

Hubungan Antara Komorbiditas Dengan Derajat Keparahan Infeksi Covid-19 Di Rumah Sakit Sanjiwani Gianyar

I Nyoman Arep Kusuma Negara¹, Anak Agung Gede Budhitresna², Ni Luh Putu Eka Kartika Sari³

¹Mahasiswa Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Warmadewa

²Bagian Spesialis Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Warmadewa

³Bagian Fisiologi Biokimia Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Warmadewa

Abstrak

Virus Corona 2 (SARS-CoV-2) merupakan patogen penyebab utama outbreak penyakit pernapasan yang terjadi di seluruh dunia. Coronavirus disease (COVID-19) sudah tekonfirmasi 30.949.804 kasus sejak 21 September 2020 dan yang meninggal sebanyak 959.116 jiwa di seluruh dunia. Hasil penelitian sampai saat ini belum menemukan kesepakatan mengenai penyakit komorbid yang mendasari perburukan kondisi pasien COVID-19. Studi ini bertujuan guna mengidentifikasi hubungan antara komorbiditas dengan derajat keparahan infeksi COVID-19 di RSUD Sanjiwani. Metode penelitian yang digunakan yaitu analisa observasional melalui pendekatan cross sectional, dengan menganalisis data sekunder berupa rekam medis. Sampel berjumlah 164 individu yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan consecutive sampling. Data dianalisis dengan uji Chi-square dan uji regresi logistik untuk mengidentifikasi hubungan komorbiditas dengan derajat keparahan infeksi COVID-19. Berdasarkan hasil uji regresi logistik ganda diperoleh faktor komorbid derajat keparahan infeksi COVID-19 adalah hipertensi, diabetes mellitus tipe 2, PPOK, TB Paru, gagal jantung kronis. Faktor komorbid yang paling dominan adalah TB paru ($\text{Exp(B)}=12,5$ CI 95% ; 3,5 - 44,3).

Kata kunci: COVID-19, tingkat keparahan, komorbiditas

Abstract

Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the main cause of respiratory disease outbreaks worldwide. Coronavirus disease (COVID-19) has confirmed 30,949,804 cases since September 21, 2020, and 959,116 people have died worldwide. The results of the study so far have not found agreement regarding several diseases that underlie the worsening condition of COVID-19 patients. This study aims to identify the relationship between comorbidities and the severity of COVID-19 infection at the Sanjiwani Hospital. The research method used is observational analysis through a cross-sectional approach, by analyzing secondary data in the form of medical records. The sample is 164 individuals who have met the inclusion and exclusion criteria by Consecutive sampling. Data were analyzed by Chi-square test and logistic regression test to identify the association of comorbidity with the severity of COVID-19 infection. Based on the multiple logistic regression test results, the comorbid factors in the severity of COVID-19 infection were hypertension, type 2 diabetes mellitus, COPD, pulmonary TB, and chronic heart failure. The most dominant comorbid factor is pulmonary TB ($\text{Exp(B)}=12,5$ CI 95% ; 3,5 - 44,3).

Keywords: COVID-19, severity, comorbidity .

PENDAHULUAN

Virus Corona 2 (SARS-CoV-2) menjadi patogen utama yang menyebabkan *outbreak* penyakit pernapasan. Virus tersebut merupakan virus RNA rantai tunggal (*single-stranded RNA*) dan teridentifikasi virus tersebut bersumber dari kelelawar lalu menular ke manusia. Fakta menyatakan bahwa penyebaran penyakit tersebut berpotensi menular lewat droplet dari individu ke individu⁽¹⁾. *World Health Organization* mengumumkan pada tanggal 11 Maret 2020 bahwa COVID-19 dinyatakan sebagai pandemi secara global⁽²⁾.

