



RISIKO KEPARAHAN PADA PASIEN COVID-19 DENGAN KOMORBIDITAS PENYAKIT GINJAL KRONIS: META ANALISIS

Tri Yuniarti, Siti Maesaroh, Anita Dewi Lieskusumastuti, Joko Tri Atmojo, Aris Widiyanto, Hakim Anasulfalah

STIKES Mamba'ul 'Ulum Surakarta, Jl. Ring Road Km 03, Mojosongo, Jebres, Surakarta, Jawa Tengah 57127, Indonesia

*yuniartitri3006@gmail.com

ABSTRAK

COVID-19 adalah penyakit yang disebabkan oleh *severe acute respiratory coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Hipertensi, diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, penyakit paru obstruktif kronik, penyakit ginjal kronis, penyakit serebrovasular, dan kanker merupakan beberapa komorbid dari *COVID-19* yang terbanyak pada saat ini. Penelitian ini bertujuan untuk mengestimasi besarnya risiko tingkat keparahan pada pasien *COVID-19* dengan komorbiditas penyakit ginjal kronis, dengan meta analisis. Penelitian ini merupakan *systematic review* dan meta analisis dengan PICO sebagai berikut, *population*: pasien *COVID-19*. *Intervention*: komorbiditas penyakit ginjal kronis. *Comparison*: tanpa komorbiditas penyakit ginjal kronis. *Outcome*: keparahan. Artikel yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari tiga *database* yaitu *Google Scholar*, *Pubmed*, dan *Science Direct*. Kata kunci untuk mencari artikel "*Chronic Renal Disease*" OR "*Chronic Kidney Disease*" AND *COVID-19* OR SARS-CoV-2 AND *Severity*. Artikel yang digunakan dari tahun 2020 – 2022. Pemilihan artikel dilakukan dengan menggunakan *PRISMA flow diagram*. Artikel dianalisis menggunakan aplikasi *Review Manager 5.3*. Sebanyak 8 studi kohor melibatkan 234,124 pasien *COVID-19* dari Amerika, Eropa, dan Asia terpilih untuk dilakukan *systematic review* dan meta analisis. Data yang dikumpulkan menunjukkan pasien *COVID-19* dengan komorbiditas penyakit ginjal kronis memiliki risiko tingkat keparahan sebanyak 2.43 kali dibandingkan dengan pasien *COVID-19* tanpa komorbiditas penyakit ginjal kronis (aOR= 2.43; CI 95%= 1.56 hingga 3.52; p< 0.001). Penyakit ginjal kronis meningkatkan risiko keparahan pada pasien *COVID-19*.

Kata kunci: *chronic kidney disease*; *COVID-19*; SARS-CoV-2; *severity*

RISK OF SEVERITY IN COVID-19 PATIENTS WITH COMMORBIDITY OF CHRONIC KIDNEY DISEASE: A META ANALYSIS

ABSTRACT

COVID-19 is a disease caused by *severe acute respiratory coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, cerebrovascular disease, and cancer are some of the most common comorbidities of *COVID-19* at present. This study aims to estimate the magnitude of the risk of severity in *COVID-19* patients with comorbid chronic kidney disease, using a meta-analysis. This study is a systematic review and meta-analysis with the following PICO, *population*: *COVID-19* patients. *Intervention*: comorbid chronic kidney disease. *Comparison*: without comorbid chronic kidney disease. *Outcome*: severity. The articles used in this study were obtained from three databases, namely *Google Scholar*, *Pubmed*, and *Science Direct*. Keywords to search for articles "*Chronic Renal Disease*" OR "*Chronic Kidney Disease*" AND *COVID-19* OR SARS-CoV-2 AND *Severity*. Articles used from 2020 – 2022. The selection of articles is done using the *PRISMA flow diagram*. Articles were analyzed using the *Review Manager 5.3* application. A total of 8 cohort studies involving 234,124 *COVID-19* patients from America, Europe and Asia were selected for systematic review and meta-analysis. The data collected showed that *COVID-19* patients with comorbid chronic kidney disease had a 2.43 times the risk of severity compared to *COVID-19* patients without comorbid chronic kidney disease (aOR= 2.43; 95%

CI= 1.56 to 3.52; p < 0.001). Chronic kidney disease increases the risk of severity in COVID-19 patients.

