



TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

PENYAKIT KOMORBID SEBAGAI FAKTOR RISIKO MORTALITAS PASIEN COVID-19

Komang Pranayoga Prandhana Putra Nartha^{1*}, Prima Belia Fathana²

¹ Peserta didik Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

² Staf Pengajar Bagian Paru, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*Korespondensi:

aanpranayoga11@gmail.com

Abstrak

Penyakit Coronavirus 2019 (COVID-19) adalah penyakit saluran pernafasan menular yang disebabkan oleh Coronavirus jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya yaitu SARS-CoV-2. Tingginya kasus kematian pada pasien COVID-19 dikaitkan dengan adanya penyakit penyerta seperti hipertensi, diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, penyakit paru obstruktif kronis, penyakit ginjal, kanker dan penyakit hati. Mekanisme patofisiologi komorbid dalam memperburuk gejala serta meningkatkan risiko mortalitas pada pasien COVID-19 sangat kompleks dan beragam. Pada penderita hipertensi, penyakit paru obstruktif kronis, dan penyakit ginjal terjadi peningkatan ekspresi reseptor ACE-2 menyebabkan sangat rentan terinfeksi COVID-19. Penurunan dan melemahnya sistem imun tubuh memainkan peran penting dalam perburukan gejala penyakit COVID-19 pada pasien kanker, penyakit hati dan penyakit kardiovaskular. Pada pasien diabetes, gangguan fungsi sel T dan peningkatan kadar interleukin-6 (IL-6) berperan dalam meningkatnya derajat penyakit COVID-19. Sedangkan pada pasien asma, ikatan silang IgE serta menurunnya produksi interferon menyebabkan pasien asma lebih rentan terinfeksi virus dan dapat memperburuk gejala serta eksaserbasi asma.

Kata kunci: COVID-19, Penyakit Komorbid, Mortalitas

PENDAHULUAN

Pada tanggal 31 Desember 2019, World Health Organization (WHO) melaporkan kasus pneumonia yang tidak diketahui sebab pastinya di Kota Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Secara resmi, WHO menamakan penyakit ini Coronavirus Disease-19 (COVID-19) dan nama virus tersebut adalah Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).¹ Penyebaran COVID-19 berlangsung sangat cepat hal ini dapat dilihat dengan adanya peningkatan angka kejadian atau kasus setiap hari baik secara nasional maupun global. Menurut data WHO hingga tanggal 15 Juli 2021, tercatat sebanyak 188.128.952 kasus terkonfirmasi positif COVID-19 dan jumlah total kematian akibat COVID-19 sebanyak 4.059.339 orang diseluruh dunia. Kematian tertinggi dilaporkan pada usia 80 tahun keatas yaitu mencapai 21%.²

Tingginya angka kematian COVID-19 pada kelompok lansia, dikaitkan dengan sistem imun dan fungsi-fungsi organ tubuh yang mulai menurun serta adanya faktor komorbid yang menyertainya.³ Selain usia dan penyakit komorbid, derajat penyakit dan jenis kelamin juga berpengaruh terhadap mortalitas pasien COVID-19. Seseorang dengan derajat penyakit berat dan kritis dengan saturasi oksigen 84–80% memiliki risiko 4,44 kali lebih tinggi untuk meninggal dibandingkan dengan pasien derajat ringan-sedang dengan kadar saturasi oksigen >90%.⁴ Sedangkan jenis kelamin laki-laki lebih berisiko menderita manifestasi klinis yang lebih buruk serta menderita komplikasi akibat COVID-19 dibandingkan dengan jenis kelamin perempuan.⁵

Penyakit komorbid berupa penyakit kardiovaskular, penyakit paru, diabetes melitus serta hipertensi mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap perburukan gejala serta



mortalitas pasien COVID-19. Hal ini didukung dengan penelitian yang mengatakan pasien COVID-19 dengan penyakit komorbid kardiovaskuler memiliki risiko 5 kali lebih tinggi untuk mengalami kematian dibandingkan tanpa penyakit kardiovaskuler.⁶ Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk menelaah peran penyakit komorbid sebagai faktor risiko kematian pasien COVID-19. Dalam tinjauan pustaka ini akan dibahas mengenai patofisiologi dari hipertensi, diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, penyakit paru obstruktif kronis, penyakit ginjal, asma, kanker, dan penyakit hati yang dapat mempengaruhi perburukan gejala serta mortalitas pada pasien COVID-19.