Menurut WHO hingga 7 September 2021 sudah terkonfirmasi 220.904.838 kasus COVID-19 di seluruh dunia dan yang meninggal sebanyak 4.570.964 jiwa (*World Health Organization*, 2021). Menurut DINKES Provinsi Bali pada tahun 2020 kasus yang terkonfirmasi 7.996 kasus, meninggal 229 jiwa dan pada tahun 2021 kasus terkonfirmasi di Bali dan mengalami peningkatan signifikan yang tercatat sebanyak 48.436 serta sebanyak 1.959 yang meninggal⁽³⁾.

Gejala klinis umum COVID-19 antara lain demam, batuk kering, sesak napas, nyeri dada, kelelahan, dan mialgia. Pada beberapa kasus, manifestasi neurologis lain seperti sakit kepala, pusing, kejang, gangguan pengecap dan penciuman juga dilaporkan. Sakit kepala adalah salah satu gejala yang juga dilaporkan pada berbagai infeksi virus seperti demam berdarah dan chikungunya yang umum di daerah tropis dan oleh karena itu mungkin tidak spesifik untuk COVID-19 (4).

Daerah endemic penyakit demam berdarah seperti di Asia, kesalahan diagnosis antara COVID-19 dan demam berdarah bisa sangat bermasalah dan dapat mempengaruhi penanganan penyakit ini. Hal ini terutama karena sekitar 80% kasus COVID-19 adalah kasus ringan hingga sedang dengan gejala yang tidak spesifik dan menyerupai demam berdarah. Selain demam yang menjadi keluhan utama sebagian besar kasus DBD dan COVID-19,

manifestasi kulit termasuk ruam atau *ptechiae*, yang biasa ditemukan pada DBD, juga sering dilaporkan pada COVID-19 dengan demikian, tantangan untuk membedakan satu dari yang lain meningkat (5).

Marsha et al melakukan penilaian terhadap dengue dan COVID-19 dengan *antibody rapid diagnostic tests cross-reactivity* di Indonesia menemukan bahwa spesifisitas yang tinggi di semua lima merek RDT COVID-19, mulai dari 98,3 hingga 100%. Dari sampel COVID-19 yang dikonfirmasi, satu pasien dites positif hanya IgM dengue, yang lain positif IgG dengue saja. Satu pasien dites positif untuk dengue IgG, IgM, dan NS1, menunjukkan infeksi bersama. Pada sampel IgG dan atau IgM COVID-19, 6,3% sampel IgG positif COVID-19 juga dinyatakan positif IgG dengue, sedangkan 21,1% sampel IgM positif COVID-19 juga dinyatakan positif IgG dengue, terlepas dari spesifisitas RDT COVID-19 yang tinggi, peneliti mengamati reaksi silang dan hasil positif palsu antara demam berdarah dan COVID-19. Penularan bersama DBD dan COVID-19 juga ditemukan(6).

Kasus pertama dilaporkan dari China tepatnya di Wuhan dengan 41 kasus aktif SARS-Cov-2 dan rata-rata umur penderita yakni 49 tahun dengan gejala seperti batuk (76%), demam (98%), fatigue atau myalgia (44%), batuk berdarah (28%), diare (3%), hemoptysis (5%), dan sakit kepala (8%) (Li et al., 2020).(6)

Komorbiditas atau penyakit penyerta termasuk aspek yang memberi pengaruh untuk tingkat keparahan banyak penyakit. Menurut studi yang diadakan Jing yang et al menjelaskan bahwa prevalensi komorbiditas pada pasien COVID-19 yang mendasari seperti hipertensi, diabetes, penyakit sistem pernapasan, dan penyakit kardiovaskular menjadi faktor risiko penyebab keparahan pasien(7).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Mudatsir et al Beberapa penyakit penyerta, termasuk penyakit pernapasan kronis, penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus, dan hipertensi diamati lebih