Keywords: *chronic kidney disease; COVID-19; SARS-CoV-2; severity*

PENDAHULUAN

COVID-19, merupakan penyakit yang pertama kali muncul di Wuhan, china pada Desember 2019 (Widiyanto, 2022). (WHO) memastikan bahwa COVID-19 disebabkan oleh sindrom pernafasan akut yang parah coronavirus . Data Global menunjukkan pada tahun 2021 jumlah kasus terkonfirmasi COVID-19 di wilayah WHO adalah 91.014.944 di Amerika, 71.486.376 di Eropa, 43.300.384 di Asia Tenggara, 15.934.629. Amerika memiliki jumlah kematian COVID-19 tertinggi (2.235.162), diikuti oleh Eropa (1.355.383), Asia Tenggara (680.736) (WHO, 2021).

Gejala umum yang terkait dengan infeksi virus SARS-CoV-2 meliputi demam (98%), batuk (76%), dan nyeri otot atau kelelahan (44%) (Huang et al., 2020). Beberapa pasien mengalami produksi sputum, pilek, sesak dada, sakit tenggorokan, mual, muntah, diare, sakit kepala, ageusia, dan anosmia beberapa hari sebelum timbulnya demam, yang menunjukkan bahwa demam merupakan gejala yang penting tetapi bukan satu-satunya gejala awal infeksi adalah Beberapa pasien hanya mengalami demam ringan, kelelahan ringan, atau bahkan tanpa gejala sama sekali (Guan et al., 2020; (Chen et al., 2020). COVID-19 terutama menyerang paru-paru, beberapa komorbid dapat memperparah dari kondisi pasien COVID-19, penyakit ginjal merupakan salah satu komorbid yang dapat menyebabkan keparahan, disfungsi ginjal terjadi melalui mekanisme multifaktorial yang tidak jelas dan kemungkinan besar. Mekanisme masuknya dapat difasilitasi oleh enzim pengubah angiotensin-2 (ACE2), protease serin transmembran seluler 2 (TMPRSS2), dan cathepsin L (CTSL), yang sangat diekspresikan dalam jaringan ginjal. Selain itu, mekanisme lain yang dapat menyebabkan nekrosis tubular antara lain: Sepsis, badai sitokin, syok/ketidakstabilan hemodinamik, rhabdomyolisis, infeksi virus langsung. Invasi, faktor terkait obat nefrotoksik dan hipoksia jaringan ginjal. Lebih khusus lagi, infeksi virus juga dapat menyebabkan kerusakan tubular dengan mengakumulasi kompleks serangan membran (MAC) di tubulus dan menginfiltrasi makrofag CD68+ ke dalam interstitium tubular (Benedetti *et al.*, 2020). Selain itu, pasien dengan penyakit ginjal kronis komorbid (CKD) memiliki risiko infeksi saluran pernapasan atas dan pneumonia yang lebih tinggi karena keadaan pro-inflamasi yang persisten dan cacat pada imunitas bawaan dan adaptif (Cheng *et al.*, 2020).

Penyakit ginjal kronis mempengaruhi 8% sampai 16% dari populasi di seluruh dunia dan merupakan penyebab utama kematian (NIH, 2017; Gansevoort *et al.*, 2013; Matsushita *et al.*, 2020; Etgen *et al.*, 2012; Chin *et al.*, 2008; O'Callaghan *et al.*, 2011). Berdasarkan latar belakang tersebut, diperlukan penelitian yang komprehensif dari berbagai penelitian primer tentang risiko kematian pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit ginjal kronis. Penelitian ini bertujuan untuk mengestimasi besarnya risiko keparahan pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit ginjal kronis, dengan meta analisis studi primer yang dilakukan oleh penulis terdahulu.

METODE

Penelitian ini merupakan *systematic review* dan meta analisis. Artikel yang digunakan dalam penelitian ini diperoleh dari beberapa *database* yaitu *Google Scholar*, *Pubmed*, dan *Science Direct* antara tahun 2020 hingga 2022. Pemilihan artikel dilakukan dengan menggunakan

PRISMA *flow* diagram. Kata kunci untuk mencari artikel adalah sebagai berikut “*Chronic Renal Disease*” OR “*Chronic Kidney Disease*” AND COVID-19 OR SARS-CoV-2 AND *Severity*.

