat akibat COVID-19 di wilayah Sumatra Barat.

METODE

Penelitian bersifat analitik observasional dengan pendekatan *cross sectional study*. Pengambilan sampel menggunakan teknik *total sampling*, yaitu semua pasien terkonfirmasi COVID-19 yang di rawat di RSUP M.Djamil Padang berdasarkan kriteria inklusi dan ekslusi. Kriteria inklusi berupa data pasien terkonfirmasi COVID-19 yang di rawat berdasarkan RT-PCR di RSUP M.Djamil

Padang periode Maret – Desember 2020 dan kriteria ekslusi berupa data rekam medik yang tidak lengkap, yaitu data usia, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, komorbid, jenis komorbid, dan *outcome.*

Analisis yang digunakan berupa analisis univariat dan analisi bivariat. Analisis univariat dilakukan untuk melihat distribusi frekuensi usia, jenis kelamin, pendidikan, pekerjaan, komorbid, jenis komorbid, dan *outcome*. Analisis bivariat dilakukan untuk melihat ada atau tidaknya hubungan antara komorbid dengan *outcome* pasien terkonfirmasi COVID-19 di RSUP M. Djamil Padang tahun 2020 menggunakan uji *Chi-Square* dengan hasil jika p-value <0.05 maka bernilai signifikan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Pasien Terkonfirmasi COVID-19

Berdasarkan **Tabel 1,** jenis kelamin terbanyak adalah perempuan, yaitu 253 orang (54,1%). Hasil yang didapatkan sejalan dengan penelitian di Ontario dan di *United States* pada tahun 2020 dan berkebalikan dengan penelitian Zhou dkk[11-12]. Hal ini mungkin dapat dikaitkan dengan peningkatan reaktivasi imun terhadap infeksi virus pada laki-laki sehingga lebih rentan terhadap infeksi.[13] Perempuan kurang rentan dikaitkan dengan imunitas bawaan, hormon steroid serta faktor yang berkaitan dengan gen regulasi imun yang dikode oleh kromosom X dapat menurunkan *viral load* dan inflamasi. Selain itu, sel T CD4+ dan kadar TLR7 yang lebih tinggi pada wanita memungkinkan repon imun yang lebih baik sehingga meningkatkan perlawanan terhadap infeksi virus.[14]

Tabel 1: Distribusi Frekuensi Karakteristik Pasien Terkonfirmasi COVID-19

Karakteristik	Frekuensi (f)	Persentase (%)
Jenis kelamin		
Laki laki	215	45,9
Perempuan	253	54,1
Usia		
Masa remaja akhir (18-25 tahun)	22	4,7
Masa dewasa awal (26-35 tahun)	77	16,5
Masa dewasa akhir (36-45 tahun)	75	16,0
Masa lansia awal (46-55 tahun)	110	23,5
Masa lansia akhir (56-65 tahun)	115	24,6
Masa manula >65 tahun	69	14,7
Pendidikan		
Dasar	53	11,3
Menengah	232	49,6
Tinggi	183	39,1
Pekerjaan		
Bekerja	300	64,1
Tidak bekerja	168	35,9
Komorbid		
Tanpa komorbid	144	30,8
Dengan komorbid	324	69,2
1	172	36,8
2	112	23,9
3	33	7,1
4	6	1,3
≥5	1	0,2
Jenis komorbid (n=324)		
Hipertensi	138	29,5
Diabetes melitus	109	23,3
Penyakit kardiovaskular	39	8,3
PPOK	7	1,5
Kanker	18	3,8
Penyakit ginjal	12	2,6
Obesitas	129	27.6
Penyakit Hati	2	0,4
Asma	7	1,5
TB	14	3,0
HIV	1	0,2
Outcome		
Sembuh	132	28,2
Perbaikan	265	56,6
Meninggal	71	15,2

