



Original Article

Analisis Aspek Komorbid dan Demografis dengan Waktu Kematian dan Tingkat Severitas pada Pasien COVID-19 yang Meninggal di Rumah Sakit Saiful Anwar

Indra Munthe, Triwahju Astuti, Teguh Rahayu Sartono

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/
Rumah Sakit Umum Daerah Saiful Anwar Malang, Indonesia

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v9i2.752>

Diajukan: 22 Juni 2022
Diterima: 07 Juli 2022

Afiliasi Penulis:

Departemen Pulmonologi dan
Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/
Rumah Sakit Umum Daerah Saiful Anwar
Malang, Indonesia

Korespondensi Penulis:

Indra Munthe
Jl. Jaks Agung Suprpto No. 2,
Kec. Klojen, Kota Malang
Jawa Timur 65111, Indonesia

E-mail:

indramunthedr@student.ub.ac.id

Latar belakang : Pandemi COVID-19 pada tahun 2020 menyebabkan kematian di seluruh dunia. Hingga bulan Februari 2022, didapatkan 5,84 juta kematian akibat infeksi COVID-19. Sejumlah 1,1% kematian didapatkan pada kasus ringan-sedang, dan 32,5% pada kasus berat-kritis. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara usia, merokok, pendidikan, pekerjaan, dan komorbid dengan tingkat severitas (ringan, sedang, berat dan kritis) dan waktu kematian (<48 jam dan >48 jam) pada infeksi COVID-19, serta hubungan antara tingkat severitas penyakit dengan waktu kematian (<48 jam dan >48 jam) pada infeksi COVID-19.

Metode : Penelitian dilakukan secara retrospektif dengan 300 sampel di RSSA pada bulan April 2020 hingga bulan September 2021, dengan subjek pasien berusia 18 tahun ke atas yang dirawat karena COVID-19. Data mengenai epidemiologis, klinis, dan komorbid diambil dari rekam medis. Data kategorik dua variabel dianalisis dengan menggunakan *Chi Square* dan uji *Fischer* untuk data yang tidak memenuhi kriteria *Chi Square*. Batas kemaknaan dinyatakan pada $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan 95%. Statistik dikerjakan dengan SPSS versi 26.

Hasil : Analisis statistik menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara: usia, merokok, komorbid, tingkat severitas COVID-19 dengan waktu kematian ($p < 0,001$). Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara pendidikan dan pekerjaan dengan derajat awal dari COVID-19 dengan waktu kematian ($p > 0,001$).

Pembahasan : Pasien dengan usia tua berisiko mengalami mortalitas lebih tinggi diduga terkait dengan fungsi sel T dan sel B, produksi sitokin tipe 2 berlebihan yang menyebabkan terjadinya respon proinflamasi yang berkepanjangan. Penelitian lain menyebutkan bahwa usia, pasien laki-laki, dan perokok aktif merupakan faktor prognosis mortalitas. Gejala berat-kritis COVID-19 merupakan prediktor independen terjadinya mortalitas. Gejala berat seperti sesak napas dan distress pernapasan berat terkait dengan mortalitas yang lebih tinggi.

Simpulan : Terdapat hubungan yang signifikan antara usia, merokok, komorbid dan tingkat severitas dengan waktu kematian. Didapatkan juga tidak adanya hubungan signifikan antara pekerjaan dan pendidikan dengan waktu kematian.

Kata kunci : covid-19; demografis; komorbid; angka kematian

Analysis of Comorbidity and Demographic Aspects with the Time of Death and Severity of COVID-19 Patients in Saiful Anwar Hospital

Abstract

Background : The 2020 COVID-19 pandemic contributed to significant morbidity and mortality worldwide. Over 5.84 million deaths have been attributed to COVID-19 infection until February 2022. In mild to moderate COVID-19, the mortality rate is 1.1%, while in severe to critical COVID-19, mortality rates have been reported to reach 32.5%. This study aims to determine the association between age, smoking, education, employment and comorbid conditions and the severity (mild, moderate, severe and critically ill) with time of death (<48 hours and >48 hours) in COVID-19 infection, and also the association between the severity of the disease and the time of death (<48 hours and >48 hours) in COVID-19 infection.

