



Original Article

Hubungan Merokok dengan Derajat Keparahan dan Mortalitas Pasien COVID-19 Rawat Inap di RS Saiful Anwar Malang

Aditya Sri Listyoko, Susanthi Djajalaksana, Triwahju Astuti

Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.464>

Diajukan: 22 Juli 2020
Diterima: 19 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran
Universitas Brawijaya

Korespondensi Penulis:
Aditya Sri Listyoko
Jl. Veteran, Ketawanggede, Lowokwaru,
Malang, Jawa Timur 65145,
Indonesia

E-mail:
adityalistyoko@ub.ac.id

Latar belakang : Sejak Desember 2019 ketika pertama kali kasus COVID-19 diidentifikasi di Wuhan, China, SARS-CovV-2 menyebar ke seluruh dunia dan memberikan angka penyebaran infeksi dan mortalitas yang terus meningkat. Merokok memberikan dampak negatif terhadap kesehatan paru. Merokok sampai saat ini diasumsikan merupakan faktor risiko berbagai penyakit paru dan pernapasan seperti PPOK, kanker paru, termasuk pengaruh terhadap sistem pertahanan jalan napas terhadap berbagai mikro organisme patogen. Prevalensi merokok di Indonesia sangat tinggi, dimana masih sedikit sekali studi yang dilakukan di Indonesia khususnya menilai risiko riwayat merokok terhadap derajat keparahan dan mortalitas pada pasien COVID-19 yang dilakukan rawat inap. Tujuan tulisan ini untuk menganalisis riwayat merokok pada pasien COVID-19 yang dirawat di RS rujukan utama dan hubungannya dengan derajat keparahan penyakit dan mortalitas.

Metode : Kami melakukan analisis observasional dengan pendekatan *cross sectional, single-center*, pada 77 pasien terkonfirmasi COVID-19. Data diambil antara bulan April–Juli 2020 pasien yang dirawat di Ruang COVID RS Dr. Saiful Anwar Malang, Indonesia. Uji statistik dipergunakan untuk menilai hubungan riwayat merokok dengan derajat keparahan dan mortalitas.

Hasil : Subjek terdiri 77 pasien terkonfirmasi COVID-19 terbagi 2 kelompok yaitu 31 (40,25%) pasien ringan-sedang dan 46 (59,74%) pasien kelompok berat. Subjek dikelompokkan menjadi luaran hidup 52 (68,42%) dan meninggal 24 (31,57%) untuk analisis mortalitas. Analisis statistik menunjukkan riwayat merokok berkaitan dengan derajat keparahan penyakit ($p=0,008$; OR: 4,75, 95%CI 1,426-15,817) dan mortalitas ($p=0,045$, OR: 2,821, 95%CI 1,007-7,900) pasien COVID-19 yang dilakukan rawat inap di rumah sakit.

Simpulan : Merokok berkaitan dengan risiko COVID berkembang ke derajat berat serta mortalitas pada pasien COVID-19 yang dilakukan rawat inap.

Kata kunci : COVID-19, Keparahan, Mortalitas, Merokok

Smoking associated with disease severity and mortality in hospitalized covid-19 patients in Saiful Anwar General Hospital Malang

Abstract

Background : Since December 2019, when the COVID-19 case was first identified in Wuhan, China, SARS-CoV-2 has spread worldwide and increased the incidence and mortality. To date, smoking is assumed to be a risk factor for various respiratory diseases such as COPD, lung cancer, also influences the airway defense system against various pathogenic microorganisms. The prevalence of smoking in Indonesia is very high where very few studies have been conducted in Indonesia especially assessing the risk of smoking and disease severity and mortality in hospitalized COVID-19 patients. The objectives of this study was to determine the risk of smoking history among hospitalized COVID-19 patients in tertiary care referral hospital and its association with disease severity and mortality.

Methods : A cross-sectional single-center study was performed of 77 admitted laboratory-confirmed patients in a tertiary hospital in Malang City, East Java, Indonesia from April–July 2020. Statistical analysis was performed to evaluate the association between smoking and disease severity and mortality in COVID-19 patients.

Results : A total of 77 patients with laboratory-confirmed COVID-19 were included in our analysis. Subjects divided in the mild-moderate and severe group 31 patients (40.25%) and 46 patients (59.74%) respectively. For mortality analysis, subjects divided into survivor 52 patients (68.42%) and non-survivor 24 patients (31.57%). Statistical analysis determine smoking associated with disease severity ($p=0.008$; OR : 4.75, 95%CI 1.426-15.817) and mortality ($p=0.045$, OR : 2.821, 95%CI 1.007-7.900) in hospitalized COVID-19 patients.

