

**ANALISIS FAKTOR RISIKO TERHADAP  
MORTALITAS PASIEN COVID-19 DENGAN *ACUTE  
RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME* (ARDS) DI ICU  
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**TESIS**

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif



Oleh :

dr. Andika Hami Imamunanda

04102781923007

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
2024**

**ANALISIS FAKTOR RISIKO TERHADAP MORTALITAS  
PASIEN COVID-19 DENGAN *ACUTE RESPIRATORY  
DISTRESS SYNDROME* (ARDS) DI ICU RSUP DR.  
MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

Oleh :

**dr. Andika Hami Imamunanda**  
04102781923007

**TESIS**

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif  
Telah disetujui oleh pembimbing  
Palembang, April 2024

Pembimbing I

Zulkifli, dr., Sp.An-TI, Subsp.TI(K), M.Kes, MARS

NIP: 196503301995031001

Pembimbing II

Rizal Zainal, dr., Sp.An-TI, Subsp. MN(K), FIPM

NIP: 196712082005011001

Pembimbing III

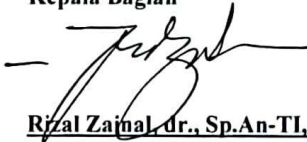
Ziske Maritska, dr., M.Si.Med

NIP: 198403262010122004



Mengetahui,

Kepala Bagian



Rizal Zainal, dr., Sp.An-TI,  
Subsp. MN(K), FIPM

NIP: 196712082005011001

Koordinator Program Studi



Zulkifli, dr., Sp. An-TI,  
Subsp. TI(K), M.Kes, MARS

NIP: 196503301995031001

Wakil Dekan I, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya



Prof. Dr. Irfanuddin, dr. Sp.KO, M.Pd.Ked

NIP: 197306131999031001

## PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, tesis ini, adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister, dan/atau doktor), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lain.
2. Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan tim pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini, tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan oleh orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya tulis ini, serta sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, April 2024



dr. Andika Hami Imamunanda

04102781923007

**ANALISIS FAKTOR RISIKO TERHADAP MORTALITAS PASIEN  
COVID-19 DENGAN *ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME*  
(ARDS) DI ICU RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**ABSTRAK**

**Andika Hami Imamunanda<sup>1</sup>, Zulkifli<sup>2</sup>, Rizal Zainal<sup>2</sup>, Ziske Maritska<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>PPDS Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Universitas Sriwijaya/  
RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

<sup>2</sup>Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif FK Universitas Sriwijaya/  
RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

<sup>3</sup>Bagian Biomedik FK Universitas Sriwijaya

**Latar Belakang:** Faktor demografi (usia dan jenis kelamin) dan faktor antropometri (IMT) memiliki peranan penting dalam pemetaan mortalitas COVID-19 yang dapat meningkatkan perhatian tenaga medis terhadap prognosis perkembangan COVID-19 pada kelompok tertentu. Di sisi lain, SOFA sebagai sistem skor yang sering digunakan dalam mendeteksi mortalitas pasien yang menjalani perawatan di ICU memiliki cakupan yang luas dalam mendeteksi kegagalan multi organ, namun skor SOFA sedikit kontradiktif dalam mendeteksi mortalitas pasien COVID-19 yang menjalani perawatan di ICU karena penderita COVID-19 mungkin hanya mengalami kegagalan organ tunggal dibandingkan kegagalan multiorgan. Banyaknya penelitian yang kontradiktif membuat peneliti ingin menganalisis faktor risiko terhadap pasien COVID-19 dengan ARDS di ICU RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan data rekam medik pasien yang terkonfirmasi COVID-19 ARDS dan menjalani perawatan di ICU RSUP Dr. Mohammad Hoesin selama periode Januari 2021 sampai Desember 2021. Adapun kriteria inklusi dari penelitian ini yaitu usia minimal 18 tahun, terkonfirmasi COVID-19 dengan pemeriksaan baku emas (swab PCR), dan merupakan penderita COVID-19 dengan ARDS sesuai dengan kriteria Berlin. Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu memiliki riwayat rekam medik tidak lengkap, dan memiliki riwayat penyakit pernafasan seperti TB, Tumor Paru, PPOK, dan gangguan autoimun.

**Hasil:** Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara usia > 65 tahun, jenis kelamin laki-laki, IMT obesitas – *overweight* terhadap mortalitas pasien COVID-19 dengan ARDS. Pada penelitian ini juga didapatkan bahwa skor SOFA > 4 memiliki nilai akurasi sebesar 98,61%.

**Kesimpulan:** Usia > 65 tahun, jenis kelamin laki-laki, IMT obesitas – *overweight* bukan merupakan faktor risiko terhadap mortalitas pasien COVID-19 dengan ARDS, namun skor SOFA > 4 merupakan faktor risiko terhadap mortalitas pasien COVID-19 dengan ARDS

**Kata Kunci:** Usia, Jenis Kelamin, IMT, SOFA, COVID-19, ARDS, Mortalitas

**ANALYSIS OF RISK FACTORS ON MORTALITY OF COVID-19 PATIENTS  
WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS) IN THE  
ICU OF DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**ABSTRACT**

**Andika Hami Imamunanda<sup>1</sup>, Zulkifli<sup>2</sup>, Rizal Zainal<sup>2</sup>, Ziske Maritska<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Anesthesiology and Intensive Care Resident of Medical Faculty