Methods : This study is a retrospective cohort study on 300 sample cases in Saiful Anwar Hospital during April 2020 to September 2021. Inclusion criteria are patients aged 18 years and older receiving inpatient treatment for COVID-19. Epidemiological, clinical, and comorbidity data were obtained from medical records. Categorical data between two variables were analyzed using Chi-square, or Fischer's exact test for data unsuitable for Chi-square analysis. Significance is determined based on a p-value of < 0.05 with a confidence interval of 95%. Data analysis was performed with SPSS version 26.

Results : Statistical analysis showed a significant association between age, smoking history, comorbidities, and COVID-19 severity with time of death ($p < 0.01$). There was no significant association between patient education and occupation with time of death ($p > 0.05$).

Discussion : Older COVID-19 patients have a higher risk of mortality due to the function of T and B cell and overproduction of type 2 cytokines, causing a prolonged proinflammatory response. In addition, male gender, active smoking, and severe to critical COVID-19 symptoms (dyspnea, severe respiratory distress) have also been identified as independent prognostic factors for mortality.

Conclusion : There is a significant correlation between age, smoking history, comorbidities, and severity with time of death in COVID-19 patients. There is no significant correlation between patient education and occupation with time of death.

Keywords : covid-19; demographics; comorbidities; mortality rate

PENDAHULUAN

COVID-19 merupakan penyakit saluran pernapasan yang disebabkan oleh coronavirus jenis baru SARS-CoV-2. Pneumonia akibat infeksi SARS-CoV-2 pertama kali ditemukan di Wuhan pada tanggal 31 Desember 2019, dan kemudian menjadi pandemi di dunia pada tanggal 11 Maret 2020. Kasus COVID-19 pertama kali ditemukan pada tanggal 2 Maret 2020.¹

Meskipun sebagian besar pasien tidak mengalami gejala atau hanya mengalami kasus ringan-sedang, infeksi COVID-19 dapat menyebabkan gejala berat-kritikal dan menyebabkan kematian.² Hingga bulan Februari 2022, didapatkan 5,84 juta kematian akibat infeksi COVID-19. Li, dkk., menemukan bahwa kematian akibat kasus COVID-19 didapatkan pada 1,1% kasus ringan-sedang, dan 32,5% pada kasus berat-kritikal.³ Hingga pertengahan bulan Februari 2022, didapatkan sebanyak 145 ribu kasus kematian akibat COVID-19 di Indonesia. Meskipun sebagian besar kematian didapatkan pada pasien yang berusia tua dan memiliki komorbid, kematian COVID-19 juga terjadi pada individu sehat tanpa komorbid.²

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah usia, merokok, pendidikan, pekerjaan, dan komorbid memengaruhi tingkat severitas dan waktu kematian pada infeksi COVID-19. Penelitian ini juga meneliti apakah terdapat hubungan antara tingkat severitas penyakit dengan waktu kematian pada infeksi COVID-19.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini dilakukan secara kohort retrospektif di Ruang Rawat Inap COVID-19 (incovit) RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, pada bulan April 2020 hingga bulan September 2021, dengan menggunakan data sebanyak 300 sampel. Pasien COVID-19 berusia 18 tahun ke atas dengan data rekam medis yang lengkap hingga terdapat luaran akhir (survive atau non-survive) dimasukkan ke dalam kriteria inklusi. Karakteristik sampel dapat dilihat pada Tabel 1.

Analisis data yang ditelaah dalam penelitian ini adalah data epidemiologis, data klinis, data komorbid, data laboratoris dan radiologis, data terapi, serta data komplikasi penyakit. Dalam data demografis, pasien ditelaah menurut usia (<40 tahun, 40-59 tahun, dan >60 tahun), jenis kelamin (L/P), pendidikan, dan apakah pasien merupakan perokok atau bukan. Data klinis pasien yang diikutsertakan dalam penelitian yakni derajat penyakit (asimptomatik, ringan, sedang, berat, kritis), jarak mulai gejala ke dirawatnya pasien di rumah sakit, serta tanda-tanda vital (RR>24x/menit, nadi $\geq 12x$ /menit, dan SBP<90 mmHg).

Data komorbid pada penelitian ini mengacu pada CDC (2020), yang menyatakan faktor-faktor atau kondisi yang berperan atau menyertai COVID-19 sehingga dapat berkembang kearah derajat berat, yakni kanker, CKD, COPD, Penyakit Jantung (HF, CAD, obesitas (BMI ≥ 30 kg/m² tetapi <40 kg/m²), obesitas yang parah (BMI

≥40 kg/m²), kehamilan, merokok, dan DM Tipe 2.