Conclusion : In our cross-sectional study demonstrated history of smoking associated with disease severity and mortality in hospitalized COVID-19 patients.

Keywords : COVID-19, mortality, severity, smoking

PENDAHULUAN

Pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya ditemukan di Wuhan, Hubei, China pada 31 Desember 2019.¹ Kasus tersebut berikutnya teridentifikasi disebabkan oleh suatu novel coronavirus SARS-CoV-2 yang berbeda dari SARS atau MERS1. COVID-19, nama penyakit dengan penyebab SARS-CoV-2, telah dinyatakan sebagai pandemi oleh WHO pada tanggal 11 Maret 2020.² Sampai saat ini, kasus COVID-19 semakin meningkat baik dari temuan kasus positif maupun angka mortalitasnya dimana per tanggal 17 Agustus 2020 didapatkan 21.294.845 kasus konfirmasi secara global dengan mortalitas 3,6%, sedangkan di Indonesia ditemukan 141.370 kasus konfirmasi dengan mortalitas 4,4%.³ Data di Jawa Timur per 17 Agustus didapatkan 27.903 kasus konfirmasi dengan mortalitas 7,2%.⁴ Data epidemiologi per 17 Agustus 2020 dari Pemerintah Kota Malang didapatkan 999 kasus konfirmasi dengan kasus meninggal sebanyak 77 kasus atau 7,7%.⁵ Merokok menjadi kebiasaan sebagian masyarakat di Indonesia, berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018 prevalensi merokok penduduk Indonesia dengan usia ≥ 10 tahun berkisar 23,5–32% dengan rerata 29,5% dimana nilai ini tidak berubah signifikan dibandingkan RISKESDAS 2013 sebesar 28,8%.⁶

Studi sistematik *review* dan meta analisis Baskaran dkk. Menyatakan bahwa merokok berhubungan secara signifikan dengan kejadian pneumonia komunitas baik pada perokok aktif maupun mantan perokok.⁷ Wong dkk. Menyatakan bahwa merokok juga menjadi faktor risiko mortalitas akibat virus influenza pada kelompok

usia tua.⁸ Studi sebelumnya pada pasien MERS-CoV di perawatan intensif ditemukan bahwa perokok aktif signifikan secara statistik lebih tinggi pada kelompok *non-survivor* dimana subjek non-perokok dan mantan perokok signifikan lebih tinggi pada kelompok *survivor*.⁹ Studi ini menganalisis riwayat merokok dengan risiko derajat keparahan penyakit serta mortalitas pasien COVID-19 yang dilakukan rawat inap di rumah sakit.

METODE

Desain penelitian ini adalah naltik observasional dengan pendekatan potong lintang (*cross-sectional*). Penelitian dilaksanakan di RS Dr. Saiful Anwar Malang pada bulan April sampai Juli 2020 dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien yang dirawat di ruang COVID non intensif maupun intensif. Penelitian merupakan bagian penelitian berdasarkan etik penelitian dengan nomer: 400/116/K.3/302/2020 dengan judul Karakteristik Klinik *Coronavirus Disease* di Ruang Pinere RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Kriteria inklusi adalah seluruh pasien dewasa berusia lebih dari 18 tahun, pasien terkonfirmasi COVID-19 baik melalui metode pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM) SARS-CoV-2 menggunakan metode GeneXpert® SARS-CoV-2 ataupun yang menggunakan metode *real-time Polymerase Chain Reaction* (rt-PCR) yang dirawat di Ruang COVID RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, memiliki riwayat merokok yang tertulis dalam rekam medis dan atau laporan jaga pasien, untuk analisis mortalitas pasien telah menyelesaikan masa rawatnya dengan luaran terbagi menjadi sembuh atau perbaikan klinis dan meninggal. Kriteria eksklusi adalah pasien anak-anak

atau pasien berusia kurang dari 18 tahun, pasien yang tidak didapatkan data riwayat merokok dari rekam medis dan atau laporan jaga pasien dan pasien yang belum menyelesaikan masa rawatnya.