Sriwijaya University/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

<sup>2</sup>Anesthesiology and Intensive Care Departement of Medical Faculty

Sriwijaya University/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang

<sup>3</sup>Biomedical Department of Medical Faculty Sriwijaya University

**Background:** Demographic factors (age and gender) and anthropometric factors (BMI) have an important role in mapping COVID-19 mortality which can increase medical personnel's attention to the prognosis of the development of COVID-19 in certain groups. On the other hand, SOFA as a scoring system that is often used to detect the mortality of patients undergoing treatment in the ICU has broad coverage in detecting multi-organ failure, but the SOFA score is slightly contradictory in detecting the mortality of COVID-19 patients undergoing treatment in the ICU because COVID-19's patients may have only single organ failure rather than multiorgan failure. The large number of contradictory studies made researchers want to analyze the risk factors for COVID-19 patients with ARDS in the ICU at RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

**Method:** This study used medical record data from patients who were confirmed to have COVID-19 with ARDS and were undergoing treatment in the ICU at RSUP Dr. Mohammad Hoesin during the period January 2021 to December 2021. The inclusion criteria for this study are a minimum age of 18 years, confirmed COVID-19 with the gold standard examination (PCR swab), and diagnosed with COVID-19 with ARDS according to the Berlin criteria. The exclusion criteria in this study were having an incomplete medical record, and having a history of respiratory diseases such as TB, lung tumors, COPD, and autoimmune disorders.

**Results:** There is no significant relationship between age > 65 years, male gender, obesity - overweight BMI and mortality in COVID-19 patients with ARDS. In this study it was also found that a SOFA score > 4 had an accuracy value of 98.61%.

**Conclusion:** Age > 65 years, male gender, BMI obesity - overweight is not a risk factor for mortality in COVID-19 patients with ARDS, but a SOFA score > 4 is a risk factor for mortality in COVID-19 patients with ARDS

**Keywords:** Age, Gender, BMI, SOFA, COVID-19, ARDS, Mortality

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirabbilalamin, Puji syukur kepada Allah Subhana Wataala, Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga tesis ini dapat diselesaikan. Tesis ini adalah salah satu syarat dalam menempuh pendidikan dokter spesialis di Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang. Kata-kata yang tepat tidaklah mudah untuk mengungkapkan rasa hormat dan terima kasih yang tulus kepada semua pihak yang telah membimbing, mendidik dan memberikan bantuan dalam bentuk apapun selama menempuh pendidikan. Berkaitan dengan penyelesaian tesis ini, penulis mengucapkan terima kasih dan menyampaikan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Taufiq Marwa, Prof., Dr., SE., M.Si., selaku Rektor Universitas Sriwijaya Palembang yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menempuh pendidikan dokter spesialis anestesiologi dan terapi intensif di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang;
2. H. Syarif Husin, dr., MS., Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah bersedia menerima penulis sebagai residen di bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya;
3. Siti Khalimah, dr., Sp.KJ, MARS., Direktur Utama RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang yang telah memberikan kesempatan kepada kami untuk bekerja di lingkungan RS dr. Mohammad Hoesin Palembang yang dipimpin dalam rangka menempuh pendidikan dokter spesialis anestesiologi;
4. H. Zulkifli, dr., Sp.An-TI., Subsp.TI(K), M.Kes., MARS., sebagai Koordinator Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif, Pembimbing I (satu) serta Pembimbing Akademik yang telah meluangkan waktu di tengah kesibukannya yang sangat padat untuk membimbing, memberikan dukungan, arahan dan motivasi yang sangat berharga selama penulis mengikuti pendidikan hingga tesis ini selesai;
5. Rizal Zainal, dr., Sp.An-TI, Subsp.MN(K), FIPM., Kepala Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas

Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang serta Pembimbing II (dua) yang telah memberikan bimbingan, kesempatan, nasihat, ilmu pengetahuan serta motivasi yang sangat berguna bagi penulis selama menyelesaikan tesis ini dan selama menjalankan proses pendidikan di Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif;

6. Ziske Maritska, dr., M.Si.Med, selaku Pembimbing III (tiga) yang telah memberikan bimbingan khususnya metode penelitian sehingga tesis ini dapat berjalan dan selesai sesuai yang telah direncanakan;
7. Para penguji dari UBH dan UPKK yang telah memberikan bimbingan dan masukan serta memberikan kelayakan etik untuk melaksanakan penelitian;
8. Endang Melati Maas, dr., Sp.An-TI., Subsp.TI(K)., Subsp.AP(K)., Rose Mafiana Dr., dr., Sp.An-TI., Subsp.NA(K)., Subsp.AO(K)., MARS., Yusni Puspita, dr., SpAn-TI., Subsp.TI(K)., Subsp.AKV(K)., MKes., Agustina Br. Haloho, dr., Sp.An-TI, Subsp.TI(K)., M.Kes, Fredi Heru Irwanto, dr., SpAn-TI, Subsp.AKV(K)., Andi Miarta, dr., SpAn-TI., Subsp.TI(K)., Mayang Indah Lestari, dr., SpAn-TI, Subsp.TI(K)., Aidyl Fitriyah, dr., SpAn-TI, Subsp.MN(K)., Ferriansyah Gunawan, dr., Sp.An-TI., Nurmalia Dewi, dr., Sp.An-TI., Muhammad David Riandy, dr., Sp.An-TI., Dipta Anggara, dr., Sp.An-TI., yang telah memberikan bimbingan, dukungan, pengetahuan, motivasi dan nasihat serta meletakkan dasar-dasar anestesiologi selama mengikuti pendidikan;
9. Salam hormat untuk teman seperjuangan residen satu Angkatan;
10. Teman-teman seperjuangan, semua residen Anestesi yang penulis sayangi, teman seangkatan seperjuangan, saling pengertian dan dukungannya dalam menyelesaikan segala permasalahan yang dihadapi selama ini;
11. Staf dan Karyawan RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang dan Staf Tata Usaha Bagian/Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang, atas segala bantuan dan kerjasama selama kami melaksanakan pendidikan;