Data yang diperoleh dicatat pada lembar penelitian untuk kemudian diolah dan dilakukan analisis serta interpretasi. Uji statistik dipergunakan untuk menganalisis data. Data kateforik meliputi usia, pendidikan, pekerjaan, perokok, komorbid, tingkat severitas dan waktu kematian. Data kategorik dua variabel dianalisis dengan menggunakan *Chi-Square* dan uji *Fischer* untuk data yang tidak memenuhi kriteria *Chi-Square*. Batas kemaknaan dinyatakan pada $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan 95%. Statistik dikerjakan dengan SPSS versi 26. Penelitian ini telah memenuhi etika penelitian yang diuji oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Saiful Anwar Malang, berdasarkan Surat Persetujuan Kelayakan Etik dari komite etik RSUD dr. Saiful Anwar Malang no: 400/038/K.3/302/2021

HASIL

Sebanyak 300 pasien diikuti dalam penelitian ini.

TABEL 1
Karakteristik Sampel

Variabel	Mean (SD)
Usia	54,2 (13,96)
Pendidikan, n (%)	
Tidak sekolah	4 (1,3)
SD	17 (5,7)
SMP	38 (12,7)
SMA	201 (67)
Perguruan Tinggi	40 (13,3)
Pekerjaan, n (%)	
Karyawan Swasta	79 (26,3)
Wirausaha	12 (4)
Tidak Bekerja	83 (27,7)
IRT	49 (16,3)
Buruh/tani	7 (2,3)
PNS	15 (5)
Lainnya	55 (18,3)
Perokok, n (%)	
Merokok	101 (33,7)
Tidak Merokok	199 (66,3)
Komorbid, n (%)	
Tidak Ada	120 (40)
Ada	180 (60)
Severitas, n (%)	
Ringan	9 (3)
Sedang	49 (16,3)
Berat	161 (53,7)
Kritis	

Terdapat 48 pasien berusia <40 tahun, 129 pasien berusia 40–59 tahun dan 123 pasien berusia ≥60 tahun dengan waktu kematian masing-masing kelompok usia terdapat pada tabel 1. Analisis statistik menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara usia dengan waktu kematian pasien COVID-19 ($p=0,000$). Perbedaan luaran severitas (ringan-sedang & berat-kritis) antara kelompok usia <40 tahun, 40–59 tahun dan ≥60 tahun juga diukur (Tabel 1). Hasil analisis menunjukkan terdapat perbedaan severitas di antara pasien yang berusia <40 tahun, 40–59 tahun dan ≥60 tahun atau dengan kata lain terdapat hubungan antara usia dengan luaran severitas pada pasien COVID-19 ($p=0,000$).

Hubungan merokok dengan waktu kematian dianalisa dan dibagi ke dalam dua kategori; merokok dan tidak merokok. Analisis menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara merokok dengan waktu kematian ($p=0,000$). Selain itu, pendidikan dan pekerjaan pasien juga dianalisa dengan hasil antara waktu kematian dengan pendidikan dan pekerjaan keduanya tidak menunjukkan hubungan yang signifikan (pendidikan $p=0,274$; pekerjaan $p=0,556$).

Terdapat 120 pasien yang meninggal tanpa komorbid dan 180 pasien yang meninggal dengan komorbid, dengan waktu kematian di antara keduanya dapat dilihat pada Tabel 1. Hasil analisis dengan *Chi-Square* menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan di antara waktu kematian dengan ada atau tidaknya komorbid ($p=0,000$).

Analisis severitas (ringan, sedang, berat, dan kritis) terhadap waktu kematian (<48 jam dan >48 jam) didapatkan hubungan yang signifikan ($p=0,000$).

DISKUSI

Infeksi COVID-19 diketahui memiliki gejala yang bervariasi dengan spektrum yang luas dari tanpa gejala hingga gejala berat. Gejala ringan pada COVID-19 ditandai dengan demam, batuk, kelelahan, anoreksia, myalgia, nyeri tenggorokan, kongesti hidung, nyeri kepala, diare, gangguan indra perasa dan penghidu tanpa pneumonia atau hipoksia. Gejala sedang pada COVID-19 ditandai dengan adanya gejala klinis pneumonia berupa demam, batuk, dan sesak, namun tidak disertai tanda-tanda pneumonia berat seperti saturasi oksigen < 93% pada udara ruangan. Gejala berat pada COVID-19 ditandai dengan adanya gejala klinis pneumonia disertai dengan *dyspneu* (napas cepat >30 kali per menit), distres pernapasan berat, atau saturasi oksigen <93% pada udara ruangan. Pasien COVID-19 dinyatakan berada dalam kondisi kritis apabila didapatkan adanya *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS), sepsis, shock sepsis, dan kondisi yang membutuhkan alat penunjang hidup.¹