Corona Virus Disease 2019

Penyakit Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) adalah penyakit saluran pernafasan menular yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 yang merupakan Coronavirus jenis baru yang belum pernah diidentifikasi sebelumnya. Coronavirus merupakan virus RNA strain tunggal positif yang tergolong ke dalam ordo Nidovirales, keluarga Coronaviridae. Coronaviridae dibedakan berdasarkan serotipe dan karakteristik genom menjadi dua sub famili yaitu Coronavirinae dan Torovirinae. Subfamili Coronavirinae ini meliputi empat genus yaitu Alphacoronavirus (alphaCoV), Betacoronavirus (betaCoV), Deltacoronavirus (deltaCoV), dan Gammacoronavirus (gammaCoV).⁷

Gambaran klinis COVID-19 sangatlah bervariasi, mulai dari keadaan tanpa gejala hingga sindrom gangguan pernapasan akut dan disfungsi multi organ.⁸ Gejala yang paling sering ditemukan pada pasien COVID-19 adalah demam (58,66%), batuk (54,52%), dan sesak nafas yaitu sebesar 30,82%. Pasien juga mengeluhkan gejala lain yaitu berupa malaise (29,75%), kelelahan (28,16%), batuk berdahak (25,33%), anoreksia (20,26%), nyeri otot (16,9%), bersin (14,71%), sakit tenggorokan (14,41%), rhinitis (14,29%), nyeri dada (11,49%) dan diare sebesar 9,59%.⁹

Penyakit Komorbid

Komorbidity merupakan keadaan dimana terdapatnya dua atau lebih penyakit yang terdiagnosis medis secara bersamaan pada individu yang sama. Dengan penuaan, keberadaan komorbidity meningkat nyata, karena frekuensi penyakit kronik pada individu meningkat sebanding dengan bertambahnya usia.¹⁰

Penelitian yang dilakukan oleh Khan pada tahun 2020 menggunakan 27.670 sampel didapatkan hasil berupa sejumlah 7.558 sampel (27%) memiliki setidaknya satu atau lebih komorbid. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Gao et al pada tahun 2020 dari sejumlah 105 pasien lansia yang diteliti, penyakit hipertensi merupakan komorbid yang paling sering ditemukan yaitu sebesar 43,8%. Komorbid lain yang juga lazim ditemukan diantaranya adalah penyakit diabetes melitus sebesar 25,7%, penyakit kardiovaskular 16,2%, Penyakit paru obstruktif kronis 8,6% dan penyakit ginjal sebanyak 4,8%.¹¹

Hipertensi dan COVID-19

Pada pasien yang menderita hipertensi, angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEi), dan angiotensin receptor blocker (ARB) sering digunakan untuk tujuan pengobatan. Inhibitor ini, bila digunakan dalam jumlah tinggi dapat meningkatkan ekspresi reseptor angiotensin converting enzyme tipe 2 (ACE-2), sehingga menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi SARS-CoV-2. Ekspresi yang tinggi dari sel-sel reseptor di paru membuat infeksi lebih rentan, dan memungkinkan cedera paru yang lebih parah.¹²

Di sisi lain, penelitian menunjukkan bahwa ACE-2 adalah agen antiinflamasi yang dapat melindungi terhadap cedera paru, cedera ginjal, dan sindrom gangguan pernapasan, yang merupakan komplikasi parah yang umum pada COVID-19. Meskipun terdapat penelitian yang menunjukkan bahwa penggunaan ARB dan ACEi dapat meningkatkan



ekspresi ACE-2, saat ini ACEi dan ARB masih menjadi pilihan terapi utama untuk mempertahankan tekanan darah pada pasien hipertensi dengan COVID-19.¹²