Berdasarkan kelompok usia, jumlah terbanyak pada rentang 56-65 tahun, yaitu 115 orang (24,6%). Hasil yang didapatkan serupa dengan penelitian di RS Immanuel Bandung, yaitu pada rentang 51-60 tahun dan penelitian di *United States* pada rentang 50-59 tahun.[12,15] Hal ini mungkin dapat dijelaskan bahwa seiring meningkatnya usia, tingkat kerentanan terhadap infeksi akan meningkat akibat perubahan imunologis yang terjadi selama proses penuaan yang disebut sebagai imunosenesen termasuk penurunan respon imun bawaan dan adaptif selain perburukan dari produksi sitokin inflamasi.[16] Rentang usia 50-60 tahun

termasuk ke dalam usia yang produktif sehingga selain terjadinya penurunan fungsi imun, mobilitas yang tinggi pada usia produktif mungkin dapat dikaitkan dengan kejadian COVID-19.[17]

Pengelompokan berdasarkan pendidikan, hasil terbanyak pada kelompok tingkat pendidikan menengah, yaitu 232 orang (49,6%). Hal ini sejalan dengan penelitian di RSUD Dr. Chasan Boesoirie namun berkebalikan dengan penelitian Sven D dkk.[18,19] Hal ini mungkin dapat dijelaskan bahwa pendidikan rendah berpengaruh terhadap pengetahuan yang rendah.[20] Berdasarkan pekerjaan, lebih dari setengah pasien adalah bekerja, yaitu 300 orang (64,1%). Hasil ini serupa dengan penelitian di Rumah Sakit Otak Dr. Mohammad Hatta Bukittinggi dan berkebalikan dengan penelitian di RSUD Dr. Chasan Boesoirie.[17,21] Rata-rata orang dengan pendidikan yang lebih tinggi bekerja dan beraktifitas di luar rumah serta berinteraksi dengan banyak orang sehingga rentan terjadi penularan terhadap COVID-19.[17]

Hasil penelitian didapat sebanyak 324 orang (69,2%) memoliki komorbid dan yang memiliki 1 komorbid terdapat 173 orang (36,9%). Hal ini sejalan dengan penelitian di Pakistan dan penelitian Ontario.[11,22] Pasien dengan komorbid lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 dikarenakan terjadinya peningkatan ekspresi dari ACE-2 yang menyebabkan jumlah virus yang masuk ke dalam sel di tubuh meningkat sehingga dapat menyebabkan perburukan penyakit serta meningkatkan risiko kematian.[10] Namun, hal ini berkebalikan dengan penelitian Ye dkk[23] bahwa pasien tanpa komorbid lebih banyak jumlahnya. Hal ini mungkin bisa dikaitkan bahwa walaupun pasien tersebut tidak memiliki komorbid, terdapat faktor risiko lain pada tubuhnya untuk tertular COVID-19 seperti usia, jenis kelamin, gizi, dan imunitas.[24]

Jenis komorbid terbanyak adalah hipertensi, yaitu 138 orang (29,5%) diikuti oleh obesitas 129 orang (27,6%), dan diabetes melitus 109 orang (23,3%) yang juga sejalan dengan penelitian di Mexico pada tahun 2020.[25] Penelitian di RSUP M.Djamil Padang pada tahun 2021 menunjukan hal yang serupa bahwa komorbid hipertensi menempati posisi terbanyak diikuti diabetes melitus.[26] Hal ini mungkin bisa dikaitkan dengan adanya peningkatan ekspresi ACE-2 pada pasien hipertensi yang dapat memengaruhi perannya dalam *Renin Angiotensin Aldosteron System* (RAAS) sehingga akan terjadi kelainan dalam menjaga tekanan darah dan homeostasis elektrolit dalam tubuh.[22] Pada obesitas, selain terjadi peningkatan ekspresi ACE-2, terjadi peningkatan ekspresi sitokin, adipokin, dan leptin yang merupakan proinflamasi sehingga dapat mengganggu sistem imun.[27] Pada pasien diabetes melitus terjadi peningkatan ekspresi ACE-2.[28] Selain itu, hiperglikemia kronis pada pasien diabetes melitus akan memengaruhi imunitas baik imunitas bawaan maupun didapat serta mempengaruhi sensitivitas insulin perifer dan regulasi glukosa akibat

inflamasi kronis tingkat rendah.[29] Peningkatan CRP dan IL-6 yang juga terjadi pada pasien diabetes melitus menjadi faktor predisposisi terjadinya badai sitokin dan inflamasi sistemik yang menyertai seperti ARDS.[10]