Tingkat detajat keparahan penyakit dikelompokkan menjadi ringan-sedang, dan berat dimana "Gejala Ringan" mencakup demam $>38^{\circ}\text{C}$, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, dan malaise, tanpa gejala pneumonia; "gejala sedang" mencakup gejala diatas ditambah sesak napas; dan "gejala berat" mencakup demam $>38^{\circ}\text{C}$ yang menetap ditambah gejala ISPA berat atau pneumonia (mencakup frekuensi napas >30 x/menit, distres pernapasan berat, atau saturasi oksigen $<90\%$ pada udara kamar). Pasien dengan kondisi *critically ill* mencakup kondisi syok, *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS), *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan gagal napas dikelompokkan ke dalam kategori berat.¹⁰

Berdasarkan riwayat merokok subjek dikelompokkan menjadi tidak merokok, mantan perokok, dan perokok aktif serta pembagian dua variabel menjadi tidak merokok dan merokok (penggabungan

antara mantan perokok dan perokok aktif). Analisis statistik *one way anova* dipergunakan untuk menilai hubungan antara riwayat merokok (3 variabel) dengan derajat keparahan dan mortalitas. *Chi-Square* dipergunakan untuk menilai hubungan antara riwayat merokok (2 variabel) dengan derajat keparahan dan mortalitas. Semua analisis statistik dikerjakan dengan menggunakan program SPSS versi 16.0.

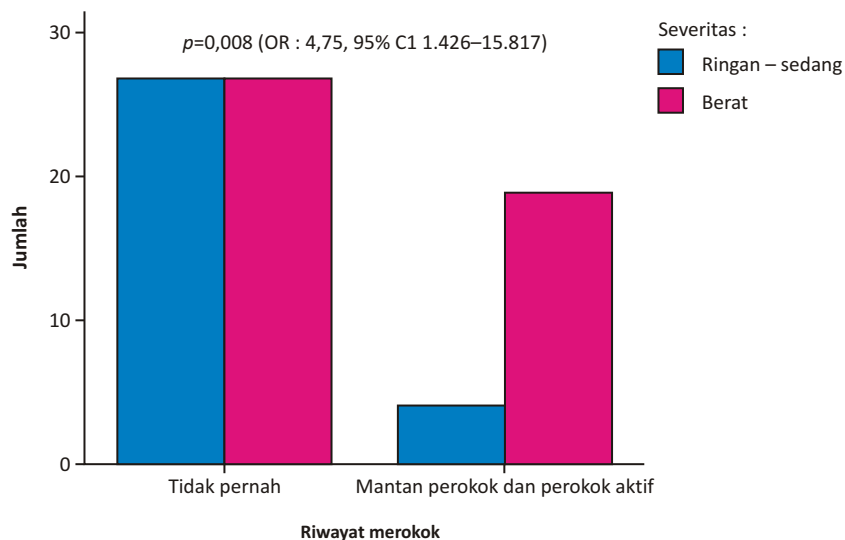
HASIL

Subjek terdiri dari total 77 pasien terkonfirmasi COVID-19 terbagi menjadi 31 subjek (40,25%) kelompok ringan-sedang dan 46 subjek berat (59,74%). Variabel riwayat merokok dengan derajat keparahan ringan-sedang terbagi menjadi tidak pernah 27 subjek (87,09%), mantan perokok 2 subjek (6,45%) dan perokok aktif 2 subjek (6,45%) sedangkan di kategori *severe* didapatkan subjek tidak pernah merokok 27 subjek (58,69%), mantan perokok 7 subjek (15,21%) dan perokok aktif 12 subjek (26,08%). Studi kami juga mengkategorikan riwayat merokok menjadi 2 yaitu subjek tidak merokok dan