Diabetes Melitus dan COVID-19

Pada penderita diabetes melitus cenderung lebih mudah terkena infeksi karena kemampuan sel fagosit terganggu. Terdapat juga faktor-faktor lain yang dapat meningkatkan risiko COVID-19 pada pasien diabetes melitus. Pada pasien diabetes melitus tipe 1 maupun 2 terjadi peningkatan ekspresi reseptor ACE-2 yaitu sebagai tempat masuknya virus ke dalam sel manusia. Selain itu protease terikat membran tipe 1 atau furin juga diekspresikan dalam kadar tinggi pada pasien diabetes melitus. Furin ini terlibat dalam masuknya virus ke dalam sel inang dengan mengurangi ketergantungan SARS-CoV-2 pada protease manusia.¹⁰

Spike protein SARS-CoV-2 yang menempel pada reseptor ACE-2 diaktifkan oleh kadar furin yang sangat tinggi jumlahnya. Waktu sebelum protein spike teraktivasi merupakan waktu virus dapat masuk kedalam sel dan lolos dari sistem kekebalan tubuh manusia. Oleh karena itu, respon imun yang tidak teratur dengan peningkatan reseptor ACE-2 dan ekspresi furin dapat menyebabkan tingkat peradangan paru yang lebih tinggi dan kadar insulin yang lebih rendah. Selain itu, gangguan fungsi sel T dan peningkatan kadar interleukin-6 (IL-6) juga memainkan peran yang menentukan dalam perkembangan penyakit COVID-19 pada penderita diabetes melitus.¹⁰

Penyakit Kardiovaskular dan COVID-19

Sebuah penelitian yang dilakukan di Wuhan mencatat angka mortalitas pasien COVID-19 dengan komorbid Penyakit kardiovaskular / cardiovascular disease (CVD) adalah tertinggi dibanding komorbid lain yaitu sebesar 10,5%. Mekanisme di balik hubungan antara Penyakit

kardiovaskular dan COVID-19 tidak sepenuhnya diketahui, sebagian besar pasien COVID-19 dengan penyakit kardiovaskular dilaporkan memiliki sistem kekebalan tubuh yang terganggu dan menurun.¹³

Terdapatnya reseptor ACE-2 sebagai tempat masuknya virus COVID-19 pada sel otot jantung menunjukkan potensi keterlibatan sistem kardiovaskular dalam infeksi COVID-19. Pada infeksi akut, pasien CVD dengan COVID-19 memiliki risiko lebih tinggi untuk berkembang menjadi sindrom koroner akut. Sindrom ini mengakibatkan ketidakseimbangan antara suplai dan kebutuhan oksigen sehingga akhirnya menyebabkan cedera atau infark miokard. Selain itu, peningkatan tingkat sitokin inflamasi pada kasus COVID-19 memerantarai aterosklerosis, aktivasi prokoagulan, dan ketidakstabilan hemodinamik yang menyebabkan iskemia dan thrombosis sehingga komorbiditas kardiovaskular pada pasien COVID-19 membutuhkan perawatan segera untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas.¹⁴

Penyakit Paru Obstruktif Kronis dan COVID-19

Studi kohort yang dilakukan oleh Leung et al pada tahun 2020 menggunakan sampel jaringan paru dan epitel saluran napas penderita penyakit paru obstruktif kronis dan perokok, didapatkan hasil berupa peningkatan ekspresi reseptor ACE-2 secara signifikan pada kelompok orang yang mengidap penyakit paru obstruktif kronis dan perokok. Merokok dikaitkan dengan ekspresi ACE-2 yang lebih tinggi dibandingkan dengan seseorang yang tidak pernah perokok. Paparan nikotin pada seorang perokok juga dikatakan berhubungan signifikan dengan tingkat ekspresi reseptor ACE-2 yang meningkat.¹⁵

Penyakit Ginjal dan COVID-19

Pasien dengan penyakit ginjal lebih mungkin menderita infeksi COVID-19 karena peningkatan ekspresi ACE-2. Kerentanan ginjal



terhadap infeksi SARS-CoV-2 ditentukan oleh adanya reseptor ACE-2 yang digunakan sebagai pintu masuknya virus ke dalam sel target dan replikasi virus selanjutnya. Reseptor SARS-CoV-2, yaitu ACE-2, secara luas diekspresikan dalam sel epitel proksimal, endotel vascular, sel otot polos dan podosit ginjal. ACE-2 mendukung fungsi ginjal melalui produksi enzim angiotensin yang memberikan tindakan vasodilatasi, anti-inflamasi dan antifibrotic.¹⁶