Kriteria inklusi dalam artikel penelitian ini adalah: artikel *full-text* dengan menggunakan desain studi kohor, subjek penelitian adalah pasien COVID-19, *outcome* penelitian adalah keparahan pasien COVID-19, analisis multivariat dengan *adjusted Odds Ratio* (aOR) untuk mengukur estimasi efek. Kriteria eksklusi dalam artikel penelitian ini adalah: artikel yang dipublikasikan dengan bahasa selain Bahasa Inggris, hasil statistik yang dilaporkan dalam bentuk analisis bivariat, artikel sebelum tahun 2020. Pencarian artikel dilakukan dengan mempertimbangkan kriteria kelayakan yang ditentukan menggunakan model PICO. *Population*: pasien COVID-19. *Intervention*: komorbiditas penyakit ginjal kronis. *Comparison*: tanpa komorbiditas penyakit ginjal kronis. *Outcome*: Keparahan.

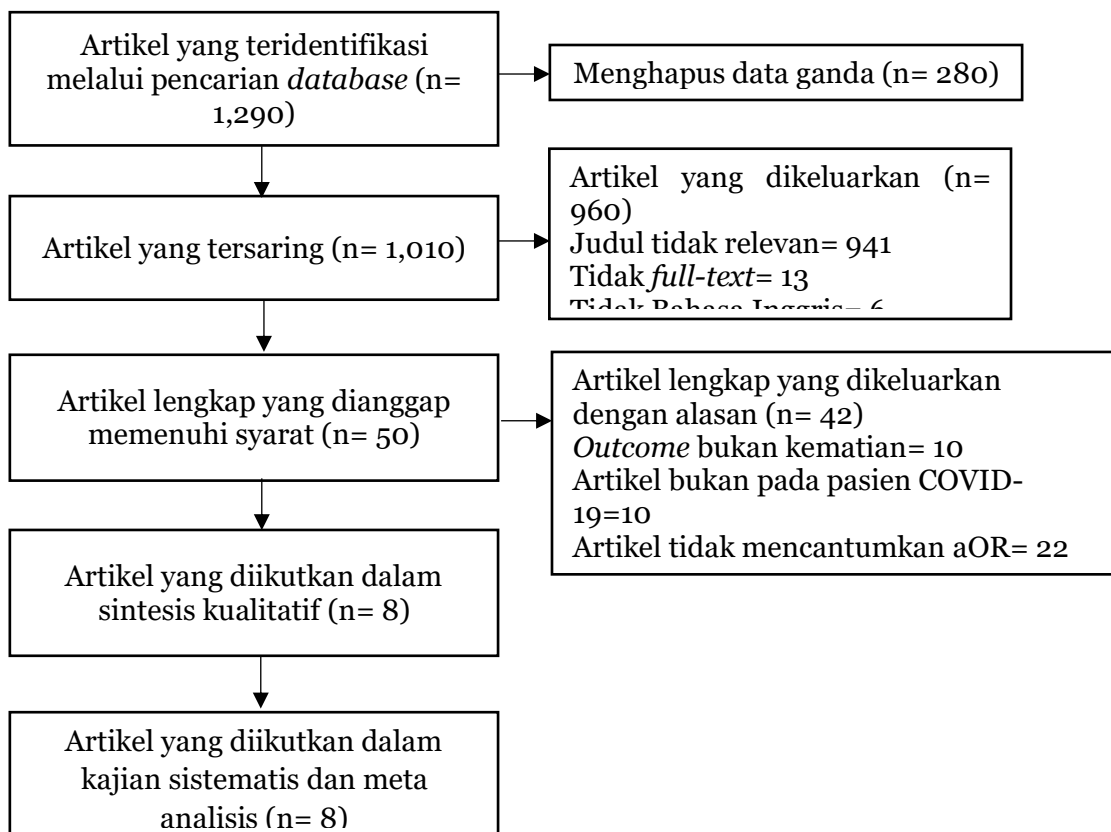
Komorbiditas penyakit ginjal kronis didefinisikan sebagai suatu kondisi yang menunjukkan adanya penurunan fungsi ginjal dalam waktu tiga bulan atau lebih, dengan pengkategorian komorbiditas penyakit ginjal kronis atau tanpa komorbiditas penyakit ginjal kronis. Instrumen yang digunakan adalah catatan kesehatan/rekam medis dan catatan pendataan petugas terkait diagnosis penyakit ginjal kronis. Skala pengukuran adalah kategorikal. Keparahan pada pasien COVID-19 didefinisikan sebagai status keparahan pasien yang didiagnosis COVID-19, dengan pengkategorian menggunakan ventilator mekanik atau tidak. Instrumen yang digunakan adalah dokumen keterangan penggunaan ventilator mekanik dengan diagnosis COVID-19. Skala pengukuran adalah kategorikal. Penelitian berpedoman pada PRISMA *flow* diagram dan penilaian kualitas menggunakan *Critical Appraisal Skills Program* (CASP, 2018). Data dalam penelitian dianalisis menggunakan aplikasi *Review Manager* (RevMan 5.3). *Forest plot* dan *funnel plot* digunakan untuk mengetahui ukuran hubungan dan heterogenitas data. *Fixed effect model* digunakan untuk data homogen, sementara *random effect model* untuk data heterogen di seluruh studi.