TABEL 1
Hubungan antara *baseline* variabel dengan derajat keparahan penyakit

Variabel		Derajat severitas		p value
		Ringan-Sedang n=31	Berat n=46	
Usia, tahun	< 50	12 (38,70%)	17 (36,95%)	0,876
	> 50	19 (61,29%)	29 (63,04%)	
Jenis kelamin	Laki-laki	13 (41,93%)	30 (65,21%)	0,044
	Wanita	18 (58,06%)	16 (34,78%)	
Riwayat merokok	Tidak pernah	27 (87,09%)	27 (58,69%)	0,026
	Mantan perokok	2 (6,45%)	7 (15,21%)	
	Perokok aktif	2 (6,45%)	12 (26,08%)	
Riwayat merokok (Pembagian 2 kelompok)	Tidak pernah	27 (87,09%)	27 (58,69%)	0,008 (OR : 4,75 95% CI 1,426–15,817)
	Merokok (Mantan perokok dan perokok aktif)	4 (12,90%)	19 (41,30%)	
Demam/riwayat demam	Ya	24 (77,41%)	38 (82,60%)	0,573
	Tidak	7 (22,58%)	8 (17,39%)	
Batuk	Ya	24 (77,41%)	38 (82,60%)	0,573
	Tidak	7 (22,58%)	8 (17,39%)	
Sesak	Ya	16 (51,61%)	43 (93,47%)	<0,001
	Tidak	15 (48,38%)	3 (6,52%)	
Komorbid	Ya	17 (54,83%)	33 (71,73%)	0,127
	Tidak	14 (45,16%)	17 (36,95%)	

Data disajikan dalam bentuk n (%)

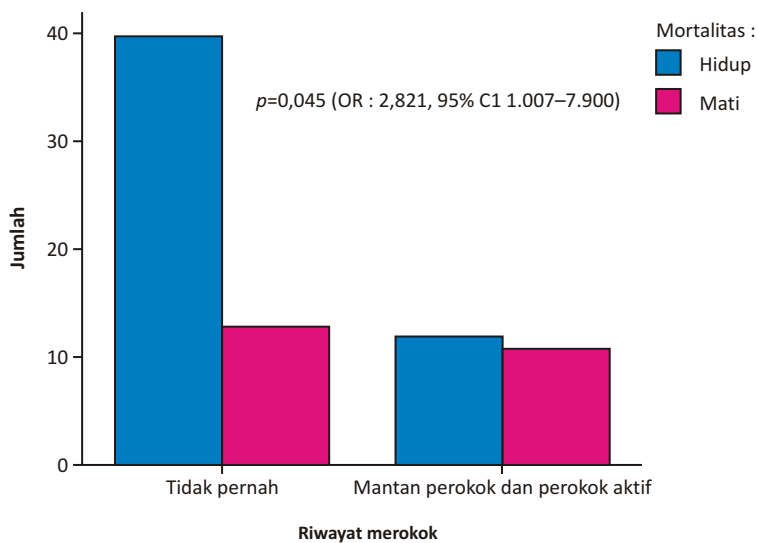


Gambar 1. Hubungan riwayat merokok dengan derajat keparahan pasien COVID-19

TABEL 2
Hubungan riwayat merokok dengan mortalitas

Variabel		Mortalitas		p value
		Hidup (n=52)	Meninggal (n=24)	
Riwayat merokok	Tidak pernah	40 (76,92%)	13 (54,16%)	0,006
	Mantan perokok	2 (3,84%)	7 (29,16%)	
	Perokok aktif	10 (19,23%)	4 (16,66%)	
Riwayat merokok (pembagian 2 kelompok)	Tidak pernah	40 (76,92%)	13 (54,16%)	0,045 (OR : 2,821, 95%CI 1,007–7,900)
	Merokok (Mantan perokok dan perokok aktif)	12 (23,07%)	11 (45,83%)	

Data disajikan dalam bentuk n (%)



Gambar 2. Hubungan riwayat merokok dengan mortalitas pasien COVID-19

TABEL 3
Analisis Riwayat Rokok dengan Pemeriksaan Laboratorium

Variabel	Riwayat rokok		p value
	Tidak merokok	Mantan perokok/perokok aktif	
Sesak	Ya	41 (75,92%)	0,825
	Tidak	13 (24,07%)	
Leukosit	9.550,55 (3.800–29.250); n=54		0,101
Limfosit	1.141,57 (304–2.609,5); n=54		0,811
Monosit	525,90 (170,82–1.465,38); n=54		0,306
Neutrofil	7.802,05 (2.117,70–27.904,50); n=54		0,093
Platelet	251.611,11 (122.000–562.000); n=54		0,540
NLR	8,72 (1,06–44,64); n=54		0,148
PLR	138,67 (100,86–1.000); n=54		0,429
CRP	17,23 (0,05–200); n=52		0,485
LDH	937,24 (270–2.239); n=45		0,797
Ferritin	1.797 (41,26–9.954); n=39		0,256
P/F rasio	194,24 (31,25–592,85); n=52		0,191

Data disajikan dalam bentuk n (%) atau rerata (nilai terendah–nilai tertinggi); n

merokok (baik mantan perokok dan perokok aktif). Analisis statistik (Tabel 1; Gambar 1) menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara riwayat merokok dengan derajat keparahan pada COVID-19 baik pada riwayat merokok dengan pembagian 3 kategori (tidak pernah, mantan perokok, perokok aktif) dengan p value = 0,026 dan 2 kategori (tidak pernah dan merokok) dengan p value = 0,008 (OR : 4,75 95% CI 1,426–15,817).