Pasien Penyakit Ginjal Kronis (PGK) terutama yang menjalani dialisis atau transplantasi ginjal merupakan kelompok dengan daya tahan tubuh yang rendah sehingga rentan terkena COVID-19. Pasien transplantasi harus sangat hati-hati dan disiplin dalam pencegahan infeksi, tetap tinggal di rumah, mengurangi kontak, menggunakan masker, dan tetap melanjutkan obat rutinnya.¹⁷

Asma dan COVID-19

Asma adalah penyakit saluran nafas dan berhubungan dengan inflamasi. Mekanisme perbaikan saluran napas yang abnormal menyebabkan remodeling struktural pada saluran nafas. Sebagian besar pasien asma menunjukkan respons imun tipe 2 (Th2) yang didominasi T helper, yang melibatkan sel imun tipe 2 (termasuk sel Th2, eosinofil, sel limfoid bawaan grup 2, dan sel mast) dan sitokin (termasuk IL-4, IL-5, dan IL-13).¹⁸

Penderita asma lebih rentan terinfeksi virus tidak terkecuali virus COVID-19. Hal ini dikarenakan oleh banyak hal, sebagai contoh ikatan silang IgE pada pasien asma dapat mengurangi respon antivirus terutama dengan membatalkan produksi interferon (IFN). Selain itu kemampuan sitokin Th2 dan TGF- β untuk menekan produksi IFN yang diinduksi oleh adanya virus juga menyebabkan pasien asma lebih rentan terinfeksi virus dan dapat memperburuk gejala serta eksaserbasi asma.¹⁸

Kanker dan COVID-19

Kanker adalah sekelompok penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan tidak terkendali sel tubuh tertentu yang berakibat merusak sel dan jaringan tubuh lain. Lemahnya respon imun pada pasien yang menderita kanker menyebabkan risiko lebih tinggi terkena infeksi COVID-19. Studi menunjukkan bahwa COVID-19 meningkatkan komplikasi dan risiko kematian secara keseluruhan pada pasien kanker. Dibandingkan dengan populasi umum, penderita kanker memiliki kerentanan 3 kali lipat terhadap kematian akibat COVID-19 karena sistem kekebalannya dapat dilemahkan oleh kanker dan pengobatannya. Penelitian ini dilakukan pada 105 pasien COVID-19 yang menderita kanker dan 536 pasien yang tidak menderita kanker. Pasien kanker memiliki angka kematian yang relatif tinggi, angka masuk ICU yang tinggi, peluang penggunaan ventilasi mekanik invasif yang tinggi, dan risiko tinggi mengalami gejala kritis dibandingkan pasien non-kanker akibat COVID-19.¹⁹

Penyakit Hati dan COVID-19

Penyakit hati kronis yang biasanya disebabkan oleh hepatitis B dan C kronis atau disebabkan oleh penyakit hati akibat alkohol dan penyakit hati yang tidak terkait alkohol dapat berkembang menjadi sirosis hepatic dan hepatoseluler karsinoma (HCC). Sirosis, hepatitis virus, dan HCC menyumbang sekitar 2 juta kematian per tahun di seluruh dunia. Sel hati, terutama hepatosit, merupakan sumber utama protein yang terlibat dalam respon imun bawaan dan adaptif tubuh. Hal ini menunjukkan bahwa apabila seseorang menderita penyakit hati juga akan menurunkan sistem imun tubuhnya akibat kurangnya sintesis hepatic protein yang terlibat dalam imunitas bawaan tubuh.²⁰

Menurunnya imunitas tubuh pada pasien dengan penyakit hati dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi COVID-19. Selain itu, pasien penyakit hati kronis dengan infeksi COVID-19 memiliki tingkat mortalitas yang lebih tinggi 4,5 kali dibandingkan dengan pasien tanpa infeksi COVID-19.²¹ Selain dampak prognostik buruk



tersebut, infeksi COVID-19 juga berdampak negatif terhadap kesehatan hati pada individu yang sebelumnya sehat. Data klinis yang tersedia menunjukkan bahwa pasien COVID-19 umumnya menunjukkan tes fungsi hati yang abnormal, seperti meningkatnya aspartate transferase (AST) dan alanine transferase (ALT).²²