HASIL

Proses pencarian artikel dilakukan melalui beberapa *database* jurnal yang meliputi *Google Scholar*, *Pubmed*, dan *Science Direct*. Proses *review* artikel terkait dapat dilihat dalam PRISMA *flow* diagram pada gambar 1. Penelitian terkait risiko kematian pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit ginjal kronis terdiri dari 8 artikel dari proses pencarian awal menghasilkan 1,290 artikel, setelah proses penghapusan artikel yang terpublikasi didapatkan 1,010 artikel dengan 50 diantaranya memenuhi syarat untuk selanjutnya dilakukan *review full-text*. Sebanyak 8 artikel yang memenuhi penilaian kualitas dimasukkan dalam sintesis kuantitatif menggunakan meta analisis.

Dapat dilihat pada gambar 2 bahwa artikel penelitian berasal dari tiga benua, yaitu Amerika (New York, Amerika Serikat, Nicaragua), Eropa (Belanda, Swedia), dan Asia (China, Jepang, Jordania). Tabel 1, peneliti melakukan penilaian dari kualitas studi. Tabel 2 menubahkan 8 artikel dari studi kohor sebagai bukti keterkaitan pengaruh komorbiditas penyakit ginjal kronis terhadap risiko keparahan pasien COVID-19. Berdasarkan hasil *forest plot* studi kohor menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit ginjal kronis memiliki risiko keparahan sebanyak 2.34 kali dibandingkan dengan pasien COVID-19 tanpa komorbiditas penyakit ginjal kronis (aOR= 2.34; CI 95%= 1.56 hingga 3.52), dan hasil tersebut secara statistik signifikan ($p < 0.001$). Heterogenitas data penelitian menunjukkan $I^2 = 81\%$ sehingga penyebaran data dinyatakan heterogen (*random effect model*).

Hasil funnel plot menunjukkan distribusi estimasi efek berbagai studi primer dalam studi meta analisis ini yang tidak simetris di kanan dan kiri garis vertikal rata – rata estimasi efek. Estimasi efek studi primer lebihh banyak disebelah kanan garis vertikal rata – rata estimasi efek dibandingkan disebelah kiri, sehingga menunjukkan adanya bias publikasi. Karena sebaran sestimasi efek lebih banyak disebelah kanan garis vertikal dalam funnel plot, yang searah dengan letak gambar diamond pada forest plot (gambar 4.3) yang juga terletak disebelah kanan garis vertikal hipotesis nol, maka bias publikasi tersebut cenderung untuk melebih lebihkan efek sesungguhnya (Overestimate).



Gambar 1. PRISMA *flow* diagram



Gambar 2. Peta wilayah penelitian risiko keparahan pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit ginjal kronis

Tabel 1.
 Penilaian kualitas studi yang diterbitkan oleh Critical Appraisal Skills Program (CASP)