Outcome pasien terkonfirmasi COVID-19 yang di rawat di RSUP M. Djamil Padang tahun 2020 didapatkan bahwa pasien yang mengalami perbaikan memiliki jumlah terbanyak, yaitu 265 orang (56,6%) dan sejalan dengan penelitian di Malang.[30] Hal ini mungkin bisa dikaitkan bahwa pasien tersebut terjadi perbaikan klinis namun hasil dari pemeriksaan PCR tersebut masih positif. Berdasarkan pedoman tatalaksana COVID-19 edisi 1, pasien dinyatakan sembuh apabila terdapat perbaikan klinis dan hasil PCR *Coronavirus* SARS-COV-2 dari swab tenggorok / aspirat saluran napas 2 kali berturut turut negatif dalam selang waktu 2 hari.[31]

Hubungan Komorbid dengan *Outcome*

Berdasarkan **Tabel 2** didapatkan nilai *p-value* 0,010 yang menunjukan adanya hubungan antara komorbid dengan *outcome* pasien terkonfirmasi COVID-19 yang di rawat di RSUP M. Djamil Padang. Hal ini sejalan dengan penelitian di RS Bathesda Yogyakarta dan di Pakistan bahwa terdapat hubungan antara komorbid dengan *outcome* pada pasien COVID-19 dengan nilai *p-value* <0,001. [22,32]

Tabel 2: Hubungan Komorbid dengan Outcome

Komorbid	Sembuh	Perbaikan	Meninggal	Total f (%)	*p-value*
	f (%)	f (%)	f (%)		
Tanpa komorbid	44 (30,6)	89 (61,8)	11 (7,6)	144 (100)	0,010
Dengan komorbid	88 (27,2)	176 (54,3)	60 (18,5)	324 (100)	
Total	132 (28,1)	265 (56,5)	72 (15,4)	468 (100)	

Pasien yang memiliki komorbid memiliki risiko kematian 2,8 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak memiliki komorbid. Risiko ini secara substansial meningkat dari 2,14 menjadi 4,81 kali seiring dengan peningkatan jumlah komorbid yang dimiliki mulai dari 1 komorbid hingga ≥5 komorbid. Beberapa komorbid yang menjadi prediktor dalam kematian, yaitu hipertensi meningkatkan risiko kematian sebanyak 1,16 kali, diabetes melitus 1,19 kali, penyakit kardiovaskular 1,22 kali, dan obesitas 2 kali.[22,33] Penelitian di RSUP M.Djamil Padang tahun 2021 didapatkan bahwa terdapat hubungan jumlah komorbid terhadap *outcome* pasien terkonfirmasi COVID-19 dengan nilai *p-value* <0.05. Pasien dengan jumlah komorbid lebih dari 1 berisiko 1,51 kali memiliki *outcome* yang buruk.[26]

Pasien dengan komorbid terjadi peningkatan ekspresi dari ACE-2 yang dapat meningkatan ikatan virus yang memanfaatkan ACE-2 dengan sel inang sehingga menyebabkan perburukan penyakit serta meningkatkan risiko kematian.[10] Peningkatan ekspresi ACE-2 dapat memengaruhi *Renin Angiotensin Aldosteron System* (RAAS) sehingga terjadi kelainan dalam menjaga tekanan darah dan homeostasis elektrolit. ACE-2 juga mengkatalisasi konversi angiotensin II