Sebagai penutup namun yang paling penting adalah sembah sujud dan bakti kepada kedua orang tua Penulis yaitu serta mertua Penulis yaitu yang selalu mencurahkan segenap perhatian, kasih sayang serta senantiasa memberikan dorongan untuk menyelesaikan tesis ini. Untuk istriku serta anak-anakku terima kasih atas pengertian dan kesabarannya yang senantiasa menjadi semangat ketika melewati masa-masa sulit dan akhirnya bisa menyelesaikan semua ini. Serta semua keluarga terimakasih atas semangat dan dukungannya selama ini. Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Palembang, April 2024

Andika Hami Imamunanda



## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>ii</b>
<b>PERNYATAAN.....</b>	<b>iii</b>
<b>ABSTRAK.....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>v</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN .....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xiv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
11.1.....	La
tar Belakang .....	1
11.2.....	Ru
musan Masalah .....	5
11.3.....	Tu
juan Penelitian .....	5
11.3.1.....	Tu
juan Umum .....	5
11.3.2.....	Tu
juan Khusus .....	5
11.4.....	M
anfaat Penelitian .....	6
11.4.1.....	M
anfaat Akademis .....	6
11.4.2.....	M
anfaat Klinis .....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1. COVID-19.....	7
2.1.1. Definisi.....	7
2.1.2. Epidemiologi .....	7
2.1.3. Etiopatogenesis .....	8
2.1.4. Manifestasi Klinis.....	10

2.1.5. Diagnosis.....	11
2.1.6. Komplikasi .....	13
2.1.7. Prognosis.....	14
2.2 ARDS Terkait COVID-19 .....	16
2.2.1. Definisi.....	16
2.2.2 Patologi ARDS .....	16
2.3 Faktor Risiko Terkait COVID-19 .....	19
2.3.1 Usia.....	19
2.3.2 Jenis Kelamin.....	24
2.3.3 Indeks Massa Tubuh.....	26
2.3.4 Skor SOFA.....	29
2.4 Kerangka Pemikiran .....	31
2.5 Kerangka Teori .....	34
2.6 Kerangka Konsep.....	35
2.7 Premis dan Hipotesis .....	36
<b>BAB III METODOLOGI PENELITIAN</b>	
3.1 Rancangan Penelitian .....	38
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian.....	38
3.2.1 Waktu Penelitian .....	38
3.2.2 Tempat Penelitian.....	38
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	39
3.3.1 Populasi Penelitian .....	39
3.3.2 Sampel Penelitian .....	39
3.3.3 Kriteria Penelitian.....	39
3.4 Besaran Sampel.....	40
3.5 Cara Pengambilan Sampel.....	41
3.6. Variabel Penelitian .....	41
3.7. Definisi Operasional.....	41
3.8 Cara Kerja dan Teknik Pengumpulan Data Penelitian .....	43
3.9 Instrumen Penelitian .....	44
3.10 Rencana Analisis Data.....	45
3.11 Kerangka Operasional .....	46
3.12 Alur Penelitian .....	47

**BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN**

4.1 Hasil Penelitian .....48  
4.2 Pembahasan.....57  
4.3 Argumentasi Penunjang.....75  
4.4 Keterbatasan Penelitian .....76

**BAB V SIMPULAN DAN SARAN**

5.1 Simpulan .....77  
5.2 Saran.....78

**DAFTAR PUSTAKA .....79**

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Patogenesis Virus SARS-COV-2 .....	9
Gambar 2 Perbedaan Hormonal dan Respon Imun Jenis Kelamin .....	25
Gambar 3 Hubungan Obesitas dan Keparahan COVID-19.....	27
Gambar 4 Hubungan Linear Skor SOFA dan Mortalitas COVID-19.....	30
Gambar 5 Kerangka Teori .....	34
Gamabr 6 Kerangka Konsep.....	35
Gambar 7 Kerangka Operasional .....	46
Gambar 8 Alur Penelitian .....	47
Gambar 9 Alir Penelitian .....	48
Gambar 10 Analisis kurva ROC SOFA .....	53

## DAFTAR TABEL

Tabel 1 Faktor yang Memengaruhi Prognosis Pasien.....	15
Tabel 2 Klasifikasi IMT Menurut WHO .....	26
Tabel 3 Skor SOFA.....	29
Tabel 4 Definisi Operasional .....	41
Tabel 5 Karakteristik sampel penelitian .....	49
Tabel 6 Hubungan Usia dan Mortalitas Pasien COVID-19 dengan ARDS .....	50
Tabel 7 Hubungan Jenis Kelamin dan Mortalitas Pasien COVID-19 dengan ARDS .....	51
Tabel 8 Hubungan IMT dan Mortalitas Pasien COVID-19 dengan ARDS .....	51
Tabel 9 Hubungan derajat ARDS dan mortalitas pasien COVID-19 .....	52
Tabel 10 Akurasi SOFA terhadap mortalitas pasien COVID-19 dengan ARDS	53
Tabel 11 Hubungan hipertensi dan mortalitas pasien COVID-19 .....	54
Tabel 12 Hubungan DM dan mortalitas pasien COVID-19 .....	54
Tabel 13 Hubungan AKI dan mortalitas pasien COVID-19 .....	55
Tabel 14 Hubungan mortalitas pasien Covid-19 dengan ARDS dan variabel lainnya .....	55