No	Indikator Penilaian	Publikasi (Penulis dan Tahun)					
		Feng He <i>et al.</i> (2020)	Collado <i>et al.</i> (2021)	Fried <i>et al.</i> (2021)	Appleman <i>et al.</i> (2022)	Chilimuri <i>et al.</i> (2020)	Sato <i>et al.</i> (2020)
1	Apakah penelitian ini membahas masalah yang jelas terfokus?	1	1	1	1	1	1
2	Apakah kelompok direkrut dengan cara yang dapat diterima?	1	1	1	1	1	1
3	Apakah paparan penyakit ginjal kronis diukur secara akurat untuk meminimalkan bias?	1	1	1	1	1	1
4	Apakah hasilnya (status kematian) diukur secara akurat untuk meminimalkan bias?	1	1	1	1	1	1
5	Apakah penulis mengidentifikasi semua faktor membingungkan yang penting? Apakah penulis telah memperhitungkan faktor-faktor membingungkan dalam desain dan/ atau analisis?	1	1	1	1	1	1
6	Apakah tindak lanjut subjek cukup lengkap?	1	1	1	1	1	1
7	Apakah tindak lanjut dari subjek cukup lama?	1	1	1	1	1	1
8	Apakah hasil penelitian ini dilaporkan dalam aOR?	1	1	1	1	1	1
9	Seberapa tepatnya hasilnya?	1	1	1	1	1	1
10	Apakah anda percaya hasilnya?	1	1	1	1	1	1
11	Dapatkah hasilnya diterapkan pada penduduk setempat?	1	1	1	1	1	1
12	Apakah hasil penelitian ini sesuai dengan bukti lain yang tersedia?	1	1	1	1	1	1
	Apakah implikasi dari penelitian ini untuk praktik?	1	1	1	1	1	1
	Total	12	12	12	12	12	12

Keterangan:

1: Ya; 0: Tidak

Lanjutan Tabel 1

No	Indikator Penilaian	Publikasi (Penulis dan Tahun)	
		Svennson <i>et al.</i> (2021)	Kabbaha <i>et al.</i> (2021)
1	Apakah penelitian ini membahas masalah yang jelas terfokus?	1	1
2	Apakah kelompok direkrut dengan cara yang dapat diterima?	1	1
3	Apakah paparan penyakit ginjal kronis diukur secara akurat untuk meminimalkan bias?	1	1
4	Apakah hasilnya (status kematian) diukur secara akurat untuk meminimalkan bias?	1	1
5	Apakah penulis mengidentifikasi semua faktor membingungkan yang penting?	1	1
6	Apakah penulis telah memperhitungkan faktor-faktor membingungkan dalam desain dan/ atau analisis?	1	1
7	Apakah tindak lanjut subjek cukup lengkap?	1	1
8	Apakah tindak lanjut dari subjek cukup lama?	1	1
9	Apakah hasil penelitian ini dilaporkan dalam aOR?	1	1
10	Seberapa tepatnya hasilnya?	1	1
11	Apakah anda percaya hasilnya?	1	1
12	Dapatkah hasilnya diterapkan pada penduduk setempat?	1	1
13	Apakah hasil penelitian ini sesuai dengan bukti lain yang tersedia?	1	1
14	Apa implikasi dari penelitian ini untuk praktik?	1	1
Total		12	12

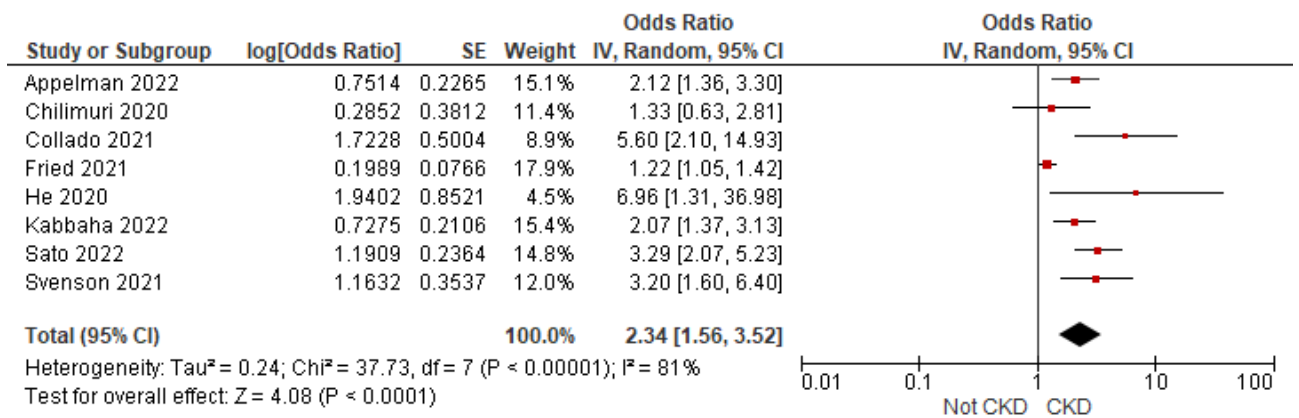
Keterangan:

1: Ya; 0: Tidak

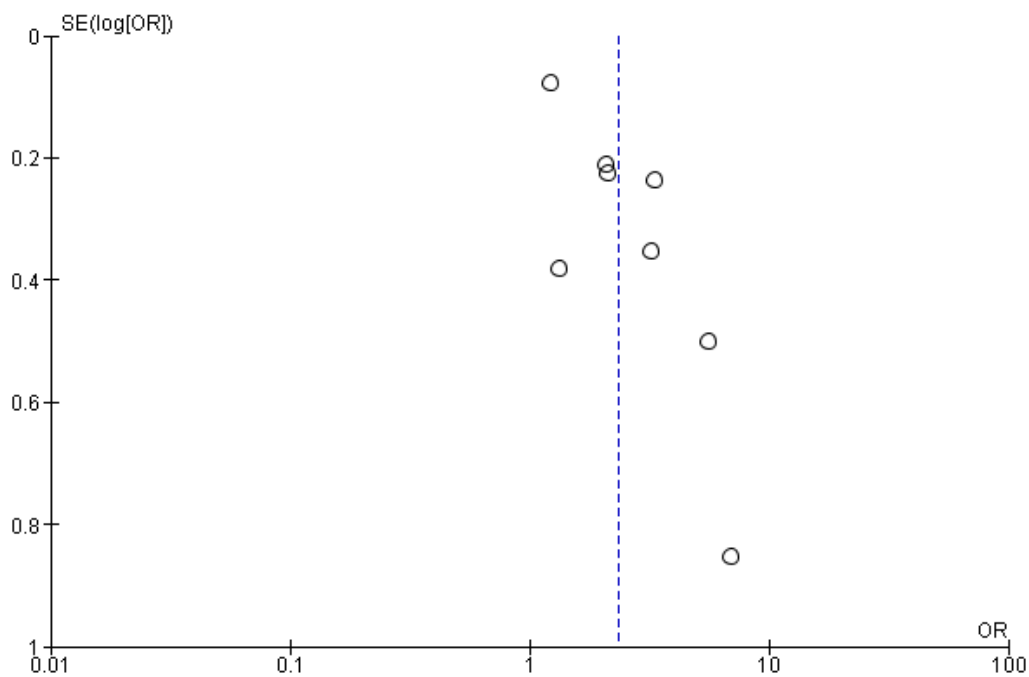
Tabel 2. Deskripsi studi primer yang dimasukkan dalam studi primer meta analisis

No	Penulis (Tahun)	Negara	Desain Studi	Sampel		P (Populasi)	I (Intervensi)	C (Komparasi)	O (Outcome)	a (OR CI 95%)
				N	K					
6.	Feng He <i>et al.</i> (2020)	China	Kohort Retrospektif	288	30	Pasien COVID-19 laki-laki dan perempuan usia	Komorbiditas penyakit ginjal kronis	Tanpa komorbiditas penyakit ginjal kronis	Keparahan Covid	96.131 hingga 37.56)
5.	Collado <i>et al.</i>	Nicaragua	Kohort Retrospektif	37	0	Pasien COVID-19 laki-laki dan	Komorbiditas penyakit	Tanpa komorbiditas	Keparahan, Mem	60 (2.10