Analisis statistik (Tabel 2; Gambar 2) juga menunjukkan hubungan antara riwayat merokok dengan mortalitas pada pasien COVID-19 baik dengan pembagian 3 kategori (tidak pernah, mantan perokok, perokok aktif) dengan p value = 0,006 dan 2 kategori (tidak pernah dan merokok) dengan p value = 0,045 (OR : 2,821 95% CI 1,007–7,900).

Analisis statistik riwayat merokok dengan parameter laboratorium yang dinilai tidak menunjukkan hubungan baik pada kelompok riwayat merokok secara keseluruhan kasus maupun riwayat merokok pada kasus yang berat saja (Tabel 3 dan Tabel 4).

DISKUSI

Merokok masih menjadi masalah global kesehatan masyarakat yang membutuhkan perhatian utama dimana sebanyak 8 juta orang meninggal tiap tahunnya diakibatkan rokok.¹¹ Di Indonesia rokok menjadi faktor risiko tertinggi ke-empat sebagai penyebab kematian *premature* dan disabilitas, dimana Indonesia juga

menduduki jumlah tertinggi rerata harian perokok laki-laki di seluruh dunia.¹² Wanita Indonesia memiliki rerata merokok harian lebih rendah dibandingkan laki-laki tetapi dua pertiga wanita Indonesia merupakan *second hand smoker*.¹² Merokok juga menjadi faktor risiko yang paling memungkinkan untuk dicegah terhadap timbulnya berbagai penyakit kanker, kardiovaskuler, dan penyakit pernapasan.^{11,13} Merokok telah dikenal baik menjadi suatu predisposisi untuk terjadinya infeksi pernapasan yang disebabkan mikroba patogen dimana rokok dapat mensupresi efek protektif dari epitel saluran napas, makrofag alveolar, sel dendritik, sel NK dan mekanisme imun adaptif.¹⁴ Selain mengganggu epitel napas sebagai lini pertama pertahanan paru dari patogen luar, studi Duffney dkk. Menyatakan asap rokok juga menyebabkan gangguan pada endositosis yaitu fungsi sel untuk pengambilan *nutrient, cell signaling* dan penginderaan lingkungan ekstraseluler dimana asap rokok mengubah fungsi beberapa jalur endositik yang penting pada epitel saluran napas kecil. Asap rokok mengganggu endositosis yang dimediasi *clathrin* dan *fluid phase macropinocytosis* dimana endositosis yang dimediasi caveolin meningkat. Studi Duffney dkk. juga menyatakan *uptake* virus influenza meningkat oleh karena paparan asap rokok dan hal ini mendukung konsep bahwa disregulasi endositosis akibat asap rokok berkontribusi terhadap infeksi paru pada perokok.¹⁵

Seorang perokok rentan terhadap infeksi virus pernapasan. Merokok dapat meningkatkan reseptor

TABEL 4

Analisis Riwayat Rokok Pada Kategori Derajat Keparahan Berat dengan Pemeriksaan Laboratorium

Variabel	Riwayat rokok (kasus kategori berat)		p value
	Tidak merokok	Mantan perokok/perokok aktif	
Leukosit	11.270 (3.800–29.250); n=27	10.803,15 (3.250–23.270); n=19	0,876
Limfosit	984,29 (428–1.965,47); n=27	1.086,42 (490–2.485); n=19	0,680
Monosit	524,58 (170,82–1.463,38); n=27	651,53 (152,40–1.908,90); n=19	0,496
Neutrofil	6.419,64 (2.603,00–27.904,50); n=27	9.065,94 (2.372,50–21.420); n=19	0,991
Platelet	243.444,44 (122.000–417.000); n= 27	256.526,31 (118.000–471.000); n=19	0,893
NLR	11,16 (2,37–38,16); n=27	9,63 (1,54–21,81); n=19	0,902
PLR	260,35 (115,99–458,12); n=27	275,48 (53,52–708,23); n=19	0,798
CRP	23,34 (0,31–200); n=26	18,15 (3,29–96,27); n=19	0,818
LDH	903 (270–1.755); n=25	950,94 (502–1516); n=17	0,663
Ferritin	1.432,16 (41,26–5.011); n= 26	1.663,05 (115,90–3.402); n=18	0,232
P/F rasio	171,88 (31,25–548); n=26	125,64 (33–295,71); n=19	0,144