sering di antara pasien dengan COVID-19 parah dibandingkan dengan yang ringan. COVID-19 berat dikaitkan dengan gejala seperti *dyspnea*, *anoreksia*, kelelahan, peningkatan laju pernapasan, dan tekanan darah sistolik yang tinggi. Tingkat limfosit dan hemoglobin yang lebih rendah, peningkatan kadar leukosit, aspartat aminotransferase, alanine aminotransferase, kreatinin darah, nitrogen urea darah, troponin sensitivitas tinggi, kreatin kinase, protein C-reaktif sensitivitas tinggi, interleukin 6, D-dimer, feritin, laktat dehidrogenase, dan prokalsitonin; dan tingkat sedimentasi eritrosit yang tinggi juga dikaitkan dengan COVID-19 yang parah⁽⁸⁾.

Hasil berbeda ditunjukkan pada penelitian Satria et al. yang mendapati bahwa beberapa faktor komorbid seperti hipertensi, TB, PPOK, asma tidak menjadi faktor risiko kematian COVID-19⁽⁹⁾. Hasil serupa juga dilaporkan oleh Merlin et al. yang menyatakan bahwa pneumonia bukan merupakan faktor komorbid kejadian COVID-19⁽¹⁰⁾. Hal tersebut menunjukkan adanya hasil yang kontradiktif dari beberapa penelitian, sehingga diperlukan penelitian lain untuk mengkonfirmasi hasil dari beberapa penelitian tersebut. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui hubungan antara penyakit komorbid dengan derajat keparahan infeksi COVID-19.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan *cross-sectional*. Studi ini diadakan di RSUD Sanjiwani pada bulan juli - agustus 2021. Populasi target pada studi ini yakni Seluruh Penderita COVID-19 di RSUD Sanjiwani. Sedangkan populasi terjangkau dari penelitian ini adalah penderita COVID-19 yang memiliki faktor komorbid. Pemilihan sampel ditentukan dengan metode *Consecutive sampling*.

Variabel independen pada studi ini yakni penyakit komorbid seperti hipertensi, diabetes, penyakit kardiovaskular, penyakit gangguan sistem pernafasan. Variabel dependen pada studi ini yakni derajat keparahan infeksi COVID-19. Tipe data yang dikumpulkan pada studi ini berupa informasi sekunder yang termasuk derajat keparahan infeksi COVID-19 dan penyakit komorbid. Pengumpulan data dalam bentuk kuesioner, disatukan lalu dianalisa memanfaatkan *software Statistic Package for Social Science (SPSS) for window*. Analisis data yang dimanfaatkan yakni analisa bivariat serta analisa univariat.

HASIL

Karakteristik Subyek Kajian

Hasil riset memperoleh bahwa mayoritas pasien yang dirawat di RSUD Sanjiwani Kabupaten Gianyar pada bulan Juli 2021-Agustus 2021 berjenis kelamin perempuan (53,1%), berusia 51-60 tahun (26,8%), dengan derajat infeksi COVID berat (71,3%), memiliki hipertensi (39,1%), memiliki diabetes mellitus tipe 2 (34,7%), PPOK (21,3%), asma (12,8%), TB paru (23,2%), penyakit jantung koroner (23,8%), dan gagal jantung kronik (23,2%). (Tabel 1)

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian

Variable	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Derajat Infeksi Covid-19		
Berat	117	71,3
Sedang	47	28,7
Jenis Kelamin		
Laki-laki	77	46,9
Perempuan	87	53,1
Usia		
21-30 tahun	20	12,2
31-40 tahun	19	11,6
41-50 tahun	33	20,1
51-60 tahun	44	26,8
61-70 tahun	22	13,4
> 70 tahun	26	15,8
Hipertensi		
Ya	64	39,1
Tidak	100	60,9
Diabetes Mellitus tipe 2		
Ya	57	34,7
Tidak	107	65,2
PPOK		
Ya	35	21,3
Tidak	129	78,6
Asma		
Ya	34	20,7
Tidak	130	79,2
Tb Paru		
Ya	45	27,4
Tidak	119	72,5
Penyakit Jantung Koroner		
Ya	47	28,7
Tidak	117	71,3
Gagal Jantung Kronik		
Ya	46	28,0
Tidak	118	72,0
Total	164	100,0