## DAFTAR SINGKATAN

ACE	<i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
ARDS	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CT	<i>Computed Tomography</i>
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
DM	<i>Diabetes Melitus</i>
FiO <sub>2</sub>	<i>Fraction of Inspired Oxygen</i>
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
Ig	<i>Imunoglobulin</i>
IMT	<i>Indeks Massa Tubuh</i>
KGB	<i>Kelenjar Getah Bening</i>
LED	<i>Laju Endap Darah</i>
LDH	<i>Lactate Dehydrogenase</i>
NAAT	<i>Nucleic Acid Amplification Test</i>
PaO <sub>2</sub>	<i>Partial Pressure of Oxygen</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PEEP	<i>Positive End-Expiratory Pressure</i>
P/F	<i>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></i>
PLR	<i>Platelet-To-Lymphocyte Ratio</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
RR	<i>Respiratory Rate</i>
RSMH	<i>Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin</i>
RSUP	<i>Rumah Sakit Umum Pusat</i>
SARS-Cov-2	<i>Severe Acute Respiratory Disease Coronavirus-2</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SpO <sub>2</sub>	<i>Saturation of Peripheral Oxygen</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TMPRSS2	<i>Transmembrane Protease Serine 2</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Surat keterangan kelayakan etik.....	86
Lampiran 2 Form Penelitian .....	87
Lampiran 3 Data Penelitian .....	88
Lampiran 4 Hasil Analisis Penelitian.....	90
Lampiran 5 Biodata Peneliti.....	96

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) merupakan masalah kesehatan global dengan tingginya angka penularan dari manusia ke manusia, dan telah menyebar luas di China dan 190 negara lainnya.<sup>1</sup> Menurut *World Health Organization* (WHO), hingga 19 Februari 2023 dilaporkan sebanyak 757 juta kasus terkonfirmasi dengan 6,8 juta kematian di seluruh dunia. Sementara di Indonesia, sekitar 6,7 juta kasus terkonfirmasi COVID-19 telah dilaporkan hingga 16 Maret 2023. Dari jutaan kasus tersebut, sebanyak 160.956 merupakan kasus kematian.<sup>2,3</sup> Kematian yang disebabkan oleh infeksi SARS-CoV-2 terjadi terutama melalui perkembangan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) yang disebabkan oleh pneumonia akibat virus.<sup>4-6</sup> ARDS COVID-19 didiagnosis ketika seseorang yang terkonfirmasi terinfeksi COVID-19 memenuhi kriteria diagnostik ARDS Berlin 2012. Menurut Wu pada tahun 2020, sebanyak 42% dari kasus COVID-19 dengan pneumonia mengalami ARDS dan 61–81% di antaranya memerlukan perawatan intensif.<sup>7-9</sup>

Di antara faktor-faktor risiko yang telah diteliti, faktor demografi seperti usia dan jenis kelamin serta data antropometri seperti indeks massa tubuh (IMT) mempunyai pengaruh besar dalam menentukan tingkat keparahan risiko akibat COVID-19. Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Sumiati di Indonesia pada tahun 2022 mendapatkan bahwa sebanyak 202.412 kasus dianalisis dan 1,9% di antaranya meninggal. Orang lanjut usia ( $\geq 60$  tahun) mempunyai peningkatan risiko



kematian akibat COVID-19 sebesar 41,88 kali lipat dibandingkan pasien lebih muda (<45 tahun).<sup>10</sup> Penelitian Yanez yang meliputi 16 negara berupa Austria, Belgia, Itali, Belanda, Portugal dll mendapatkan bahwa usia dan jenis kelamin memiliki hubungan dengan mortalitas COVID-19. Dibandingkan dengan individu berusia  $\leq 54$  tahun, *incidence rate ratio* (IRR) adalah 8,1, yang menunjukkan bahwa mortalitas akibat COVID-19 adalah 8,1 kali lebih tinggi di antara mereka yang berusia 55 hingga 64 tahun, dan 62 kali lebih tinggi di antara mereka yang berusia  $\geq 65$  tahun.<sup>11</sup>

Dalam kaitannya dengan usia, proses imunitas tampak lebih lemah seiring dengan bertambahnya usia. *Imunosenescence* dan inflamasi-penuaan dianggap sebagai ciri utama dari sistem imun yang menua dimana akumulasi sel-sel imun yang menua berkontribusi terhadap penurunannya dan secara bersamaan meningkatkan fenotip inflamasi yang menyebabkan disfungsi imun.<sup>12</sup>

Di sisi lain, Sumiati juga mendapatkan bahwa Laki-laki memiliki risiko kematian akibat COVID-19 lebih tinggi dibandingkan perempuan.<sup>10</sup> Hal ini juga serupa dengan Yanez yang mendapatkan bahwa tingkat mortalitas COVID-19 77% lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan Perempuan.<sup>11</sup> Perbedaan ekspresi *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) antar jenis kelamin diduga berkontribusi terhadap tingginya angka kematian pria. ACE2 menurunkan Angiotensin II menjadi Angiotensin 1-7, melawan axis *Renin-Angiotensin-System* (RAS). ACE2 juga berfungsi sebagai reseptor utama untuk invasi seluler SARS-CoV-2. Protein spike virus mengandung domain S1, yang berfungsi sebagai bagian pengikat reseptor, dan domain S2 yang memfasilitasi fusi seluler-virus. Tingginya afinitas SARS-