(2021)					perempuan usia di atas 18 tahun	it ginjal kronis	penyakit ginjal kronis	butuh ventilasi mekanis	hingga 15.7)
Fr ied <i>et al.</i> (2021)	A merika	Ko hor Retrospektif	1 ,967	2 99	Pasien COVID-19	Ko morbiditas penyakit ginjal kronis	Tan pa komorbiditas penyakit ginjal kronis	K eparahan	1. 22 (1.05 hingga 1.43)
Apple men <i>et al.</i> (2022)	B elanda	Ko hor Retrospektif	3 762	3 89	Pasien COVID-19	Ko morbiditas penyakit ginjal kronis	Tan pa komorbiditas penyakit ginjal kronis	K eparahan, Mem butuhkan ventilasi mekanis	2. 12 (1.36 hingga 3.32)
Chili muri <i>et al.</i> (2021)	M ichigan	Ko hor Retrospektif	3 75	2 15	Pasien COVID-19 laki-laki dan perempuan usia rata-rata 65.2 tahun	Ko morbiditas penyakit ginjal kronis	Tan pa komorbiditas penyakit ginjal kronis	K eparahan, Mem butuhkan ventilasi mekanis	1. 33 (0.67 hingga 2.77)
Sato <i>et al.</i> (2022)	B rasil	Ko hor Retrospektif	5 00	1 71	Pasien COVID-19 laki-laki dan perempuan usia rata-rata 59.44 tahun	Ko morbiditas penyakit ginjal kronis	Tan pa komorbiditas penyakit ginjal kronis	K eparahan	3. 29 (2.07 hingga 7.45)
Svens son <i>et al.</i> (2021)	A merika Serikat	Ko hor Retrospektif	1 086	4 0	Pasien COVID-19 laki-laki dan perempuan usia \geq 18 tahun	Ko morbiditas penyakit ginjal kronis	Tan pa komorbiditas penyakit ginjal kronis	K eparahan	3. 20 (1.60 hingga 6.40)
Kabb aha <i>et al.</i> (2021)	I rlandia	Ko hor Retrospektif	1 613	3 65	Pasien COVID-19 laki-laki dan perempuan	Ko morbiditas penyakit ginjal kronis	Tan pa komorbiditas penyakit ginjal kronis	K eparahan, masuk ruang ICU	2. 07 (1.37 hingga 3.13)



Gambar 3. Forest Plot Risiko Kematian pada Pasien COVID-19 dengan Komorbiditas Penyakit Ginjal Kronis



Gambar 4. *Funnel Plot* Risiko Kematian pada Pasien COVID-19 dengan Komorbiditas Penyakit Ginjal Kronis

PEMBAHASAN

Studi meta-analisis ini penelitian mengangkat risiko keparahan pada pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit ginjal kronis. Penelitian ini membahas tentang penyakit ginjal kronis yang dianggap penting karena menjadi salah satu faktor risiko yang dapat memperparah pada pasien COVID-19. Dalam meta-analisis kami terhadap 8 studi yang melibatkan 15.017 pasien, kami menemukan bahwa penggunaan CKD, AKI, dan CRRT secara bersamaan lebih umum pada pasien dengan penyakit COVID-19 yang parah. Insiden AKI pada pasien dengan COVID-

19 ditemukan hingga 25% dari pasien yang sakit kritis dengan kondisi lain yang mendasarinya (Gabarre, 2020).

Komorbiditas penyakit ginjal kronis dapat meningkatkan risiko keparahan bahkan kematian pada pasien COVID-19. Hal ini sejalan dengan penelitian Almazeedi *et al.* (2020) mengungkapkan adanya pengaruh komorbiditas penyakit ginjal kronis terhadap kemungkinan dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU) atau peningkatan risiko kematian pasien COVID-19 (aOR= 2.19; 95% CI= 0.27 hingga 16.08). Beberapa penelitian telah menemukan hubungan yang signifikan antara gagal ginjal dan kematian. Cheng *et al.*, (2020) ditemukan bahwa pasien dengan penyakit ginjal saat masuk (peningkatan serum kreatinin awal) lebih mungkin dirawat di unit perawatan intensif dan menjalani ventilasi dan memiliki risiko perburukan yang lebih tinggi. Selain itu, penelitian ini menunjukkan bahwa indikator keterlibatan ginjal seperti: peningkatan kreatinin serum garis dasar, peningkatan nitrogen urea darah awal, proteinuria, dan hematuria dikaitkan dengan risiko kematian di rumah sakit yang lebih tinggi setelah disesuaikan dengan perancu seperti usia, jenis kelamin, penyakit, keparahan, komorbiditas dan jumlah leukosit (Cheng *et al.*, 2020).

Beberapa penelitian lain juga menyatakan bahwa usia, infeksi sekunder, adanya penyakit penyerta sebelumnya, serta adanya indikator inflamasi yang mengalami peningkatan dalam darah merupakan prediktor yang fatal pada kondisi pasien COVID-19. Pada kelompok pasien yang selamat memiliki perbedaan dengan kelompok pasien yang meninggal, yaitu adanya perbedaan yang bermakna dalam jumlah sel darah putih, nilai absolut limfosit, trombosit, albumin, bilirubin total, nitrogen urea darah, kreatinin darah, mioglobin, troponin jantung, C-reaktif protein (CRP) dan interleukin-6 (IL-6) (Ruan *et al.*, 2020). Ginjal merupakan salah satu organ yang memiliki reseptor ACE2. *Angiotensin-converting enzyme* (ACE) 2 adalah situs pengikatan umum (reseptor) untuk SARS-CoV dan SARS-CoV-2. Ketika seseorang mengalami penyakit ginjal kronis akan terjadi peningkatan ekspresi reseptor ACE2 (Ding *et al.*, 2004; Zou *et al.*, 2020). Ketika SARS-CoV-2 berikatan dengan reseptor ACE2, hal ini akan menghambat fungsi normal ACE sehingga dapat terjadi kerusakan jaringan (Bourgonje *et al.*, 2020).

