

# HUBUNGAN FAKTOR RISIKO MEROKOK DAN KOMORBID DENGAN MORTALITAS COVID-19: SYSTEMATIC REVIEW DAN META-ANALISIS

JKMA

Jurnal Kesehatan Masyarakat Andalas  
diterbitkan oleh:

Program Studi S-1 Kesehatan Masyarakat  
Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Andalas

p-ISSN 1978-3833

e-ISSN 2442-6725

16(1)4-17

<http://jurnal.fkm.unand.ac.id/index.php/jkma/>



Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International

Diterima 5 Desember 2021  
Disetujui 14 Februari 2022  
Dipublikasikan 28 Februari 2022

**Imraatul Hasni<sup>1</sup>✉, Dien Gusta Anggraini Nursal<sup>1</sup>, Yessy Markolinda<sup>1</sup>, Masrizal<sup>1</sup>, Yusmayanti<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Prodi Megister Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Andalas

<sup>2</sup>Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Barat, Padang, Sumatera Barat, Indonesia

## Abstrak

Wabah COVID-19 yang dimulai sejak Desember 2019 di Wuhan, China telah menjadi pandemi. Seluruh dunia sedang berjuang untuk melawan COVID-19, segala upaya telah dilakukan. Selain itu penyakit ini juga memiliki berbagai faktor risiko berupa karakteristik dan komorbid dari penyakit. Penelitian bertujuan untuk melihat hubungan merokok dan komorbid dengan mortalitas COVID-19 menggunakan systematic review dan meta-analisis Berdasarkan hasil penelitian didapatkan faktor risiko merokok memiliki hubungan yang signifikan dengan dengan mortalitas dengan p-value 0,00001 (OR 1,17 95% CI 0,13-1,22). Komorbid diabetes mellitus memiliki hubungan yang signifikan dengan mortalitas dengan p-value 0,00001 (OR 2,45 95% CI 1,55-3,88). Hipertensi memiliki hubungan yang signifikan dengan mortalitas dengan p-value 0,0001 (OR 3,88 95% CI 0,92-16,44). Kardiovaskular memiliki hubungan yang signifikan dengan mortalitas dengan p-value 0,005 (OR 3,77 95% CI 1,51-9,43). PPOK memiliki hubungan yang signifikan dengan mortalitas dengan p-value 0,00001 (OR 4,68 95% CI 3,11-7,04). Faktor untuk mortalitas faktor risiko merokok, diabetes mellitus, hipertensi, kardiovaskular dan PPOK memiliki hubungan yang signifikan dan dapat meningkatkan risiko kematian pada penderita COVID-19.

Kata kunci: COVID-19, Mortalitas, Komorbid, Faktor Risiko

## RELATIONSHIP OF SMOKING RISK FACTORS AND COMORBIDS WITH COVID-19 MORTALITY: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

## Abstract

The COVID-19 outbreak that began in December 2019 in Wuhan, China has become a pandemic. The whole world is struggling to fight against COVID-19, every effort has been made. In addition, this disease also has various risk factors in the form of characteristics and comorbidities of the disease. The study aimed to examine the relationship between smoking and comorbidities with COVID-19 mortality using a systematic review and meta-analysis. ,13-1,22). Comorbid diabetes mellitus had a significant relationship with mortality with a p-value of 0.00001 (OR 2.45 95% CI 1.55-3.88). Hypertension has a significant relationship with mortality with a p-value of 0.0001 (OR 3.88 95% CI 0.92-16.44). Cardiovascular has a significant relationship with mortality with a p-value of 0.005 (OR 3.77 95% CI 1.51-9.43). COPD has a significant relationship with mortality with a p-value of 0.00001 (OR 4.68 95% CI 3.11-7.04). Factors for mortality risk factors for smoking, diabetes mellitus, hypertension, cardiovascular and COPD have a significant relationship and can increase the risk of death in patients with COVID-19

Keywords: COVID-19, Mortality, Cormobidities, Risk Factors

### ✉ Korespondensi Penulis:

Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Andalas

Jl. Perintis Kemerdekaan, Padang, Sumatra Barat, 25148, Email: imraatulhasni14@gmail.com

## Pendahuluan

Wabah penyakit menular adalah kejadian berjangkitnya suatu penyakit menular dalam masyarakat yang jumlah penderitanya meningkat secara nyata melebihi dari keadaan yang lazim pada waktu dan daerah tertentu serta dapat menimbulkan malapetaka. Wabah biasanya digunakan untuk menyebutkan suatu kejadian penyakit atau masalah kesehatan yang terjadi di daerah tertentu dan terus meningkat sehingga menimbulkan kematian. Pada Desember 2019 di Wuhan, China terdapat pasien yang dirawat dengan diagnosis awal pneumonia dengan penyebab yang tidak jelas, dari 5 orang pasien yang dirawat dengan sindrom distress pernafasan akut dengan satu pasien meninggal. Selanjutnya pada 2 Januari 2020, 41 orang pasien dirawat dengan infeksi virus yang dikonfirmasi dengan hasil laboratorium, berdasarkan data pasien kurang dari setengah pasien memiliki riwayat diabetes, hipertensi dan penyakit kardiovaskular<sup>(1,2)</sup>.

World Health Organization (WHO) memberi nama virus tersebut severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), dengan nama penyakit corona virus disease (COVID-19). Dalam penelitian Relman (2020) menyatakan bahwa transmisi virus dapat menular dari manusia ke manusia, dan penyebaran terjadi dengan sangat cepat. Penetapan COVID-19 sebagai pandemi dinyatakan oleh WHO pada 12 Maret 2020. Kasus pertama dilaporkan di Indonesia pada tanggal 2 Maret 2020 sejumlah dua kasus di daerah Jakarta, dan ditetapkan sebagai bencana nasional di Indonesia oleh Presiden.