Data disajikan dalam bentuk n (%) atau rerata (nilai terendah–nilai tertinggi); n

Angiotensin-Converting Enzyme-2 (ACE2) yang telah dikenal baik merupakan reseptor untuk *Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus* dan *Human Respiratory Coronavirus NL63816*. Identifikasi terhadap reseksi jaringan paru *post mortem* didapatkan peningkatan ekspresi ACE2 pada *Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)* dan perokok dengan paru yang masih sehat, walaupun temuan nomer dua didapatkan peningkatan ekspresi yang lebih sedikit, sementara tidak didapatkan peningkatan ekspresi ACE2 pada individu yang tidak merokok.¹⁶

Studi kami menggunakan 77 subjek pasien yang dilakukan rawat inap di rumah sakit menyatakan bahwa pada pasien dengan kategori ringan-sedang didapatkan 87,09% subjek tidak merokok, 6,45% subjek mantan perokok dan 6,45% subjek tidak merokok dimana pada kategori berat termasuk disini adalah pasien *critically ill* didapatkan 58,69% tidak merokok, 15,21% mantan perokok dan 26,08% perokok aktif. Analisis statistik menyatakan bahwa status merokok berhubungan dengan derajat keparahan penyakit dan mortalitas masing-masing dengan *p value* 0,008 (OR : 4,75 95%CI 1,426–15,817) dan *p value* 0,045 (OR : 2,821 95%CI 1,007–7,900). Studi kami sejalan dengan studi Kozak dkk. yang menyatakan status merokok berhubungan dengan derajat keparahan penyakit pada pasien yang dilakukan rawat inap di ruang intensif.¹⁷ Studi lain dari Hu dkk. menyatakan status merokok berhubungan dengan derajat keparahan dan mortalitas COVID-19 pada analisis luaran klinis pasien “*unfavorable*” yaitu pasien meninggal atau kondisi menjadi semakin berat.¹⁸ Studi lain metanalisis dari Zhao dkk. Menyatakan bahwa

merokok meningkatkan risiko derajat keparahan COVID-19 sekitar dua kali lipat (OR=1,98 95%CI 1,29–3,05).¹⁹ Mekanisme yang mengawali interaksi SARS-CoV-2 dan sel *host* adalah masuknya virus ke epitel jalan napas dan paru melalui penempelan glikoprotein S (spike) pada reseptor ACE-220. Studi Cai dkk. Menyatakan terdapat up-regulasi ekspresi *gene pulmonary ACE-2* pada perokok dibandingkan non-perokok. Temuan peningkatan ekspresi ACE-2 pada perokok ini diperkirakan terdapat peningkatan risiko untuk viral binding dan risiko masuknya SARS-CoV dan SARS-CoV-2 pada perokok. Lebih lanjut Cia dkk. Menilai efek rokok terhadap ekspresi ACE-2 pada satu sel epitel bronkial dan menyatakan rokok menyebabkan remodeling sel epitel bronkial dengan hilangnya *club cells* dan hiperplasia yang berlebihan dari sel goblet. Kondisi ini mengindikasikan bahwa perokok memiliki risiko komplikasi infeksi COVID-19 berdasarkan profil ekspresi ACE-2 dimana berkontribusi pada kerentanan infeksi, derajat keparahan dan luaran terapinya.²¹

Dari berbagai bukti yang ada WHO menyatakan bahwa merokok berkaitan dengan peningkatan derajat keparahan dan mortalitas akibat COVID-19 yang dilakukan perawatan di rumah sakit meskipun kemungkinan terkait dengan penilaian derajat keparahan penyakit saat ini masih belum ada bukti untuk menilai perokok dengan COVID-19 yang dirawat di rumah sakit ditemukan dalam literatur *peer-review*. WHO juga merekomendasikan untuk berhenti merokok mengingat bahaya penggunaan tembakau dan paparan dari *second hand smoke*.²²