Pada penelitian retrospektif ini, didapatkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara usia,

TABEL 2
Hubungan Data Epidemiologis, Komorbiditas, dan Severitas terhadap Waktu Kematian

Variabel	Waktu Kematian (n)		p-value (Chi square/Fischer Exact Test)
	<48 jam	>48 jam	
Usia	<40	5	0,000/0,000
	40–59	43	
	≥60	76	
Pendidikan	Tidak sekolah	2	0,274/0,243
	SD	6	
	SMP	15	
	SMA	53	
	Perguruan Tinggi	11	
		30	
Pekerjaan	Karyawan Swasta	20	0,556
	Wirusaha	2	
	Tidak Bekerja	28	
	IRT	11	
	Buruh/tani	3	
	PNS	6	
	Lainnya	17	
		38	
Perokok	Merokok	56	0,001
	Tidak Merokok	68	
Komorbid	Tidak Ada	24	0,000
	Ada	100	
Severitas	Ringan	0	0,000
	Sedang	5	
	Berat	67	
	Kritis	52	

merokok dengan waktu kematian. Namun tidak terdapat hubungan signifikan antara pendidikan dan pekerjaan dengan waktu kematian. Temuan ini sama dengan temuan Zhang, dkk., pada pasien COVID-19 di Wuhan menunjukkan bahwa pasien berusia >60 tahun lebih berisiko mengalami COVID-19 gejala berat dan kritis dibandingkan usia lain. Selain itu, riwayat penyakit pada sistem respirasi, kardiovaskular, endokrin, dan penyakit inflamasi terkait dengan gejala COVID-19 yang lebih berat.⁴ Li, dkk., menemukan bahwa usia >65 tahun, hipertensi, LDH > 445 U/L, dan D-dimer > 1 mg/L secara signifikan terkait dengan kasus COVID-19 gejala berat-kritis.³

Sousa, dkk., menyatakan bahwa mortalitas pasien COVID-19 dipengaruhi oleh variabel usia tua ≥ 60 tahun, penyakit neurologis, pneumopati, dan penyakit

kardiovaskular. Pasien dengan CVD memiliki risiko kematian 9,5 kali lebih tinggi.⁵ Fei Zhou, dkk., menyatakan bahwa usia rerata 56 tahun, laki-laki, dan komorbid lebih berisiko mengalami kematian. Mortalitas intraperawatan akibat pneumonia berat diketahui terkait dengan usia tua, nilai *Sequential Organ Failure Assessment* yang lebih tinggi, dan nilai *d-dimer* >1 µg/mL.⁶ Izcovich, dkk., dalam tinjauan sistematis mengenai faktor prognosis severitas dan mortalitas menyebutkan bahwa usia, pasien laki-laki, dan perokok aktif merupakan faktor prognosis mortalitas.⁷ Biswas, dkk., dalam meta analisisnya didapatkan bahwa pasien laki-laki, usia ≥50 tahun, dengan komorbid secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko mortalitas. Pasien laki-laki diduga lebih berisiko mengalami infeksi COVID-19 karena memiliki ekspresi *angiotensin-converting enzyme 2*

(ACE2) yang lebih tinggi. Ekspresi ACE2 diregulasi oleh hormon seks dan dikode oleh gen ACE2 yang berada pada kromosom X. Ekspresi ACE2 pada perempuan lebih rendah karena heterozigot, sementara kromosom X pada laki-laki homozigot sehingga dapat mengekspresikan ACE2 lebih tinggi.⁸