Menurut WHO yang menyatakan di dalam Guideline 20 November 2020 berjudul Therapeutics and COVID-19 membagi keparahan penyakit menjadi yaitu tidak parah, parah, dan kritis. Penelitian yang dilakukan oleh Tayfun Caliskan di Turki (2020) menyatakan bahwa pasien COVID-19 yang dirawat di ruangn ICU dipengaruhi oleh beberapa faktor risiko, dan juga dapat meningkatkan kematian COVID-19. Berdasarkan data yang ditampilkan pada coronavirus.jhu.edu memperlihatkan bahwa CFR tertinggi terdapat di Negara Peru dengan 9,3%, diikuti Mexico dengan 9% dan Afghanistan dengan 4,3%, Indonesia

smemiliki angka CFR yaitu 2,6%. Artikel publikasi Kemenkes tertanggal 13 Oktober 2020 menyatakan bahwa presentase terbanyak diantaranya penyakit hipertensi sebesar 50,5%, kemudian diikuti Diabetes Melitus 34,5% dan penyakit jantung 19,6%. Sementara dari jumlah 1.488 kasus pasien yang meninggal diketahui 13,2% dengan hipertensi, 11,6% dengan Diabetes Melitus serta 7,7% dengan penyakit jantung<sup>(3)</sup>.

Selama minggu pertama hingga 7 November 2021, sedikit tren peningkatan (peningkatan 1%) dalam kasus mingguan baru diamati, dengan lebih dari 3,1 juta kasus baru dilaporkan. Wilayah Eropa WHO melaporkan peningkatan 7% dalam kasus mingguan baru dibandingkan dengan minggu sebelumnya, sementara wilayah lain melaporkan penurunan atau tren stabil. Demikian pula, Wilayah Eropa melaporkan peningkatan 10% dalam kematian baru, sementara wilayah lain melaporkan tren penurunan. Secara global, lebih dari 48.000 kematian baru dilaporkan, turun 4% dari minggu sebelumnya<sup>(4)</sup>.

COVID-19 memiliki gejala yang hampir sama dengan influenza karena menyerang sistem pernafasan, selain itu juga terdapat berbagai faktor risiko seperti karakteristik penderita, kebiasaan penderita, dan penyakit pernyerta yang memperburuk kondisi dari pasien COVID-19. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Cai & Fang di China (2020), penyakit komorbid hipertensi dan diabetes melitus, jenis kelamin laki-laki, dan perokok aktif merupakan faktor risiko dari infeksi SARS-CoV-2. Distribusi jenis kelamin yang lebih banyak terpapar COVID-19 adalah laki-laki diduga terkait dengan prevalensi perokok aktif yang lebih tinggi. Pada perokok, hipertensi, dan diabetes melitus, kardiovaskular dan PPOK diduga ada peningkatan ekspresi reseptor ACE2<sup>(5,6)</sup>.

Berdasarkan hal di atas, peneliti ingin melihat hubungan merokok dan penyakit penyerta dengan keparahan dan kematian COVID-19.

## Metode

Penelitian menggunakan systematic review dan meta - analisis, dengan artikel yang digunakan dalam cakupan global dengan artikel ter-

bitan tahun 2020 hingga Juli 2021. Variabel penelitian adalah mortalitas, dengan variabel bebas merokok, diabetes mellitus, hipertensi, kardiovaskular, dan PPOK. Database PubMed, Wiley Online Library, Chorane Library, Sciencedirect. Penelitian meta-analisis ini dilakukan dengan berpedoman kepada Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE). Artikel diseleksi dan direview, setelah itu dilakukan analisis dengan menggunakan Revman 5.4.<sup>(7)</sup>

## Hasil

Penelusuran literatur dilakukan dengan memasukkan kata kunci sebagai berikut (severity OR ICU admission OR hospitalized AND mortalitas AND risk factors OR comorbidities OR smoking OR diabetes mellitus OR cardiovascular OR copd OR hypertension AND case control AND cohort AND cross sectionl) AND COVID-19. Pada database Pubmed didapatkan hasil 3138 artikel. Pada database Cochrane Library didapatkan 37 artikel. Pada Wiley Online Library didapatkan 141 artikel. Pada Sciendirect didapatkan 1421 artikel. Total artikel yang didapatkan adalah 4737 artikel. Flow Chart terlampir pada Gambar 1.

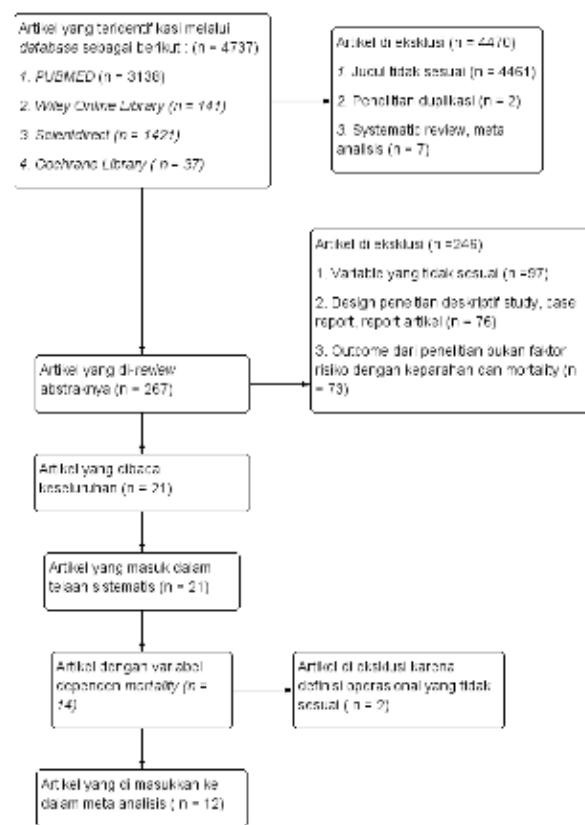
Sebanyak 21 artikel masuk ke dalam telaah sistematis yang terlihat pada flow chart. Dua puluh satu artikel tersebut terdiri dari desain retrospective cohort study, retrospective obsevational study, dan retrospektif case control study. Terdapat 14 artikel dengan variabel mortalitas yang terdapat dalam tabel overview (Table 1) dan yang dimasukkan ke dalam meta-analisis sebanyak 12 artikel dikarenakan 2 artikel memiliki definisi oprasional yang tidak sesuai. Pada table 1 menampilkan rincian dari artikel yang di telaah sistematis dengan variabel dependen mortalitas, terlihat secara ringkas isi dari artikel yang selanjutkan akan di meta-analisis.

Hasil forest plot pada Gambar 2 menyajikan hasil analisis data dengan menggunakan analisis Fixed Effect Model yang menghasilkan pooled OR sebesar 1.17 (95% CI 0.13 – 1.22). Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa merokok dapat meningkatkan risiko mortalitas sebesar 1.17 kali. Terdapat hubungan yang signifikan antara merokok dengan mortalitas COVID-19, hal ini dib-

uktikan dengan nilai  $p < 0,05$  yakni  $p = 0.00001$ . Variasi antar penelitian adalah homogen, hal ini dapat dilihat dari nilai  $p$  pada uji heterogeneity adalah 0,28, lebih besar dari 0,05.