KESIMPULAN

Coronavirus Disease-19 (COVID-19) merupakan penyakit pernafasan menular yang saat ini sudah menyebar hampir diseluruh dunia. Penyebaran penyakit yang berlangsung sangat cepat dan minimnya pengetahuan serta penanganan terkait penyakit ini menyebabkan sangat tingginya angka mortalitas. Komorbid berupa hipertensi, diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, penyakit paru obstruktif kronis, penyakit ginjal, asma, kanker dan penyakit hati merupakan faktor risiko yang dapat memimbulkan manifestasi klinis yang lebih buruk serta meningkatkan risiko mortalitas pada pasien COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kementerian Kesehatan RI. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Corona Virus deases (Covid-19). Kementerian Kesehat [Internet]. 2020;5:178. Available from: https://covid19.go.id/storage/app/media/Protokol/REV-05_Pedoman_P2_COVID-19_13_Juli_2020.pdf
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2021 Jul 17]. Available from: <https://covid19.who.int/>
3. Hamid S, Mir MY, Rohela GK. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes New Infect* [Internet]. 2020;35:100679. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100679>
4. Mejía F, Medina C, Cornejo E, Morello E, Vásquez S, Alave J, et al. Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. *PLoS One*. 2020;15(12 December):1–12.
5. Vahidy FS, Pan AP, Ahnstedt H, Munshi Y, Choi HA, Tiruneh Y, et al. Sex differences in susceptibility, severity, and outcomes of coronavirus disease 2019: Cross-sectional analysis from a diverse US metropolitan area. *PLoS One*

[Internet]. 2021;16(1 January):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0245556>

6. Mahmood M. Risk factors associated with mortality in COVID-19 patients: a retrospective case control study. 2020;1–11.
7. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020;288(2):192–206.
8. Daniel P, Oran. AM EJ. A Narrative Review Annals of Internal Medicine Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. 2020;43(6).
9. Mesquita R, Carlos L, Silva F, Fernanda J, Santos M, Farias T, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population : systematic review. 2021;377–82.
10. Khan MA. Effects of underlying morbidities on the occurrence of deaths in COVID-19 patients : A systematic review and meta-analysis. 2020;10(2):1–14.
11. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. 2020;(January).
12. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Correspondence hypertension and increased risk for. *Lancet Respir* [Internet]. 2020;2600(20):30116. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
13. Dan S, Pant M, Upadhyay SK. The Case Fatality Rate in COVID-19 Patients With Cardiovascular Disease: Global Health Challenge and Paradigm in the Current Pandemic. *Curr Pharmacol Reports*. 2020;6(6):315–24.
14. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020;13(January):1833–9.
15. Leung JM, Niiikura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J* [Internet]. 2020;56(2):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02108-2020>
16. Armaly Z, Kinaneh S, Skorecki K. Renal Manifestations of Covid-19: Physiology and Pathophysiology. *J Clin Med*. 2021;10(6):1216.
17. PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI. Pedoman tatalaksana COVID-19 Edisi 3 Desember 2020 [Internet]. Pedoman Tatalaksana COVID-19. 2020. 36–37 p. Available from: <https://www.papdi.or.id/download/983-pedoman-tatalaksana-covid-19-edisi-3-desember-2020>
18. Ramakrishnan RK, Heialy S AI, Hamid Q. Implications of preexisting asthma on COVID-19 pathogenesis. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2021;320(5):L880–91.
19. Pathania AS, Prathipati P, Abdul BAA, Chava S, Katta SS, Gupta SC, et al. COVID-19 and cancer comorbidity:



Therapeutic opportunities and challenges. *Theranostics*. 2020;11(2):731–53.

20. Ahmad A, Ishtiaq SM, Khan JA, Aslam R, Ali S, Arshad MI. COVID-19 and comorbidities of hepatic diseases in a global perspective. *World J Gastroenterol*. 2021;27(13):1296–310.

21. Ge J, Pletcher MJ, Lai JC, Harper JR, Chute CG, Haendel MA. Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Patients With Chronic Liver Disease and Cirrhosis: A National COVID Cohort Collaborative Study. *Gastroenterology*. 2021;

22. Martinez MA, Franco S. Impact of COVID-19 in Liver Disease Progression . *Hepatol Commun*. 2021;5(7):1138–50.