Pada pasien dengan komorbid yang kami teliti (gagal jantung, CAD, hipertensi, diabetes mellitus, CVA, hipertiroid, obesitas, CKD, asma, COPD, TB, hamil, kanker, dan komorbid lainnya) memiliki hubungan yang signifikan terhadap waktu kematian (<48 jam). Data *Chinese Center for Disease Control* menyatakan bahwa tingkat mortalitas terutama dipengaruhi oleh usia pasien (>60 tahun), mencapai 14,8% pada pasien berusia >80 tahun. Di Italia, kematian akibat COVID-19 terutama didapatkan pada pria lansia dengan komorbid multipel. Laporan mengenai COVID-19 di Amerika menunjukkan mortalitas yang lebih tinggi pada pasien berusia \geq 85 tahun, khususnya pada pasien dengan penyakit kronik.⁵ ACE2 banyak diekspresikan di sel epitel paru, intestinal, ginjal, dan pembuluh darah dan di *upregulation* pada pasien diabetes dan hipertensi yang menggunakan ACE inhibitor (ACEI) dan *angiotensin II type-I receptor blockers* (ARB). *Upregulation* ACE-2 pada pasien ini dapat mengeksaserbasi infeksi COVID-19 sehingga berisiko memicu gejala COVID-19 yang berat. Namun, penggunaan ACEI dan ARB tidak meningkatkan kejadian gejala COVID-19 yang berat dan mortalitas.⁸

Pasien dengan usia tua berisiko mengalami mortalitas lebih tinggi diduga terkait dengan fungsi sel T dan sel B, produksi sitokin tipe 2 berlebihan yang menyebabkan terjadinya respon proinflamasi yang berkepanjangan. Selain itu, pada organ seperti jantung dan paru didapatkan ekspresi gen *angiotensin-converting enzyme* yang tinggi, meningkatkan risiko kematian.⁵ Pada pasien dengan gagal jantung, terjadi peningkatan ekspresi ACE2 pada tingkat mRNA dan protein sehingga pasien gagal jantung yang terinfeksi COVID-19 berisiko tinggi mengalami serangan jantung dan meningkatkan mortalitas.⁸

Data kami menunjukkan bahwa didapatkan hubungan yang signifikan antara tingkat severitas dengan waktu kematian. Hal ini serupa dengan literatur, di mana gejala berat seperti sesak napas dan distress pernapasan berat terkait dengan mortalitas yang lebih tinggi.⁹ Zhang, dkk. menemukan bahwa gejala berat-kritikal COVID-19 merupakan prediktor independen terjadinya mortalitas. Gejala berat seperti sesak dan penurunan kesadaran terkait dengan mortalitas yang lebih tinggi.⁴

Penelitian ini memiliki beberapa kelemahan. Jumlah sampel pada penelitian ini termasuk kecil, yaitu 300 pasien. Selain itu, penelitian ini hanya menyertakan satu fasilitas kesehatan, yaitu Rumah Sakit Saiful Anwar. Akan tetapi, Rumah Sakit Saiful Anwar merupakan salah satu rumah sakit rujukan utama COVID-19 di Jawa

Timur sehingga pasien COVID-19 yang berada di fasilitas ini diharapkan dapat mewakili populasi Jawa Timur secara umum.

SIMPULAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara usia, merokok, komorbid dan tingkat severitas dengan waktu kematian. Didapatkan juga tidak adanya hubungan signifikan antara pekerjaan dan pendidikan dengan waktu kematian. Penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar dan dilakukan di multisenter diperlukan untuk hasil yang lebih representatif terhadap populasi Indonesia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia, Indonesia, Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia, Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia, Ikatan Dokter Anak Indonesia. Pedoman Tatalaksana COVID-19. 2022.
2. Samadzadeh S, Masoudi M, Rastegar M, Salimi V, Shahbaz MB, Tahamtan A. COVID-19: Why does disease severity vary among individuals? *Respir Med*. 2021 Apr 1;180:106356.
3. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, *et al*. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul 1;146(1):110-8.
4. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, *et al*. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jun 1;26(6):7677-2.
5. Sousa GJB, Garces TS, Cestari VRF, Florêncio RS, Moreira TMM, Pereira MLD. Mortality and survival of COVID-19. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb 4];148. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/mortality-and-survival-of-covid-19/21C4D2B412AFFBF92FA7C0A09D456B02>
6. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1014-5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30633-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30633-4)
7. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Marzio MAL, Agnoletti C, Bengolea A, *et al*. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(11):e0241955. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0241955>
8. Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Haque Z, Ibrahim B. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirology* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Feb 4];64(1):36-47. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/512592>
9. Chidambaram V, Tun NL, Haque WZ, Gilbert Majella M, Kumar Sivakumar R, Kumar A, *et al*. Factors associated with disease severity and mortality among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Nov 1;15(11 November).