Hasil forest plot pada gambar 3 menyajikan bahwa analisis dengan Random Effect Model menghasilkan pooled odds ratio sebesar 2.45 (95% CI 1.55-3.88). Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa pasien COVID-19 dengan komorbid diabetes mellitus dapat meningkatkan risiko mortalitas sebesar 2.45 kali. Terdapat hubungan yang signifikan komorbid diabetes mellitus dengan mortalitas COVID-19, hal ini dibuktikan oleh nilai  $p < 0.05$  yaitu  $p=0,00001$ .

Gambar 1 Flow Chart Seleksi Studi Hubungan Faktor Risiko Merokok dan Komorbid Dengan Mortalitas COVID-19



**Tabel 1: Overview Penelitian yang ditelaah sistematis**

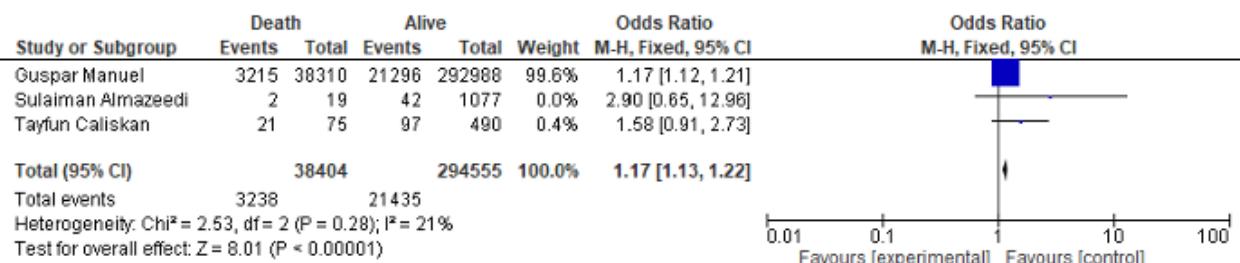
No	Author/tahun	Negara	Jumlah Kasus	Desain	Variabel Depeden	Variabel Independen	HR/OR/RR	95%CI	Ket
1	Hiluf Ebuy Abraha / 2021 <sup>(26)</sup>	Ethiopia	2671	Retro-spective cohort study	a. Keparahan • Tidak parah : kondisi pasien yang tidak memiliki gejalan dan gejalan ringan  • Parah : pasien dengan gejalan berat dan kritis	a. Diabetes mellitus  b. Cardiovascular	2.00  2.53	1.20-3.32  1.53-4.17	- Artikel diikutkan dalam meta analisis  - Hasil analisinya berupa Adjusted Relative Risk (ARR)  - CVD di eksklusi karena memiliki DO yang tidak sesuai
					b. Mortalitas	a. Diabetes mellitus  b. Cardiovascular	2.5  1.36	0.77-8.14  0.40-4.63	- Variabel mortalitas di eksklusi dari meata analisis karena distribusi data tidak lengkap
2	Marcia C Castro/ 2021 <sup>(27)</sup>	Brazil	522167	Restro-spective cohort study	a. Keparahan ICU dmission dan NON-ICU	a. Diabetes mellitus  b. COPD  c. Kardiovaskular	1.18  1.46  p-value <0,0001	1.51-1.21  1.40-1.53	- Artikel diikutkan dalam meta analisis  - Hasil analisinya berupa odds Ratio (OR)
					b. Mortalit	a. Diabetes mellitus  b. COPD  c. Kardiovaskular	p-value <0,0001  p-value <0,0001  p-value <0,0001		- Terdapat hasil analisis dari variabel adalah p-value
3	Muhammad Shayan Khan/ 2021 <sup>(28)</sup>	USA	471	Observational cohort study	a. Mortalitas	a. Hipertensi  b. Diabetes mellitus  c. COPD	3.6  3.1  3.4	1.6-7.8  1.7-5.6  1.8-6.3	- Artikel diikutkan dalam meta analisis  - Hasil analisinya berupa Odds Ratio (OR)
4	Junior Rika Matangila/ 2020 <sup>(29)</sup>	Republik Congo	160	Restro-spective cohort study	a. Mortalitas	a. Hipertensi  b. Diabetes Mellitus	1.59  1.88	0.72-3.53  0.76-4.65	- Artikel diikutkan dalam meta analisis  - Hasil analisinya berupa Odds Ratio (OR)
					b. Keparahan	a. Hipertensi  b. Diabetes Mellitus	p-value 0,043  p-value 0,178		- Pada variabel mortalitas hasil analisinya berupa p-value

5	Daniel Puebla Neira/ 2021 <sup>(30)</sup>	Texas	10216	Restro-spective cohort study	a. Keparahan	a. Merokok	0.55	0.37-0.83	- Artikel tidak diikutkan dalam meta analisis karena memiliki DO yang tidak sesuai
					b. Mortalitas	a. Merokok	p-value <0.0001		- Pada variabel mortalitas hasil analisisnya berupa pvalue
6	Aakriti Pandita/ 2021 <sup>(31)</sup>	Rhode Island (USA)	259	Retrospective cohort study	a. Keparahan	a. Diabetes mellitus b. COPD c. Hipertensi	2.23 2.06 p-value 0.1463	1.277-3.901 0.847-5.051	- Artikel diikutkan dalam meta analisis  - Hasil analisisnya berupa Adjusted Odds Ratio (aOR) - Variabel hipertensi pada keparahan hasil analisisnya berupa p-value
					b. Mortalitas	a. Hipertensi b. Diabetes mellitus	1.85 2.29	0.662-5.220 0.962-5.455	- Variabel mortalitas tidak diikutkan dalam meta analisis karena data distribusi tidak lengkap
7	Sulaiman Alma-zeedi/ 2020 <sup>(32)</sup>	Kuwait	1096	Retrospective cohort study	a. Mortalitas	a. Diabetes mellitus b. Hipertens c. Merokok	0.83 0.83 10.09	0.16-4.16 0.46-4.812 1.22-83.40	- Artikel diikutkan dalam meta analisis  - Hasil analisisnya berupa Odds Ratio (OR)
					b. Keparahan	a. Diabetes mellitus b. Hipertens c. Merokok	2.28 0.59 5.86	0.799-6.550 0.198-1.767 1.40-24.47	
8	Paulo Ricardo Martins-Filho/ 2021 <sup>(33)</sup>	Brazil	1207	Retrospective cohort study	a. Mortalitas	a. Hipertensi b. Diabetes mellitus	1.21 1.25	0.94-1.56 0.95-1.66	- Artikel diikutkan dalam meta analisis  - Hasil analisisnya berupa Odds Ratio (OR)
					a. Keparahan • Tidak parah : pasien dirawat pada ruangan rawat biasa • Parah : pasien yang dirawat di ICU	a. COPD b. CAD c. Merokok d. Hipertensi e. Diabetes mellitus	2.775 2.696 5.101 1.571 1.152	1.128-6.829 1.216-5.974 2.382-10.927 0.818-3.061 0.553-2.396	- Artikel diikutkan dalam meta analisis  - Hasil analisisnya berupa Odds ratio (OR)
9	Tayfun Caliskan / 2020 <sup>(34)</sup>	Turkey	565	Retrospective observational study					