menjadi angiotensin yang mengatur RAAS dalam vasokonstriksi pembuluh darah, peningkatan reabsorpsi natrium di ginjal, stimulasi hipotalamus, korteks adrenal, dan sistem saraf simpatis untuk mengaktifkan pusat rasa haus di otak serta meningkatkan sekresi hormon antidiuretik, renin, dan aldosteron. Perubahan pada patofisiologis RAAS cenderung menunjukkan hasil seperti tingginya kadar angiotensin II yang menyebabkan angiogenesis, penuaan vaskular, aterosklerosis, peradangan, dan fibrosis yang dapat mengarahkan ke penyakit seperti hipertensi, gagal ginjal, dan fibrosis jantung. Selain itu, angiotensin II juga mengganggu aksi anti-inflamasi insulin yang berdampak buruk pada pasien diabetes. Disisi lain, setelah masuk virus SARS-CoV-2 ke dalam sel inang, terjadi rangkaian replikasi asam nukleat virus dan pelepasan partikel virus sehingga terbentuk respon imunitas selular dan humoral yang tidak terkontrol karena pelepasan sitokin dan kemokin proinflamasi. Hal ini mengakibatkan terjadinya badai sitokin sehingga dapat memengaruhi perburukan penyakit serta meningkatkan risiko kematian.[22]

Pasien COVID-19 yang memiliki komorbid boleh dipulangkan apabila sudah dinyatakan sembuh serta komorbidnya teratasi dan dalam keadaan stabil. Jika terdapat komorbid yang belum stabil selama perawatan, maka pasien yang dinyatakan sembuh COVID-19, dapat dikeluarkan dari ruang isolasi dan dipindahkan ke ruang non isolasi. Pasien diberikan edukasi untuk isolasi diri di rumah selama 14 hari ke depan dan diberikan leaflet yang berisi informasi tentang hal yang harus dilakukan selama berada di rumah. Apabila hasil swab *follow-up* pertama lebih dari 5 hari, pasien yang sudah stabil kondisi klinis dan laboratorium membaik, dapat dipulangkan sambil menunggu hasil swab pertama dan kedua. Namun, dianjurkan bila mungkin menunggu hasil swab *follow-up* pertama negatif. Pasien yang dipulangkan dengan kondisi ini harus dipastikan berada dibawah pengawasan ketat dari rumah sakit yang merawat (tidak diserahkan ke faskes lain) dan isolasi dilanjutkan dirumah selama minimal 14 hari.[31]

SIMPULAN

Terdapat hubungan yang siginifikan antara komorbid dengan *outcome* pasien terkonfirmasi COVID-19 yang di rawat di RSUP M. Djamil Padang.

DUKUNGAN FINANSIAL

Tidak ada dukungan finansial dalam penelitian ini.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada seluruh pihak yang berkontribusi dalam penelitian ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Guo YR, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):1-10
2. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia/Kementrian Kesehatan RI. Pencegahan pengendalian COVID-19. *Kemenkes RI*. 2019;4:1-214.
3. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Infeksi emerging. *Kemenkes RI.* 2022.
4. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. *WHO*. 2021;1–5.
5. Kurniawan E. Info Covid-19 Sumbar, Sabtu 12 Desember 2020. *Portal Resmi Provinsi Sumatera Barat*. 2020.
6. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Covid dalam angka per 12 Desember 2020. *Kemenkes RI*. 2020.
7. Dorland WA, Newman. Kamus Kedokteran Dorland. *Buku kedokteran EGC*. 2010;31
8. Satuan Tugas Penanganan COVID-19. Peta Sebaran COVID19. *Satgas Penanganan COVID-19.* 2022;1.
9. Mullen B. COVID-19 clinical guidance for the cardiovascular care team. *J Am Coll Cardiol*. 2020;44:1-4.
10. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(7):1–9.
11. Ge E, Li Y, Wu S, Candido E, Wei X. Association of pre-existing comorbidities with mortality and disease severity among 167,500 individuals with COVID-19 in Canada: A population-based cohort study. *PLoS One*. 2021;16(10):1–18.
12. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States.2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(24):759
13. Wen S, Prasad A, Freeland K, Podury S, Patel J, Subedi R, et al. Clinical characteristics and outcomes of covid-19 in west virginia. *Viruses*. 2021;13(5):1–14.
14. Das SK. The Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19). *Indian J Clin Biochem*. 2020;35(4):385–96.
15. Widjaja JT, Kwee L, Giantara AK, Suabgiyo HA, Edwin C, Putri RL.

Karakteristik Pasien COVID-19 Rawat Inap di RS Immanuel Bandung, Indonesia. *J Med Heal*. 2021;3(2):164–75.