Hubungan Antara Komorbiditas dengan Derajat Keparahan Infeksi Covid-19

Relasi diantara komorbiditas dengan derajat keparahan infeksi covid-19 dianalisis menggunakan metode Chi square dan regresi logistik ganda. Metode tersebut dipakai sebab 2 variabel tersebut mempunyai skala kategorik. Uji hipotesis ini dilakukan di aplikasi SPSS versi 22. (Tabel 2).

Tabel 3. Hasil Pengobatan OAT dan Efek Sampingnya

		Derajat Keparahan COVID-19		Nilai <i>p</i>	PR
		Sedang	Berat		
Hipertensi	Ya	11 (6,7%)	53 (32,3%)	0,001	2,23
	Tidak	40 (24,4%)	60 (36,6%)		
DMT2	Ya	9 (5,5%)	48 (29,3%)	0,002	2,47
	Tidak	42 (25,6%)	65 (39,6%)		
PPOK	Ya	5 (7,3%)	30 (18,4%)	0,015	2,88
	Tidak	46 (28,0%)	85 (50,6%)		
Asma	Ya	10 (6,1%)	24 (14,6%)	0,811	1,11
	Tidak	41 (25,0%)	89 (54,3%)		
TB paru	Ya	7 (4,3%)	38 (23,2%)	0,014	2,35
	Tidak	42 (25,6%)	77 (47,0%)		
PJK	Ya	8 (4,9%)	39 (23,8%)	0,023	2,07
	Tidak	41 (25,0%)	76 (46,3%)		
Gagal Jantung Kronis	Ya	8 (4,9%)	38 (23,2%)	0,046	1,905
	Tidak	39 (23,8%)	79 (48,2%)		

PEMBAHASAN

Hasil riset memperlihatkan bahwa pada subjek pengamatan yang memiliki hipertensi, mayoritas mengalami derajat infeksi COVID-19 berat. Temuan analisa bivariat memperlihatkan bahwa teridentifikasi relasi diantara hipertensi dengan derajat infeksi ($p = 0,001$; $p < 0,05$). Hasil analisis multivariat didapatkan nilai PR=4,844 (CI 95% ; 1,796 -13,064) artinya bahwa pada subjek hipertensi, memiliki 4,8 kali lebih beresiko dibandingkan subjek penelitian yang tidak hipertensi. COVID-19.

Hasil tersebut berbanding lurus dengan riset yang diadakan oleh guan *et al* (2020) di Tiongkok dengan desain *kohort retrospektif* pada 1.590 pasien dengan COVID-19 di seluruh Tiongkok. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa dari 1.590 kasus terkonfirmasi COVID-19 paling banyak memiliki komorbid

hipertensi, yaitu sebanyak 269 (16,9%) orang, dari 269 kasus ditemukan, kasus yang parah terjadi pada pasien darah tinggi/hipertensi daripada pasien yang tidak memiliki darah tinggi (32,7% vs 12,6%), selain itu dari hasil analisis didapatkan hasil ($HR = 1.58$, $95\%CI 1.07-2.32$, $p = 0,022$) artinya hipertensi memiliki pengaruh terhadap perburukan klinis pasien COVID-19, serta terdapat hubungan antara hipertensi dengan derajat infeksi COVID-19 (11).