					b. Mortalitas	a. COPD	3.213	1.224- 8.431	
					b. CAD	6.252	2.171-		
					c. Merokok	13.014	18.004		
					d. Hipertensi	1.458	5.058- 33.480		
					e. Diabetes mellitus	1.037	0.690- 3.079		
								0.445- 2.241	
10	Seung Geun Lee/ 2020 <sup>(35)</sup>	Korea Selatan	7339	Retro-spective study	a. Mortalitas	a. COPD	1.34	0.66- 2.73	- Artikel diikutkan dalam meta analisis
					b. Diabetes Meliitus	2.21	1.59-		
					c. Hipertensi	0.76	3.08		- Hasil analisisnya berupa Odds Ratio (OR)
					d. CVD	0.95	0.55- 1.06		
								0.64- 1.40	
					b. Keparahan : pasien kritis dan menggunakan ventilator tergolong kategori parah	a. COPD	1.16	0.67- 2.00	
					b. Diabetes Meliitus	1.42	1.16-		
					c. Hipertensi	0.99	1.74		
					d. CVD	1.09	0.82- 1.20		
								0.83- 1.40	
11	Dylan T Timber-lake/ 2021 <sup>(36)</sup>	Ohio	295	Retro-spective observational study	a. Keparahan	a. COPD	2.33	1.91- 4.55	- Artikel tidak diikutkan dalam meta analisis karena distribusi data variabel tidak lengkap
					b. CAD	0.97	0.47- 2.02		
									- Hasil analisisnya berupa Odds Ratio (OR)
					b. Mortalitas	a. COPD	1.37	0.65- 2.9	
					b. CAD	0.94	0.41- 2.16		

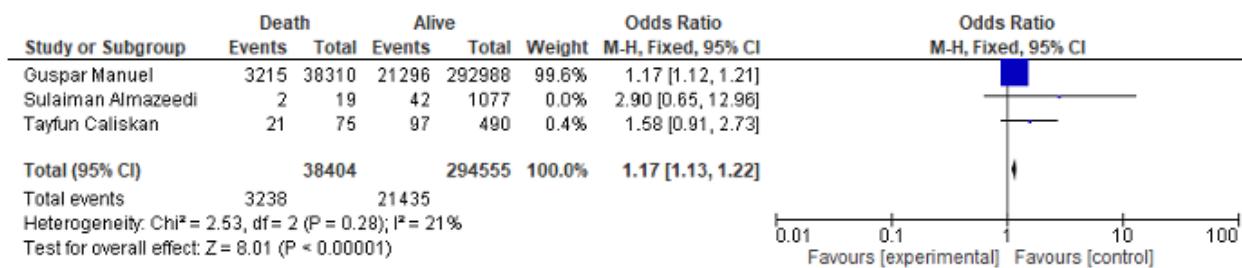
12	Fang Wang/ 2021 <sup>(37)</sup>	Wuhan, China	7283	Retro-spective obser-vational study	a. Keparahan	a. Diabetes mellitus	2.11	1.32- 3.38	- Artikel tidak diikutkan dalam meta analisis karena memiliki definisi oparasi-onal yang tidak sesuai
					b. Mortalitas	b. Hipertensi	2.72	1.97- 3.76	- Hasil analisisnya berupa Odds Ratio (OR)
13	Marie Jaspard/ 2021 <sup>(38)</sup>	West Africa	1938	Pro-spective obser-vational study	a. Mortalitas	a. Diabetes mellitus	1.67	1.22- 2.30	- Artikel tidak diikutkan dalam meta analisis karena distribusi data variabel tidak ditampilkan
					b. Mortalitas	b. Hipertensi	5.58	4.30- 7.26	- Hasil analisisnya berupa Adjusted Odds Ratio (aOR)
14	Guspar Manuel/ 2020 <sup>(39)</sup>	Mexico	331298	Retro-spective obser-vational study	a. Mortalitas	a. Merokok	1.3	0.8-2.3	- Artikel diikut-kan dalam meta analysis
					b. Mortalitas	b. Hipertensi	2.1	1.2-3.4	- Hasil analisisnya berupa Odds Ratio (OR)
					c. Mortalitas	c. Diabetes mellitus	1.243	1.194- 1.244	- Artikel diikut-kan dalam meta analysis
					d. Mortalitas	d. PPOK	1.288	1.237- 1.341	- Hasil analisisnya berupa Odds Ratio (OR)
							1.261	1.150- 1.383	

Gambar 2 Forest Plot Hubungan Merokok dengan Mortalitas COVID-19 Menggunakan Fixed Effect Model



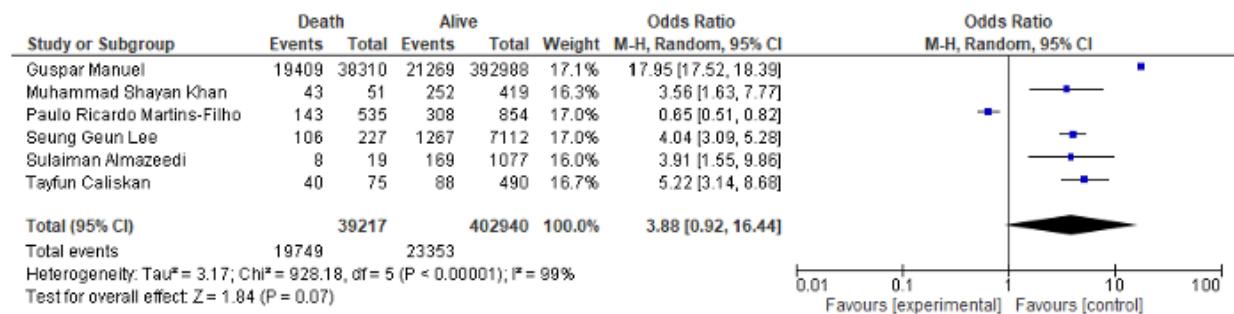
Keterangan : ■—Persegi menggambarkan OR masing-masing penelitian dan garis horizontal menggambarkan 95% CI  
◆—Diamond menggambarkan pooled OR