SIMPULAN

Studi kami menyatakan bahwa merokok berkaitan dengan risiko COVID-19 berkembang ke derajat berat dan juga berkaitan dengan mortalitas pada pasien COVID-19 yang dilakukan rawat inap. Di era pandemi COVID-19 khususnya di Indonesia kami merekomendasikan untuk semakin meningkatkan upaya berhenti merokok sebagai salah satu upaya yang memungkinkan untuk mengurangi risiko derajat keparahan dan mortalitas pada pasien COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. The Wuhan SARS-CoV-2 - What's next for China. *J. Med. Virol.* 2020 Jun;92(6):546-7.
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>. Dipublikasikan 11 Maret 2020. Diakses 14 Juli 2020 jam 10.00.
3. Kemenkes RI. InfeksiEmerging : Media InformasiResmiTerkiniPenyakitInfeksi Emerging. <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/>. Dipublikasikan 17 Agustus 2020. Diakses 17 Agustus 2020 jam 19.00.
4. PemerintahProvinsiJawa Timur. JatimTanggap Covid-19. <http://infocovid19.jatimprov.go.id/>. Dipublikasikan 17 Agustus 2020. Diakses 17 Agustus 2020 jam 19.00.
5. Pemerintah Kota Malang. Peta Persebaran Covid-19 di Kota Malang per 17 Agustus 2020. <https://malangkota.go.id/2020/08/17/peta-persebaran-covid-19-di-kota-malang-per-17-agustus-2020/>. Dipublikasikan 17 Agustus 2020. Diakses 17 Agustus 2020 jam 19.00.
6. Kemenkes RI. Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018:1-00.
7. Baskaran V, Murray RL, Hunter A, Lim WS, McKeever TM. Effect of tobacco smoking on the risk of developing community acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *PloS one.* 2019 Jul 18;14(7):e0220204.
8. Wong CM, Yang L, Chan KP, Chan WM, Song L, Lai HK, *et al.* Cigarette smoking as a risk factor for influenza-associated mortality: evidence from an elderly cohort. *Influenza and other respiratory viruses.* 2013 Jul;7(4):531-9.
9. Halim AA, Alsayed B, Embarak S, Yaseen T, Dabbous S. Clinical characteristics and outcome of ICU admitted MERS corona virus infected patients. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2016 Jan 1;65(1):81-7.
10. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Kesiapsiagaan Menghadapi COVID-19 Revisi 4, 27 Maret 2020. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020; 45-47
11. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic 2019: Offer help to quit tobacco use. 2019;19
12. Gakidou E, Afshin A, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abdulle AM, Abera SF, Aboyans V, Abu-Raddad LJ. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet.* 2017 Sep 16;390(10100):1345-422.
13. Perez-Warnisher MT, de Miguel MP, Seijo LM. Tobacco use worldwide: legislative efforts to curb consumption. *Annals of global health.* 2018;84(4):571.
14. Feldman C, Anderson R. Cigarette smoking and mechanisms of susceptibility to infections of the respiratory tract and other organ systems. *Journal of Infection.* 2013 Sep 1;67(3):169-84.
15. Duffney PF, Embong AK, McGuire CC, Thatcher TH, Phipps RP, Sime PJ. Cigarette smoke increases susceptibility to infection in lung epithelial cells by upregulating caveolin-dependent endocytosis. *PloS one.* 2020 May 21;15(5):e0232102.
16. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking upregulates angiotensin-converting enzyme-2 receptor: a potential adhesion site for novel coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J. Clin. Med.* 2020, 9(3), 841
17. Kozak R, Prost K, Yip L, Williams V, Leis JA, Mubareka S. Severity of coronavirus respiratory tract infections in adults admitted to acute care in Toronto, Ontario. *J Clin Virol.* 2020 May;126:104338.
18. Hu L, Chen S, Fu Y, Gao Z, Long H, Ren HW, *et al.* Risk factors associated with clinical outcomes in 323 COVID-19 patients in Wuhan, China. *Medrxiv.* 2020 Jan 1.
19. Zhao, Q, Meng, M, Kumar, R, *et al.* The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020; 1-7.
20. Perrotta F, Matera MG, Cazzola M, Bianco A. Severe respiratory SARS-CoV2 infection: Does ACE2 receptor matter?. *Respiratory Medicine.* 2020 Apr 25:105996.
21. Cai G, Bossé Y, Xiao F, Kheradmand F, Amos CI. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2020 Apr 24(ja).
22. World Health Organization. Smoking and COVID-19 Scientific Brief. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/smoking-and-covid-19>. Dipublikasikan 30 Juni 2020. Diakses 16 Juli 2020.