Pernyataan yang serupa juga dinyatakan oleh Mudatsir *et al* bahwa beberapa penyakit penyerta, termasuk penyakit pernapasan kronis, penyakit kardiovaskular, diabetes mellitus, dan hipertensi diamati lebih sering di antara pasien dengan COVID-19 parah dibandingkan dengan yang ringan. Gejala seperti *dyspnea*, *anoreksia*, kelelahan, peningkatan laju pernapasan, dan tekanan darah sistolik yang tinggi, serta tingkat

limfosit dan hemoglobin yang lebih rendah, peningkatan kadar leukosit, aspartat aminotransferase, alanine aminotransferase, kreatinin darah, nitrogen urea darah, troponin sensitivitas tinggi, kreatin kinase, protein C-reaktif sensitivitas tinggi, interleukin 6, D-dimer, feritin, laktat dehidrogenase, prokalsitonin; tingkat sedimentasi eritrosit yang tinggi juga dikaitkan dengan COVID-19 yang parah⁽⁸⁾.

Pada hubungan diabetes mellitus tipe 2 dengan derajat infeksi COVID-19, menunjukkan bahwa pada subjek penelitian yang memiliki diabetes mellitus tipe 2, mayoritas mengalami derajat infeksi COVID-19 berat. Hasil analisa bivariat memperlihatkan bahwa teridentifikasi relasi diantara diabetes mellitus tipe 2 dengan derajat infeksi COVID-19 ($p < 0,05$; $p = 0,002$);). Hasil analisa multivariat didapatkan skor PR=11,018 (CI 95% ; 3,759 - 32,300) artinya bahwa pada subjek penelitian yang memiliki diabetes mellitus tipe 2 11 kali lebih beresiko dibandingkan subjek penelitian yang tidak memiliki diabetes mellitus tipe 2.

Hasil tersebut juga berbanding lurus dengan riset yang diadakan oleh Huang *et al* (2020) di Wuhan, China. Riset dengan desain *cohort prospective* mengikutsertakan 41 partisipan terkonfirmasi COVID-19, diketahui sebanyak 8 (20%) orang memiliki diabetes mellitus tipe 2 dan menghasilkan gambaran klinis serta prognosis yang lebih buruk, selain itu dari hasil analisis didapatkan ($p = 0,014$) yang berarti terdapat relasi diantara diabetes mellitus tipe 2 dengan derajat infeksi COVID-19.⁽¹²⁾

Hubungan PPOK dengan derajat infeksi COVID-19, menunjukkan bahwa pada subjek penelitian yang memiliki PPOK, mayoritas mengalami derajat infeksi COVID-19 berat. Hasil analisa statistik memperlihatkan bahwa teridentifikasi relasi diantara PPOK dengan derajat infeksi COVID-19 ($p = 0,015$; $p < 0,05$). Hasil analisa multivariat didapatkan

nilai PR= 5,716 (CI 95% ; 1,482 - 22,043) artinya bahwa pada subjek penelitian yang memiliki PPOK 5,7 kali lebih beresiko dibandingkan subjek penelitian yang tidak memiliki PPOK.

Pasien dengan PPOK lebih mungkin berkembang menjadi penyakit parah saat mengalami COVID-19 daripada mereka yang tidak menderita PPOK. Hubungan antara PPOK dan COVID-19 belum sepenuhnya diketahui, tetapi beberapa penelitian memperkirakan bahwa hal ini berhubungan dengan ACE-2, di mana *spike protein* (protein S) dari SARS-CoV-2 mengikat untuk menembus sel. Transmembran serin protease 2 mempercepat protein S untuk memfasilitasi fusi virus dengan reseptor ACE-2 seluler⁽¹³⁾. Tingkat ekspresi ACE-2 secara signifikan lebih tinggi pada pasien PPOK dibandingkan pada kontrol dan pada perokok saat ini dibandingkan pada subjek yang pernah merokok atau tidak pernah merokok⁽¹⁴⁾. Namun, peningkatan ekspresi ACE-2 pada pasien PPOK tidak cukup untuk menjelaskan peningkatan kerentanan yang diamati dan peningkatan keparahan penyakit.