Gambar 3 Forest Plot Hubungan Diabetes Mellitus dengan Mortalitas COVID-19 Menggunakan Random Effect Model



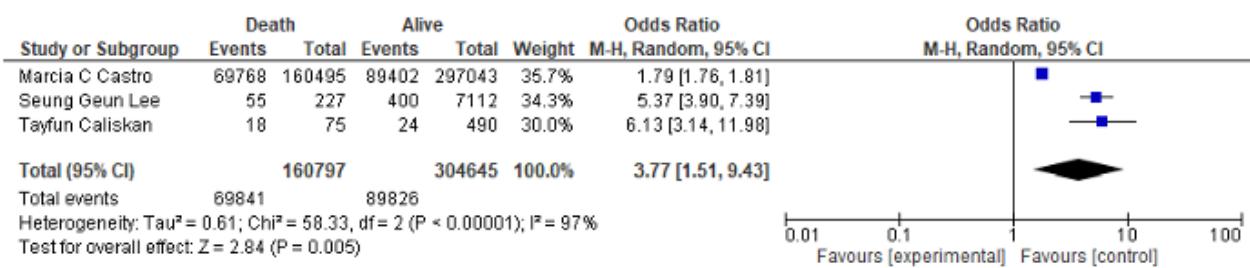
Keterangan : Persegi menggambarkan OR masing-masing penelitian dan garis horizontal menggambarkan 95% CI  
 Diamond menggambarkan pooled OR

Gambar 4 Forest Plot Hubungan Hipertensi dengan Mortalitas COVID-19 Menggunakan Random Effect Model



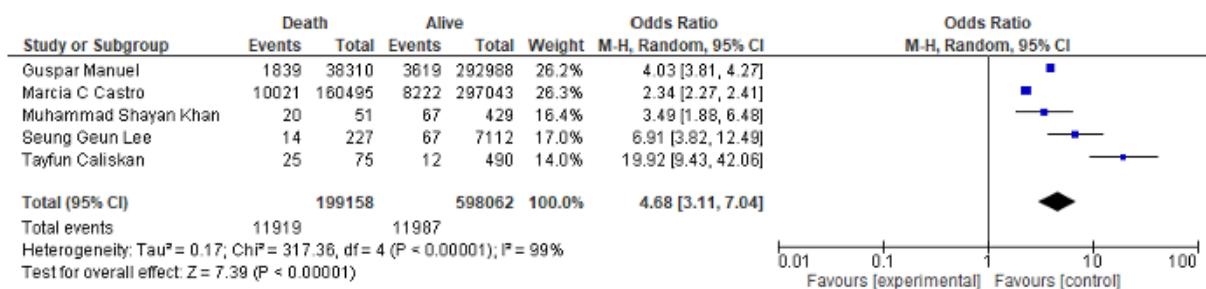
Keterangan : Persegi menggambarkan OR masing-masing penelitian dan garis horizontal menggambarkan 95% CI  
 Diamond menggambarkan pooled OR

Gambar 5 Forest Plot Hubungan Kardiovaskular dengan Mortalitas COVID-19 Menggunakan Random Effect Model



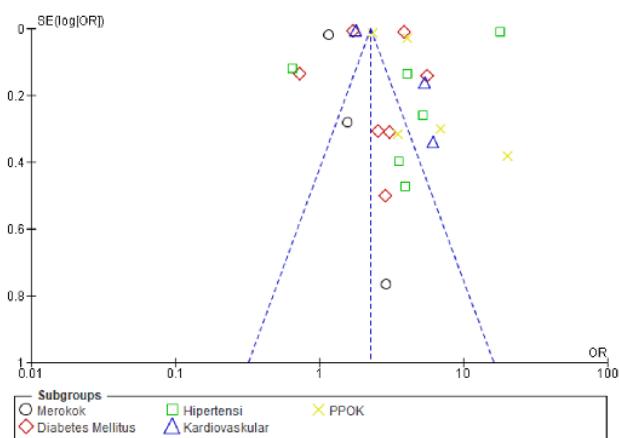
Keterangan : Persegi menggambarkan OR masing-masing penelitian dan garis horizontal menggambarkan 95% CI  
 Diamond menggambarkan pooled OR

Gambar 6 Forest Plot Hubungan PPOK dengan Mortalitas COVID-19 Menggunakan Random Effect Model



Keterangan : Persegi menggambarkan OR masing-masing penelitian dan garis horizontal menggambarkan 95% CI  
 Diamond menggambarkan pooled OR

Gambar 7 Funnel t Plot Meta-analisis Faktor Risiko Merokok Dan Komorbid Dengan Mortalitas



Hasil forest plot pada gambar 4 menyajikan bahwa analisis dengan Random Effect Model menghasilkan pooled odds ratio sebesar 3.88 (95% CI 0.92-16.44). Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi dapat meningkatkan risiko mortalitas sebesar 3.88 kali. Terdapat hubungan yang signifikan komorbid hipertensi dengan mortalitas COVID-19, hal ini dibuktikan oleh nilai  $p<0.05$  yaitu  $p=0,00001$ .

Hasil forest plot pada Gambar 5 menyajikan bahwa analisis dengan Random Effect Model menghasilkan pooled odds ratio sebesar 3.77 (95% CI 1.51-9.43). Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa pasien COVID-19 dengan komorbid kardiovaskular dapat meningkatkan risiko mortalitas sebesar 3.77 kali. Terdapat hubungan yang signifikan komorbid kardiovaskular dengan mortalitas COVID-19, hal ini dibuktikan oleh nilai  $p<0.05$  yaitu  $p=0,005$ .