CoV-2 terhadap reseptor ACE2 memfasilitasi penyebaran virus dari orang ke orang. Infeksi SARS-CoV-2 juga diduga menurunkan regulasi ekspresi ACE2, sehingga mengurangi peran protektifnya dan menjelaskan perkembangan pasien menjadi ARDS.<sup>13</sup>

Peran obesitas dalam luaran pasien menjadi perhatian karena prevalensinya yang meningkat di negara barat dan negara berkembang. Berdasarkan data global tahun 2016, diperkirakan pada tahun 2025, prevalensi obesitas global akan mencapai 18% pada pria dan melampaui 21% pada wanita.<sup>14</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Shimoyama di Jepang mendapatkan bahwa  $IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$  memiliki angka mortalitas yang lebih rendah 20.9% dibandingkan dengan  $IMT < 25 \text{ kg/m}^2$  yang memiliki angka mortalitas sebesar 29.3%.<sup>15</sup> Namun dalam sebuah ulasan sistematik oleh de Siqueira pada tahun 2020 mendapatkan bahwa obesitas dan kelebihan berat badan merupakan faktor yang merugikan dalam penularan virus corona, dimana semakin tinggi IMT maka semakin buruk hasilnya.<sup>16</sup>

Skor *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) sebagai penilai kegagalan organ dan tingkat keparahan penyakit, pertama kali diperkenalkan pada tahun 1996 dan fungsinya didasarkan pada pemeriksaan status fungsional enam organ utama: fungsi koagulasi, sistem saraf pusat, ginjal, hati, pernapasan, dan sirkulasi. Meskipun sistem penilaian ini dikembangkan untuk mengkuifikasi kegagalan organ dan bukan untuk memprediksi luaran, namun terdapat hubungan yang jelas antara kematian dan disfungsi organ. Selain itu, beberapa data telah mendukung keakuratan skor SOFA untuk mengevaluasi tingkat keparahan dan kematian 60 hari dari individu yang terinfeksi SARS-CoV2.<sup>17,18</sup>

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Fayed pada tahun 2022 mendapatkan bahwa dari 320 subjek penelitian dimana 111 subjek penelitian mendapatkan perawatan dengan diintubasi, *receiver operating characteristic* (ROC) SOFA terhadap mortalitas memiliki luas *area under curve* (AUC) sebesar 0,883 dengan titik optimal untuk membedakan mortalitas dan kelangsungan hidup adalah SOFA sebesar 5 dengan sensitivitas sebesar 74% dan spesifisitas sebesar 80%. Skor SOFA yang kurang dari dua dikaitkan dengan 100% kelangsungan hidup, sedangkan skor lebih dari 11 dikaitkan dengan 100% mortalitas.<sup>19</sup>

**Faktor demografi (usia dan jenis kelamin) dan faktor antropometri (IMT) memiliki peranan penting dalam pemetaan mortalitas COVID-19 yang dapat meningkatkan perhatian tenaga medis terhadap prognosis perkembangan COVID-19 pada kelompok tertentu. Di sisi lain, SOFA sebagai sistem skor yang sering digunakan dalam mendeteksi mortalitas pasien yang menjalani perawatan di ICU memiliki cakupan yang luas dalam mendeteksi kegagalan multi organ, namun skor SOFA sedikit kontradiktif dalam mendeteksi mortalitas pasien COVID-19 yang menjalani perawatan di ICU karena penderita COVID-19 mungkin hanya mengalami kegagalan organ tunggal dibandingkan kegagalan multiorgan. Banyaknya penelitian yang kontradiktif membuat Peneliti ingin menganalisis faktor risiko terhadap pasien COVID-19 dengan ARDS di ICU RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.**

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana analisis faktor risiko usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), dan skor SOFA terhadap mortalitas pasien COVID-19 dengan ARDS yang menjalani perawatan di ICU RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Menganalisis faktor risiko usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), dan skor SOFA terhadap mortalitas pada pasien COVID-19 dengan ARDS yang menjalani perawatan di ICU RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui distribusi usia pasien COVID-19 dengan ARDS yang menjalani perawatan di ICU RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
2. Mengetahui distribusi jenis kelamin pasien COVID-19 dengan ARDS yang menjalani perawatan di ICU RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
3. Mengetahui distribusi IMT pasien COVID-19 dengan ARDS yang menjalani perawatan di ICU RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.
4. Mengetahui distribusi skor SOFA pasien COVID-19 dengan ARDS yang menjalani perawatan di ICU RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat Akademis**

Memberikan informasi tentang hubungan antara faktor risiko usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), dan skor SOFA terhadap mortalitas pada pasien COVID-19 dengan ARDS yang menjalani perawatan di ICU RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

### **1.4.2 Manfaat Klinis**

1. Meningkatkan pengetahuan tentang profil faktor risiko yang memengaruhi prognosis pasien COVID-19.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menurunkan angka mortalitas COVID-19 dengan ARDS apabila usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, dan skor SOFA memiliki hubungan yang signifikan terhadap mortalitas COVID-19.
3. Menjadi info pengetahuan tambahan apabila di masa yang akan datang terjadi kembali pandemi karena virus SARS-CoV