Pada hubungan asma dengan derajat infeksi COVID-19, menunjukkan bahwa pada subjek penelitian yang memiliki asma, mayoritas mengalami derajat infeksi COVID-19 berat. Hasil analisa statistika memperlihatkan bahwa tidak teridentifikasi relasi yang berarti diantara asma dengan derajat infeksi COVID-19 ($p = 0,811$; $p > 0,05$). Hasil analisa multivariat didapatkan nilai PR=0,955 (CI 95% ; 0,416-2,190). Pada penelitian ini ditemukan sebesar 14,6 % subjek penelitian penderita asma yang mengalami derajat keparahan infeksi berat COVID-19, sedangkan pada subjek penelitian penderita asma persentasenya tidak jauh berbeda yaitu sebesar 6,1% .

Hasil penelitian pada subjek penelitian yang memiliki TB paru, mayoritas mengalami derajat infeksi COVID-19 berat. Hasil analisa statistika

memperlihatkan bahwa teridentifikasi relasi antara TB Paru dengan derajat infeksi COVID-19 ($p = 0,014$; $p < 0,05$). Hasil analisis multivariat didapatkan nilai $PR=12,566$ (CI 95% ; 3,560 - 44,353) artinya bahwa pada subjek penelitian yang memiliki TB paru 12,6 kali lebih beresiko dibandingkan subjek penelitian yang mengalami TB Paru.

Pada subjek penelitian yang memiliki Penyakit Jantung Koroner, mayoritas mengalami derajat infeksi COVID-19 berat. Hasil analisis statistika memperlihatkan bahwa ada relasi diantara Penyakit Jantung Koroner dengan derajat infeksi COVID-19 ($p = 0,023$; $p < 0,05$). Namun pada hasil analisa multivariat didapatkan nilai ($p = 0,828$; $PR=1,140$ CI 95% ; 0,348 - 3,376) artinya bahwa pada subjek penelitian yang memiliki penyakit jantung koroner ketika dibandingkan dengan variable komorbid yang lainnya tidak memiliki pengaruh yang bermakna sehingga dimasukkan menjadi variable kontrol.

Hasil tersebut berbanding lurus dengan studi yang diadakan oleh Guo *et al* (2020) di *Seventh Hospital of Wuhan City*, China, dimulai dari 23 Januari 2020 sampai 23 Februari 2020. Penelitian dengan desain *retrospective single-center case series* melibatkan 187 pasien terkonfirmasi COVID-19, 144 (77%) pasien sembuh dan 43 (23%) pasien meninggal dunia, pasien yang memiliki penyakit jantung koroner sebanyak 21 (11.2%) orang. Hasil analisa menyatakan ($P=0,001$; $P < 0,05$) artinya teridentifikasi relasi diantara penyakit jantung koroner dengan derajat infeksi COVID-19(15). Pada subjek penelitian yang memiliki gagal jantung kronik, mayoritas mengalami derajat infeksi COVID-19 berat. Hasil analisa statistika memperlihatkan bahwa teridentifikasi relasi antara gagal jantung kronik dengan derajat infeksi COVID-19 ($p = 0,046$; $p < 0,05$). Hasil analisa multivariat didapatkan nilai $PR=7,363$ (CI 95% ; 2,228 - 24,326) artinya bahwa pada subjek penelitian yang

memiliki gagal jantung kronis 7,4, kali lebih beresiko dibandingkan subjek penelitian yang memiliki gagal jantung kronis.

Hasil tersebut juga sesuai dengan studi yang diadakan oleh Guo *et al* (2020) di *Seventh Hospital of Wuhan City*, China, dimulai dari 23 Januari 2020 sampai 23 Februari 2020. Penelitian dengan desain *retrospective single-center case series* melibatkan 187 pasien terkonfirmasi COVID-19, 144 (77%) pasien sembuh dan 43 (23%) pasien meninggal dunia, pasien yang memiliki gagal jantung kronik sebanyak 8 (4.3%) orang. Hasil analisa menyatakan ($P=0,001$; $P < 0,05$) artinya terdapat relasi diantara gagal jantung kronik dengan derajat infeksi COVID-19⁽¹⁵⁾.