Hasil forest plot pada gambar 6 menyajikan bahwa analisis dengan Random Effect Model menghasilkan pooled odds ratio sebesar 4.68 (95% CI 3.11-7.04). Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa pasien COVID-19 dengan komorbid PPOK dapat meningkatkan risiko mortalitas sebesar 4.68 kali. Terdapat hubungan yang signifikan komorbid PPOK dengan mortalitas COVID-19, hal ini dibuktikan oleh nilai  $p<0.05$  yaitu  $p=0,00001$ .

Hasil funnel plot pada gambar 7 menampilkan bahwa terdapat bias publikasi hal ini dibuktikan dengan sebaran penelitian-penelitian yang asimetris pada funnel plot. Meskipun funnel plot dapat mendeteksi bias publikasi, namun tidak memungkinkan mengidentifikasi bias yang ada. Penilaian simetris dalam funnel plot seringkali subjektif.

### Pembahasan

Menurut penelitian Husan M Salah et al menyatakan bahwa dari hasil analisis dipapatkan hasil nilai RR sebesar 2.07 (95%CI 1.59-2.69) untuk pasien yang masih merokok aktif pada saat menderita COVID-19, tidak jauh berbeda dengan mantan perokok yaitu nilai RR 1.03 (95%CI 0.75-1.40), dan risiko mortalitas lebih tinggi pada pasien yang masih aktif merokok hingga sekarang. Penelitian Albert Prats et al yang menunjukkan hasil bahwa merokok meningkatkan risiko mortalitas dua kali lebih besar dengan nilai RR (2.15 (95% CI 1.11-4.16)).<sup>(8,9)</sup>

Merokok dapat meningkatkan peradangan paru-paru, permeabilitas sel epitel, dan menyebabkan kelebihan produksi lendir dan gangguan pembersihan mukosiliar. Hipotesis mendukung baik dampak yang berpotensi berbahaya melalui ekspresi berlebih dari gen reseptor ACE2 dan efek yang berpotensi protektif melalui pelemahan respons imun yang berlebihan pada pasien kritis dengan infeksi COVID-19. Pada penelitian Antonios didapatkan hasil bahwa merokok mempunyai dampak buruk bagi pasien yang dirawat di rumah sakit, dimana merokok meningkatkan keparahan kondisi pasien.<sup>(10,11)</sup>

Merokok juga dapat menyebabkan pelepasan RNA virus SARS-CoV-2 yang berkepanjangan, seperti yang terjadi pada infeksi pernapasan lainnya. Dan juga mempromosikan ekspresi gen, seperti ACE 2 dan TMPRSS2, yang memfasilitasi masuknya epitel SARS-CoV-2. Oleh karena itu, tampaknya masuk akal bahwa peningkatan risiko infeksi COVID-19 pada perokok saat ini dan sebelumnya dikaitkan dengan peningkatan risiko paparan virus SARS-CoV-2 misalnya melalui peningkatan paparan di tempat kerja daripada peningkatan kerentanan terhadap virus di antara

perokok.<sup>(8,,12,13)</sup>

Penelitian Bianca et al menyatakan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara diabetes melitus dengan mortalitas COVID-19 dengan p-value 0.032 (<0.05) dengan nilai OR 2.50 (95% CI 1.74–3.59) yang bermakna bahwa diabetes mellitus dapat meningkatkan risiko mortalitas sebesar 2.50 kali. Menurut penelitian Huang et al menunjukkan hubungan yang bermakna dengan mortalitas COVID-19 dengan nilai p-value <0.05 yakni 0.0001 dengan hasil analisis nilai OR 2.12 (95% CI 1.44-3.11) yang berarti bahwa diabetes mellitus dapat meningkatkan risiko mortalitas sebesar 2.12 kali. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Nining dkk juga menunjukkan hasil bahwa diabetes mellitus dapat meningkatkan meningkatkan kematian COVID-19 (aOR = 1,65; 95% CI = 1,27-2,16; p< 0,001).<sup>(14-16)</sup>

Potensi hubungan patogenetik antara COVID-19 dan diabetes mellitus termasuk efek pada homeostasis glukosa, peradangan, perubahan status kekebalan dan aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS). Selama pandemi COVID-19, kontrol ketat kadar glukosa dan pencegahan komplikasi diabetes mungkin sangat penting pada pasien diabetes mellitus untuk menjaga kerentanan tetap rendah dan untuk mencegah perjalanan COVID-19 yang parah, penghambat insulin dan dipeptidyl peptidase 4 dapat digunakan dengan aman pada pasien dengan diabetes mellitus dan COVID-19, metformin dan sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor mungkin perlu dihentikan pada pasien dengan risiko tinggi penyakit parah. Agen farmakologis yang sedang diselidiki untuk pengobatan COVID-19 dapat mempengaruhi metabolisme glukosa, terutama pada pasien dengan diabetes mellitus; oleh karena itu, pemantauan glukosa darah yang sering dan penyesuaian obat yang disesuaikan diperlukan. Karena COVID-19 belum memiliki pengobatan definitif sejauh ini, pasien dengan diabetes mellitus harus mengikuti aturan pencegahan umum secara ketat dan memantau kadar glukosa lebih sering, melakukan aktivitas fisik, makan sehat dan mengendalikan faktor risiko lainnya.<sup>(17)</sup>

Berdasarkan penelitian Bianca et al menyatakan bahwa hipertensi dengan mortalitas

COVID-19 memiliki hubungan signifikan yang bermakna dengan p-value 0.93 (<0.05), dengan nilai OR 2.88 (95% CI 2.22–3.74), yang berarti bahwa hipertensi dapat meningkatkan risiko mortalitas sebesar 2.88 kali. Selanjutnya penelitian oleh Pranata et al menunjukkan hasil analisis nilai RR 2.21 (1.74, 2.81), p < 0.001; I2, 66%), yang berarti bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara hipertensi dengan mortalitas COVID-19 dengan p-value 0.001 (<0.05) dan dapat meningkatkan risiko mortalitas sebesar 2.21 kali.