## DAFTAR PUSTAKA

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020;92(4):401–2.
2. WHO. Overview COVID-19 in Indonesia [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 19]. Available from: <https://covid19.who.int/region/searo/country/id>
3. WHO. Weekly epidemiological update on COVID 19-22 February 2023 [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 19]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--22-february-2023>
4. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2620–9.
5. Torres Acosta MA, Singer BD. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population. *Eur Respir J.* 2020;56(3):2002049.
6. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020.
7. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934–43.
8. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA.* 2016;315(8):788–800.
9. Gibson PG, Qin L, Pua SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020;213(2):54–56.
10. Sumiati S, Aini N, Tama TD. Sex and age differences in the COVID-19 mortality in East Jakarta, Indonesia: Analysis of COVID-19 surveillance system. *J Public Health Africa.* 2022;13(2):1-7.
11. Yanez ND, Weiss NS, Romand JA, Treggiari MM. COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health.* 2020;20(1):1742.
12. Bajaj V, Gadi N, Spihlman AP, Wu SC, Choi CH, Moulton VR. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? *Front Physiol.* 2020;11:571416.
13. Kelada M, Anto A, Dave K, Saleh SN. The Role of Sex in the Risk of Mortality From COVID-19 Amongst Adult Patients: A Systematic Review. *Cureus.* 2020.
14. (NCD-RisC) NRFC. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet.* 2016;387(10026):1377–96.
15. Shimoyama K, Endo A, Shimazui T, Tagami T, Yamakawa K, Hayakawa

- M, et al. Association between obesity and mortality in critically ill COVID-19 patients requiring invasive mechanical ventilation: a multicenter retrospective observational study. *Sci Rep.* 2023;13(1):11961.
16. de Siqueira JVV, Almeida LG, Zica BO, Brum IB, Barceló A, de Siqueira Galil AG. Impact of obesity on hospitalizations and mortality, due to COVID-19: A systematic review. *Obes Res Clin Pract.* 2020;14(5):398–403.
  17. Esmaeili Tarki F, Afaghi S, Rahimi FS, Kiani A, Varahram M, Abedini A. Serial SOFA-score trends in ICU-admitted COVID-19 patients as predictor of 28-day mortality: A prospective cohort study. *Heal Sci reports.* 2023;6(5):11-16.
  18. Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, Ntanasis-Stathopoulos I, Psaltopoulou T, Kastritis E, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clin Exp Med.* 2020;20(4):493–506.
  19. Fayed M, Patel N, Angappan S, Nowak K, Vasconcelos F, Penning DH, et al. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score and Mortality Prediction in Patients With Severe Respiratory Distress Secondary to COVID-. 2022;14(7).
  20. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33.
  21. Dhar Chowdhury S, Oommen AM. Epidemiology of COVID-19. *J Dig Endosc.* 2020;11(01):03–7.
  22. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20(5):270–84.
  23. Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. *Crit Care Clin.* 2021;37(4):749–76.
  24. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133(7–8):377–82.
  25. Li X, Li T, Wang H. Treatment and prognosis of COVID-19: Current scenario and prospects (Review). *Exp Ther Med.* 2020;20(6):1–1.
  26. Alonge AT, Ademusire BI, Epum CF, Adewale BA, Adefarati OS. Complications of Covid-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Microbiol Infect Dis.* 2021;11(02):45–57.
  27. Fatoni AZ, Rakhmatullah R. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) pada Pneumonia COVID-19. *J Anaesth Pain.* 2021;2(1):11–24.
  28. Aslan A, Aslan C, Zolbanin NM, Jafari R. Acute respiratory distress syndrome in COVID-19: possible mechanisms and therapeutic management. *Pneumonia.* 2021;13(1):14.
  29. Sohrabi Y, Reinecke H, Joosten LAB, Netea MG. Deadly COVID-19 among the elderly: Innate immune memory helping those most in need. *Med.* 2021;2(4):378–83.
  30. Rydyznski Moderbacher C, Ramirez SI, Dan JM, Grifoni A, Hastie KM, Weiskopf D, et al. Antigen-Specific Adaptive Immunity to SARS-CoV-2 in Acute COVID-19 and Associations with Age and Disease Severity. *Cell.*

- 2020;183(4):996-1012.
31. Catanzaro M, Fagiani F, Racchi M, Corsini E, Govoni S, Lanni C. Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):84.
  32. Steinman JB, Lum FM, Ho PPK, Kaminski N, Steinman L. Reduced development of COVID-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(40):24620–6.
  33. Rachmawati MR, Amiarno Y, Restuti Y, Guslianti W, Rachmawati MR. Age and Gender as The Risk Factors for Mortality Rate in COVID-19 Patients. 2022;11(3):2017–21.
  34. Mukherjee S, Pahan K. Is COVID-19 Gender-sensitive? *J Neuroimmune Pharmacol.* 2021;16(1):38–47.
  35. Jun T, Nirenberg S, Weinberger T, Sharma N, Pujadas E, Cordon-Cardo C, et al. Analysis of sex-specific risk factors and clinical outcomes in COVID-19. *Commun Med.* 2021;1(1):3.
  36. Ejaz R, Ashraf MT, Qadeer S, Irfan M, Azam A, Butt S, et al. Gender-based incidence, recovery period, and mortality rate of COVID-19 among the population of district Attock, Pakistan. *Brazilian J Biol.* 2023;83.
  37. Weisell RC. Body mass index as an indicator of obesity. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2002;11:681–4.
  38. Sawadogo W, Tsegaye M, Gizaw A, Adera T. Overweight and obesity as risk factors for COVID-19-associated hospitalisations and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ Nutr Prev Heal.* 2022;5(1):10–8.
  39. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection. *Circulation.* 2020;142(1):4–6.
  40. Singh R, Rathore SS, Khan H, Karale S, Chawla Y, Iqbal K, et al. Association of Obesity With COVID-19 Severity and Mortality: An Updated Systemic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13(6):1–18.
  41. Gokoel AR, Jairam M, Mendeszoon A, Fa LLK, Poese F, Jarbandhan A, et al. Corrigendum to Factors associated with COVID-19 length of hospitalization and mortality during four epidemic waves, March 2020–November 2021, Suriname. *Rev Panam Salud Pública.* 2023;47:1.
  42. Jennings M, Burova M, Hamilton LG, Hunter E, Morden C, Pandya D, et al. Body mass index and clinical outcome of severe COVID-19 patients with acute hypoxic respiratory failure: Unravelling the “obesity paradox” phenomenon. *Clin Nutr ESPEN.* 2022;51:377–84.
  43. Tzotzos SJ, Fischer B, Fischer H, Zeitlinger M. Incidence of ARDS and outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a global literature survey. *Crit Care.* 2020;24(1):516.
  44. Azagew AW, Beko ZW, Ferede YM, Mekonnen HS, Abate HK, Mekonnen CK. Global prevalence of COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2023;12(1):212.
  45. Gujski M, Jankowski M, Rabczenko D, Goryński P, Juszczak G. The