16. Pietrobon AJ, Teixeira FME, Sato MN. I mmunosenescence and Inflammaging: Risk Factors of Severe COVID-19 in Older People. Vol. 11, Frontiers in Immunology. 2020.

17. Juwita SS, Anggraini D, Kurniawati D. Gambaran Karakteristik Pasien Covid-19 Di Rumah Sakit Otak Dr. Mohammad Hatta Bukittinggi. Afiyah. 2022;9(1):1-5).

18. Hughes-Visentin A, Paul ABM. Asthma and COVID-19: what do we know now. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2020;14:1-7.

19. Drefahl S, Wallace M, Mussino E, Aradhya S, Kolk M, Brandén M, et al. A population-based cohort study of socio-demographic risk factors for COVID-19 deaths in Sweden. *Nat Commun*. 2020;11(1):1–720.

20. Rahman FS, Heriyani F, Nurrasyidah I, Noor MS, Washilah S. Hubungan tingkat pendidikan dan pekerjaan dengan kejadian Covid-19 di Puskemas Pemurus Dalam Kota Banjarmasin. *Homeostasis*. 2022;5(1):1-10.

21. Upik N, Masrika E, Hasan M, Yusran Y, Buyung S. Karakteristik Pasien COVID -19 di Rumah Sakit Umum Daerah Dr . H . Chasan Boesoirie. *Jumantik*. 2022;7(3):255–65.

22. Akhtar H, Khalid S, ur Rahman F, Umar M, Ali S, Afridi M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among Patients with COVID-19 Hospitalized in Pakistan: Retrospective Observational Study. *JMIR Public Heal Surveill* 2021;7(12):e32203.

23. Ye C, Zhang S, Zhang X, Cai H, Gu J, Lian J, et al. Impact of comorbidities on patients with COVID-19: a large retrospective study in Zhejiang, China. *J Med Virol*. 2020;92:2821–9.

24. Nugraha MD, Trisyani Y, Mirwanti R. Analisis faktor risiko kematian akibat infeksi COVID-19. *Jurnal Ilmu Kesehatan Bhakti Husada: Health Science Journal*. 2021;12(2):204–14.

25. Parra-Bracamonte GM, Lopez-Villalobos N, Parra-Bracamonte FE. Clinical characteristics and risk factors for mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico. *Ann Epidemiol*. 2020;52:93-98.

26. Indriyani N, Sabri YS, Afriani A. Association Between Comorbidities and Outcome of COVID-19 Patients at dr. M. Djamil General Hospital Padang. *Respir Sci*. 2022;3(1):38–50.

27. Rahayu LA, Admiyanti JC, Khalda YI, Adha FR, Agistany NFF. Hipertensi, diabetes melitus dan obesitas sebagai faktor komorbiditas utama

terhadap mortalitas pasien covid-19 : sebuah studi literatur. *Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia*. 2021;9:90–7.

28. Pititto B A, Ferreira SRG. Diabetes and covid-19: more than the sum of two morbidities. *Rev Saude Publica*. 2020;54:54.

29. Scheen AJ. DPP-4 inhibition and COVID-19: From initial concerns to recent expectations. *Diabetes Metab*. 2021;47(2):101213.

33. Yulia R, Surabaya U, Herawati F, Surabaya U. Profil Penggunaan Obat pada Pasien Covid -19 di Ruang Isolasi Rumah Sakit X Kabupaten Malang. 2022;11:2870-8.

31. Burhan E, Susanto AD, Nasution SA, Ginanjar E, Pitoyo CW, Susilo A, et al. Pedoman Tatalaksana COVID-19. *PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI*. 2020;1:50.

32. Putra IMAA. Hubungan Komorbiditas Terhadap Derajat keparahan Admisi dan Outcome Pasien COVID-19 di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta. *Nuevos Sist Comun e Inf.* 2021;2013–5.

33. Czernichow S, Beeker N, Rives-Lange C, Guerot E, Diehl JL, Katsahian S, et al. Obesity doubles mortality in patients hospitalized for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in Paris Hospitals, France: a cohort study on 5,795 patients. *Obesity*. 2020;12:2282–9.