Peningkatan ekspresi ACE-2 pada pasien komorbid hipertensi akibat efek protektif enzim tersebut menjadi hilang atau terjadi down regulation aktivitas ACE-2. Terjadi peningkatan ekspresi ACE-2 pada pasien hipertensi, hal ini menyebabkan resiko terinfeksi SARS-CoV-2 semakin tinggi. Maka, terjadi perburukan dan keparahan infeksi COVID-19 akibat peningkatan ikatan virus dengan sel reseptor yang terdapat pada endotelial. Hal ini juga mengakibatkan disfungsi pada sel endotel vaskular sehingga pasien COVID-19 dengan komorbid hipertensi menunjukkan peningkatan keparahan hingga resiko mortalitas akibat infeksi COVID-19.<sup>(18)</sup>

Menurut penelitian yang dilakukan Bianca et al juga menunjukkan adanya hubungan yang bermakna signifikan antara kardiovaskular dengan mortalitas COVID-19 dengan p-value 0.074 (<0.05) dan nilai OR 6.34 (95% CI 3.71–10.84) yang berarti bahwa kardiovaskular dapat meningkatkan risiko mortalitas sebesar 6.34 kali. Penelitian yang dilakukan Mishra et al menunjukkan nilai OR 2.89 (95% CI 1.98–4.21) yang berarti bahwa kardiovaskular dapat meningkatkan risiko mortalitas sebesar 2.89 kali terhadap penderita COVID-19.<sup>(15-19)</sup>

Penyakit CVD biasanya banyak terdapat pada pasien usia lanjut, sistem kekebalan yang terganggu secara fungsional, atau peningkatan kadar ACE2, atau pasien dengan CVD yang memiliki kecenderungan untuk COVID-19. Infeksi virus menyebabkan kerusakan langsung pada kardiomiosit. Terutama RNA virus SARS-CoV telah terdeteksi pada 35% sampel jantung manusia yang diotopsi dari pasien yang terinfeksi dengan SARS-CoV. Virus corona patogen manusia,

SARS-CoV dan SARS-CoV-2 mengikat sel target mereka melalui enzim pengubah angiotensin 2 (ACE2), praklinis penelitian menunjukkan bahwa infeksi paru dengan SARS-CoV manusia pada tikus menyebabkan ACE2-dependent infeksi miokard dengan penurunan ACE2. Ekspresi ACE2 secara signifikan meningkat pada pasien yang diobati dengan ACE inhibitor dan penghambat reseptor angiotensin II tipe-I.<sup>(19-21)</sup>

Menurut penelitian yang dilakukan Rabban et al juga menyatakan bahwa adanya hubungan yang bermakna signifikan antara PPOK dengan mortalitas dengan p-value 0.006 (<0.05) dan nilai RR 3.18 (95% CI 2.11–4.80), yang berarti bahwa PPOK dapat meningkatkan risiko mortalitas sebesar 3.18 pada pasien COVID-19. Menurut penelitian Firoozeh V et al menunjukkan nilai OR 2.47, (95% CI 2.18-2.79), yang berarti bahwa PPOK dapat meningkatkan risiko mortalitas sebesar 2.47 kali pada pasien COVID-19.<sup>(24-25)</sup>

Penyakit pernapasan kronis (terutama asma dan PPOK), bersama dengan komorbiditas lainnya, telah disarankan sebagai faktor risiko COVID-19 yang parah. Gangguan fungsi paru-paru yang sudah ada menyebabkan, hipersensitivitas saluran napas, dan perubahan kekebalan pada pasien asma dan PPOK dapat menyebabkan pasien mengembangkan hasil yang lebih parah dengan infeksi virus. Studi sebelumnya yang meneliti penyakit pernapasan kronis dan tingkat keparahan COVID-19 tidak konsisten. Berdasarkan data dari China dan Amerika Serikat selama masa pandemi awal Februari hingga Maret 2020, prevalensi asma dan PPOK pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit jauh lebih rendah dibandingkan dengan prevalensi asma dan PPOK pada populasi umum.<sup>(23-24)</sup>

Hasil funnel plot memperlihatkan pendeteksian bias publikasi. Dapat dilihat bahwa terdapat bias publikasi dalam penelitian ini. Hal ini dibuktikan dengan sebaran penelitian-penelitian yang asimetris pada funnel plot. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa kecenderungan hasil meta-analisis ini signifikan karena artikel penelitian yang dipublikasi merupakan artikel dengan hasil yang cenderung signifikan. Meskipun funnel plot dapat mendeteksi bias publikasi, namun

tidak memungkinkan mengidentifikasi bias yang ada. Penilaian simetri dalam funnel plot sering kali subjektif.

## Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis yang telah dilakukan didapatkan hasil bahwa faktor risiko merokok dan komorbid yaitu diabetes mellitus, hipertensi, kardiovaskular, PPOK memiliki hubungan yang signifikan dengan mortalitas COVID-19, dan dapat meningkatkan risiko mortalitas menjadi lebih besar.

## Saran

Diharapkan kepada masyarakat yang memiliki faktor risiko merokok dan komorbid seperti diabetes mellitus, hipertensi, kardiovaskular, dan PPOK agar lebih ketat menjaga sistem kekebalan tubuh dan selalu menjaga protokol Kesehatan diaman pun berada, tidak hanya untuk yang memiliki faktor risiko tetapi juga untuk semuanya agar terhindar dari COVID-19 dan pandemi segera berakhir.

## Ucapan Terima Kasih

Ucapan terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam penelitian ini. Selanjutnya kepada Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Andalas.

## Daftar Pustaka

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun [Internet]. 2020;109(March):102433. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
2. WHO. Responding to community spread of COVID-19. Interim Guid [Internet]. 2020;(March):1-6. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/responding-to-community-spread-of-covid-19>
3. Kemenkes RI. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia [Internet]. [cited 2021 Nov 14]. Available from: <https://www.kemkes.go.id/article/print/20101400002/13-2-persen-pasien-covid-19-yang-meninggal-memiliki>