- Prevalence of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Outcomes in Hospitalized Patients with COVID-19—A Study Based on Data from the Polish National Hospital Register. *Viruses*. 2022;14(1):76.
46. Bernauer E, Alebrand F, Heurich M. Same but Different? Comparing the Epidemiology, Treatments and Outcomes of COVID-19 and Non-COVID-19 ARDS Cases in Germany Using a Sample of Claims Data from 2021 and 2019. *Viruses*. 2023;15(6):1324.
  47. Chiumello D, Pozzi T, Storti E, Caccioppola A, Pontiroli AE, Coppola S. Body mass index and acute respiratory distress severity in patients with and without SARS-CoV-2 infection. *Br J Anaesth*. 2020;125(4):376–7.
  48. Cilloniz C, Motos A, Pericàs JM, Castañeda TG, Gabarrús A, Ferrer R, et al. Risk factors associated with mortality among elderly patients with COVID-19: Data from 55 intensive care units in Spain. *Pulmonology*. 2023;29(5):362–74.
  49. Yamanoglu A, Bora S, Celebi Yamanoglu NG, Arikan C, Acar H. Factors determining ARDS and mortality in Covid-19 pneumonia. *J Contemp Med*. 2021;11(3):410–6.
  50. Xing Y, Sun Y, Tang M, Huang W, Luo J, Ma Q. Variables Associated with 30-Day Mortality in Very Elderly COVID-19 Patients. *Clin Interv Aging*. 2023;18(7):1155–62.
  51. Bavaro DF, Diella L, Fabrizio C, Sulpasso R, Bottalico IF, Calamo A, et al. Peculiar clinical presentation of COVID-19 and predictors of mortality in the elderly: A multicentre retrospective cohort study. *Int J Infect Dis*. 2021;105(4):709–15.
  52. Yu Z, Ke Y, Xie J, Yu H, Zhu W, He L, et al. Clinical characteristics on admission predict in-hospital fatal outcome in patients aged  $\geq 75$  years with novel coronavirus disease (COVID-19): a retrospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):514.
  53. Zhou J, Huang L, Chen J, Yuan X, Shen Q, Dong S, et al. Clinical features predicting mortality risk in older patients with COVID-19. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(11):1753–9.
  54. Bartleson JM, Radenkovic D, Covarrubias AJ, Furman D, Winer DA, Verdin E. SARS-CoV-2, COVID-19 and the aging immune system. *Nat Aging*. 2021;1(9):769–82.
  55. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):505–22.
  56. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019;25(12):1822–32.
  57. Raimondi F, Novelli L, Ghirardi A, Russo FM, Pellegrini D, Biza R, et al. Covid-19 and gender: lower rate but same mortality of severe disease in women-an observational study. *BMC Pulm Med*. 2021;21(1):96.
  58. Gagliardi MC, Tieri P, Ortona E, Ruggieri A. ACE2 expression and sex disparity in COVID-19. *Cell Death Discov*. 2020;6(1):37.
  59. Vardavas C, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis*. 2020;18(3).
  60. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System? A Call for Epidemiologic Investigations. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):870–4.
  61. Bukowska A, Spiller L, Wolke C, Lendeckel U, Weinert S, Hoffmann J, et al. Protective regulation of the ACE2/ACE gene expression by estrogen in human atrial