SIMPULAN

Faktor komorbid pasien yang dirawat di RSUD Sanjiwani Gianyar yaitu hipertensi (39,1%), diabetes mellitus tipe 2 (34,7%), PPOK (21,3%), Asma (12,8%), TB paru (27,4%), penyakit jantung koroner (28,7%), dan gagal jantung kronik (28,0%). Hipertensi, diabetes mellitus tipe 2, PPOK, TB Paru, gagal jantung kronik memiliki hubungan yang signifikan dengan keparahan derajat infeksi COVID-19, sedangkan asma tidak memiliki hubungan dengan keparahan derajat infeksi COVID-19 dan penyakit jantung koroner memiliki hubungan dengan keparahan derajat infeksi COVID-19 namun tidak bermakna.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada unit Rumah Sakit Umum Daerah Sanjiwani Kabupaten Gianyar beserta staff terkait karena telah memberikan izin dalam pengambilan data pada tahapan studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Burhan E, Prasenhadi P, Rogayah R, Isbaniyah F, Reisa T, Dharmawan I. Clinical Progression

- of COVID-19 Patient with Extended Incubation Period, Delayed RT-PCR Time-to-positivity, and Potential Role of Chest CT-scan. *Acta Med Indones.* 2020;52(1):80–3.
2. WHO. WHO Coronavirus Disease. WHO.int. 2020. p. 1.
 3. Satgas COVID-19. Peta Sebaran. <https://Covid19.Go.Id/Peta-Sebaran>. Komite Penanganan Covid-19 dan Pemulihan Ekonomi Nasional; 2021. p.
 4. Mutiawati E, Syahrul S, Fahriani M, Fajar JK, Mamada SS, Maliga HA, et al. Global prevalence and pathogenesis of headache in COVID-19: A systematic review and meta-analysis [version 2; peer review: 2 approved]. *F1000Research.* 2021;9:1–21.
 5. Masyeni S, Santoso MS, Widyaningsih PD, Asmara DW, Nainu F, Harapan H, et al. Serological cross-reaction and coinfection of dengue and COVID-19 in Asia: Experience from Indonesia. *Int J Infect Dis.* 2021;102 (January):152–4.
 6. Santoso MS, Masyeni S, Haryanto S, Johan B, Hibberd ML, Sasmono RT. Assessment of dengue and COVID-19 antibody rapid diagnostic tests cross-reactivity in Indonesia. *Virology.* 2021;18(1):1–5.
 7. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–5.
 8. Mudatsir M, Fajar JK, Wulandari L, Soegiarto G, Ilmawan M, Purnamasari Y, et al. Predictors of COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis [version 2; peer review: 2 approved]. *F1000Research.* 2021;9:1–26.
 9. Satria RMA, Tutupoho RV, Chalidyanto D. Analisis Faktor Risiko Kematian dengan Penyakit Komorbid Covid-19. *J Keperawatan Silampari.* 2020;4(1):48–55.
 10. Ndera MLD, Supriyatni N, Rahayu A. Faktor Komorbid terhadap Covid-19 di Puskesmas Kota Tahun 2020. *J BIOSAINTEK.* 2021;3(1):1–9.
 11. Guan W, Ph D, Liang W, Zhao Y, Med M, Liang H, et al. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. 2020;
 12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
 13. Potgieter N, Banda NT, Becker PJ, Traore-Hoffman AN. WASH infrastructure and practices in primary health care clinics in the rural Vhembe District municipality in South Africa. *BMC Fam Pract.* 2021;22(1):8.
 14. Chen D, Li Y, Lv J, Liu X, Gao P, Zhen G, et al. A foodborne outbreak of gastroenteritis caused by Norovirus and *Bacillus cereus* at a university in the Shunyi District of Beijing, China 2018: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):910.
 15. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–8.