- penyakit-hipertensi.html
4. WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 2021;(November).
  5. Cai H. Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med [Internet]*. 2020;8(4):e20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30117-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30117-X)
  6. Lei Fang, George Karakiulakis \*Michael Roth. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respir Med*. 2019;8(4):e21.
  7. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson G, Moher D, et al. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting - Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology(MOOSE) Group B. *JAMA Neurol*. 2000;283:2008-12.
  8. Prats-uribe A, Prieto-alhambra D, Petersen I. Smoking and COVID-19 Infection and Related Mortality : A Prospective Cohort Analysis of UK Biobank Data. 2021;(April).
  9. Salah HM, Sharma T, Mehta J. Smoking Doubles the Mortality Risk in COVID-19 : A Meta-Analysis of Recent Reports and Potential Mechanisms. 2020;12(10).
  10. Berlin I, Thomas D, Faou A Le, Cornuz J. COVID-19 and Smoking. 2020;1-3.
  11. Karanasos A, Aznaouridis K. Impact of Smoking Status on Disease Severity and Mortality of Hospitalized Patients With COVID-19 Infection : A Systematic Review and. 2020;(1):1657-9.
  12. Mondi A, Lorenzini P, Castilletti C, Gagliardini R, Lalle E, Corpilongo A, et al. 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 . 2020;(January).
  13. Petersen F, Yu X. Association of Cigarette Smoking , COPD , and Lung Cancer With Expression of SARS-CoV-2 Entry Genes in Human Airway Epithelial. 2020;7(March):1-10.
  14. Huang I, Lim MA, Pranata R. Since Janu-
- ary 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 . 2020;(January).
15. Pititto BDA, Dualib PM, Zajdenverg L, Danatas JR. Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes , hypertension and cardiovascular disease : a meta - analysis. *Diabetol Metab Syndr [Internet]*. 2020;4:1-12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00586-4>
  16. Lestari N, Ichsan B, Kedokteran F, Surakarta UM, Lestari KN, Alamat MPH. Diabetes Mellitus Sebagai Faktor Risiko Keparahan Dan Kematian Pasien Covid-19 : Meta-Analisis Diabetes Mellitus As a Risk Factor for Severity and Mortality of Covid-19 : a Meta-Analysis. *Biomedika*. 2020;13(1):83-94.
  17. Bae JH. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol [Internet]*. 2021;17(January). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>
  18. Ahmad Alkautsar. HUBUNGAN PENYAKIT KOMORBID DENGAN TINGKAT KEPARAHAN PASIEN COVID-19. *J Med Hutama*. 2021;03(01):1488-94.
  19. Mishra P, Parveen R, Bajpai R, Samim M, Agarwal NB. Impact of cardiovascular diseases on severity of COVID-19 patients : A systematic review. 2021;50(1):52-60.
  20. Sayer G, Griffin JM. COVID-19 and Cardiovascular Disease. 2020;2019:1648-55.
  21. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poultanen SM, Penninger JM, et al. SHORT REPORT SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. 2009;39:618-25.
  22. Rabbani G, Mohammad S, Islam S, Aziz M, Amin N, Marzan B, et al. Expert Review of Respiratory Medicine Pre-existing COPD is associated with an increased risk of mortality and severity in COVID-19 : a rapid systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir*

- Med [Internet]. 2021;15(5):705–16. Available from: <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1866547>
23. Gerayeli F V, Milne S, Cheung C, Li X, Wei C, Yang T, et al. EClinicalMedicine COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19 : A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine [Internet]. 2021;33:100789. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2021.100789>
24. Alqahtani FY, Aleanizy FS, El RA, Mohamed H, Alanazi MS, Mohamed N, et al. Prevalence of comorbidities in cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus : a retrospective study. 2019;
25. Team CDCC-19 R, Team CDCC-19 R, Team CDCC-19 R, Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, et al. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019—United States, February 12–March 28, 2020. Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(13):382–6.
26. Ebuy H, Gessesse Z, Gebrecherkos T, Kebede Y, Weldegebreal A, Hagazi M, et al. International Journal of Infectious Diseases Clinical features and risk factors associated with morbidity and mortality among patients with COVID-19 in northern Ethiopia. Int J Infect Dis [Internet]. 2021;105:776–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.037>
27. Castro MC, Gurzenda S, Macário EM, França GVA. Characteristics, outcomes and risk factors for mortality of 522 167 patients hospitalised with COVID-19 in Brazil: a retrospective cohort study. BMJ Open. 2021 May;11(5):e049089.
28. Ishtiaq R, Patti DK, Kumar A, Sandho G, Jacob K, Luthra K, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with Corona Virus Disease 2019 ( COVID-19 ) at Mercy Health Hospitals , Toledo , Ohio. 2021;2019:1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0250400>
29. Rika J, Id M, Nyembu RK, Telo GM, Ngoy D, Sakobo TM, et al. PLOS ONE Clinical characteristics of COVID-19 patients hospitalized at Clinique Ngaliema , a public hospital in Kinshasa , in the Democratic Republic of Congo : A retrospective cohort study. 2020;1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0244272>
30. Puebla D, Watts A, Seashore J, Polychronopoulou E. 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 . 2020;(January).
31. Id AP, Gillani FS, Shi Y, Hardesty A, McCarthy M, Aridi J, et al. Predictors of severity and mortality among patients hospitalized with COVID-19 in Rhode Island. 2021;1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0252411>
32. Almazeedi S, Al-youha S, Jamal MH, Al-haddad M, Al-muhaini A, Al-ghimlas F, et al. EClinicalMedicine Characteristics , risk factors and outcomes among the first consecutive 1096 patients diagnosed with COVID-19 in Kuwait. EClinicalMedicine [Internet]. 2020;24:100448. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100448>
33. Martins-Filho PR, Antunes de Souza Araújo A, Pereira LX, Quintans-Júnior LJ, de Souza Barboza W, Cavalcante TF, et al. Factors Associated with Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study. Am J Trop Med Hyg. 2021 Jan;104(1):103–5.
34. Caliskan T, Saylan B. Smoking and comorbidities are associated with COVID-19 severity and mortality in 565 patients treated in Turkey: a retrospective observational study. Rev Assoc Med Bras. 2020 Dec;66(12):1679–84.
35. Lee S-G, Park GU, Moon YR, Sung K. Clinical Characteristics and Risk Factors for Fatality and Severity in Patients with Coronavirus Disease in Korea: A Nationwide Population-Based Retrospective Study Using the Korean Health Insurance Review and Assessment Service (HIRA) Database. Int J Environ

- Res Public Health. 2020 Nov;17(22).
36. Timberlake DT, Narayanan D, Ogbogu PU, Raveendran R. Severity of COVID-19 in hospitalized patients with and without atopic disease. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2021;14(2):100508. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100508>
37. Liu K, Mubarik S, Shi F, Wen H, Zeng Z. Epidemiological characteristics of patients with severe COVID-19 infection in Wuhan, China: evidence from a retrospective observational study. 2020;1940-50.
38. Jaspard M, Saliou M, Juchet S, Dienderé E, Serra B, Kojan R, et al. International Journal of Infectious Diseases Clinical presentation , outcomes and factors associated with mortality : A prospective study from three COVID-19 referral care centres in West Africa. 2021;108:45-52.
39. 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(January):93-98.e2.