- tissue from elderly men. *Exp Biol Med.* 2017;242(14):1412–23.
62. Heubner L, Petrick PL, Güldner A, Bartels L, Ragaller M, Mirus M, et al. Extreme obesity is a strong predictor for in-hospital mortality and the prevalence of long-COVID in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. *Sci Rep.* 2022;12(1):18418.
  63. de Andrade ÁDB, Cadorn TH, Artismo RS, dos Santos AB, Plentz RDM, Matte DL. BODY MASS INDEX PROFILE OF INDIVIDUALS WITH COVID-19 WHO DEVELOPED ARDS AND SUBMITTED TO IMV AND PRONE POSITION. *Brazilian J Phys Ther.* 2024;28:100607.
  64. Hasanah U. Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Keparahan dan Kematian Pasien Covid-19 di RSUD Haji Surabaya. *Maj Farm.* 2022;18(4).
  65. Chinnadurai R, Ogedengbe O, Agarwal P, Money-Coomes S, Abdurrahman AZ, Mohammed S, et al. Older age and frailty are the chief predictors of mortality in COVID-19 patients admitted to an acute medical unit in a secondary care setting- a cohort study. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):409.
  66. Khokher W, Iftikhar S, Abrahamian A, Beran A, Abuhelwa Z, Rashid R, et al. Association between Body Mass Index and Hospital Outcomes for COVID-19 Patients: A Nationwide Study. *J Clin Med.* 2023;12(4):1617.
  67. Zangeneh M, Valeh T, Sharifi A. Survival analysis based on body mass index in patients with Covid-19 admitted to the intensive care unit of Amir Al-Momenin Hospital in Arak – 2021. *Obes Med.* 2022;32:100420.
  68. Rizwani AI, Ahyandi SS, Naimatuningsih N, Ridwan EN, Nurvita R, Nujum N, et al. Systematic Review With Meta-Analysis of Obesity As Risk Factor of Covid-19 Related Mortality. *J Community Med Public Heal Res.* 2021;2(2):46.
  69. Dixon AE, Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(9):755–67.
  70. Marazuela M, Giustina A, Puig-Domingo M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(4):495–507.
  71. Mohammad S, Aziz R, Al Mahri S, Malik SS, Haji E, Khan AH, et al. Obesity and COVID-19: what makes obese host so vulnerable? *Immun Ageing.* 2021;18(1):1.
  72. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Mehra MR, Henry BM, Lippi G. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(7):1445–53.
  73. Al Mutair A, Alhumaid S, Layqah L, Shamou J, Ahmed GY, Chagla H, et al. Clinical Outcomes and Severity of Acute Respiratory Distress Syndrome in 1154 COVID-19 Patients: An Experience Multicenter Retrospective Cohort Study. *COVID.* 2022;2(8):1102–15.
  74. Putra MK, Utarian A, Semedi BP, Waloejo CS, Hardiono. Penggunaan Ventilatory Ratio dan Alveolar Dead Space Fraction sebagai Prediktor Mortalitas pada Pasien COVID-19 dengan Acute Respiratory Distress Syndrome. *J Anestesi Perioper.* 2021;9(1):10–7.
  75. Krynytska I, Marushchak M, Birchenko I, Dovgalyuk A, Tokarsky O. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome versus classical acute respiratory distress syndrome (a narrative review). *Iran J Microbiol.* 2021.
  76. González-López A, Albaiceta GM. Repair after acute lung injury: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Crit Care.* 2012;16(2):209.
  77. Pierrakos. Acute Respiratory Distress Syndrome: Pathophysiology and Therapeutic Options. *J Clin Med Res.* 2012.
  78. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir*

- Crit Care Med. 2020;201(10):1299–300.
79. Ball L, Silva PL, Giacobbe DR, Bassetti M, Zubieta-Calleja GR, Rocco PRM, et al. Understanding the pathophysiology of typical acute respiratory distress syndrome and severe COVID-19. *Expert Rev Respir Med.*2022;1–10.
  80. Huang S, Wang J, Liu F, Liu J, Cao G, Yang C, et al. COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. *Hypertens Res.* 2020;43(8):824–31.
  81. Aslanbeigi F, Rahimi H, Malekipour A, Pahlevani H, Najafizadeh M, Ehteram H, et al. Association between hypertension and clinical outcomes in COVID-19 patients: a case-controlled study. *Ann Med Surg.* 2023;85(7):3258–63.
  82. Zhang Y, Murugesan P, Huang K, Cai H. NADPH oxidases and oxidase crosstalk in cardiovascular diseases: novel therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(3):170–94. A
  83. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol.* 2019;19(8):517–32.
  84. Dhaun N, Webb DJ. Endothelins in cardiovascular biology and therapeutics. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16(8):491–502.
  85. Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp Physiol.*2008;93(5):543–8.
  86. Huang S, Wang J, Liu F, Liu J, Cao G, Yang C, et al. COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. *Hypertens Res.* 2020;43(8):824–31.
  87. Widianita N, Wibowo RM. Comparison of Death Rates between COVID-19 Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and without Type 2 Diabetes Mellitus. *Muhammadiyah Med J.* 2023;4(1):45.
  88. Kania M, Koń B, Kamiński K, Hohendorff J, Witek P, Klupa T, et al. Diabetes as a risk factor of death in hospitalized COVID-19 patients – an analysis of a National Hospitalization Database from Poland, 2020. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14.
  89. Sharma P, Behl T, Sharma N, Singh S, Grewal AS, Albarrati A, et al. COVID-19 and diabetes: Association intensify risk factors for morbidity and mortality. *Biomed Pharmacother.* 2022;151:113089.
  90. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Reports.*2020;5(8):1149–60.
  91. Pan X wu, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang L hui, Cui X gang. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1114–6.
  92. Chávez-Valencia V, Orizaga-de-la-Cruz C, Lagunas-Rangel FA. Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: Pathogenesis, Clinical Characteristics, Therapy, and Mortality. *Diseases.* 2022;10(3):53.
  93. Investigators CIG on behalf of the RN and the CI. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2021;47(1):60–73.
  94. Setiyawan S, Octaverlita GV, Suryandari D. relationship between sequential organ failure assessment (SOFA) score and mortality in covid-19 patients with ARDS. *J Keperawatan Padjadjaran.* 2023;11(1):12–7.
  95. Gupta T, Puskarich MA, DeVos E, Javed A, Smotherman C, Sterling SA, et al. Sequential Organ Failure Assessment Component Score Prediction of In-hospital

Mortality From Sepsis. *J Intensive Care Med.* 2020;35(8):810–7.