Peradangan merupakan faktor yang sangat penting terkait dengan malnutrisi pada pasien dengan penyakit ginjal kronis. Berbagai sitokin dikaitkan dengan kejadian inflamasi, terutama IL-1, IL-6 dan TNF- α , yang merupakan sitokin proinflamasi yang terlibat langsung pada pasien penyakit ginjal kronis. Proses inflamasi dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif, yang menyebabkan pembentukan produk akhir glikosilasi lanjut (AGEs), AGEs dan reseptornya meningkatkan produksi monosit interleukin-6 (IL-6) dan pembentukan CRP yang berlebihan secara tidak langsung di hati, yang menyebabkan peradangan. Peradangan kronis, ditandai dengan peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6, semakin diakui sebagai faktor penting dalam perkembangan CKD. Pasien dengan CKD memiliki tingkat interleukin-6 (IL-6) yang tinggi. interleukin (IL-6) merupakan salah satu mediator inflamasi yang terkait dengan peningkatan kadar darah pada pasien dengan penyakit ginjal kronis. Akumulasi racun uremik, kelebihan cairan, perkembangan stres oksidatif dan penyakit CKD lainnya berkontribusi pada peningkatan kadar IL-6; Fungsi ginjal yang terganggu dengan mengurangi pembuangan IL-6 juga berkontribusi pada peningkatan kadarnya. Juga, prosedur dialisis membantu untuk merangsang respon inflamasi, yang pada gilirannya dapat meningkatkan produksi IL-6. (Rocha *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2020).

Pasien COVID-19 juga mengalami peningkatan kadar interleukin-6 (IL-6), yang merupakan penyumbang utama badai sitokin. Badai sitokin akan memicu respons imun inflamasi yang kuat, yang berkontribusi terhadap kejadian ARDS, kegagalan multi-organ, dan morbiditas parah pada pasien COVID-19 (Li et al., 2020). Selain itu, terjadi hiperfiltrasi pada ginjal, proses ini terjadi akibat vasokonstriksi arteriol ginjal yang menyebabkan peningkatan tekanan darah pada glomerulus. Tekanan yang meningkat dapat merusak sel endotel. Kerusakan sel endotel dapat diperparah pada kondisi infeksi SARS-CoV-2, yaitu mekanisme masuknya langsung SARS-CoV-2 ke dalam sel endotel vaskular, respon inflamasi sistemik di atas level dan hipoksia. Pasien dengan COVID-19 mengalami respons imun yang terlalu aktif dan menyebabkan badai sitokin sistemik yang memicunya *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). (Cuker dan Flora, 2021; Willim et al., 2020).

Akibatnya, mekanisme yang disebutkan di atas dapat berkontribusi pada perburukan kondisi pasien akibat infeksi SARS-CoV-2. Keterbatasan penelitian ini yaitu terdapat bias bahasa karena hanya menggunakan artikel berbahasa Inggris, bias publikasi yang ditunjukkan pada hasil *funnel plot*, serta bias penelusuran karena hanya menggunakan tiga *database*.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil Meta Analisis dari 8 artikel yang terdiri dari 8 negara yaitu, China, Nicaragua, Amerika, Belanda, New York, Japan, Swedia dan Jordania, berdasarkan hasil *forest plot* menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan komorbiditas penyakit ginjal kronis memiliki risiko keparahan sebanyak 2.34 kali dibandingkan dengan pasien COVID-19 tanpa komorbiditas penyakit ginjal kronis (aOR= 2.34; CI 95%= 1.56 hingga 3.52), dan hasil tersebut secara statistik signifikan ($p < 0.001$).

Heterogenitas data penelitian menunjukkan $I^2 = 81\%$ sehingga penyebaran data dinyatakan heterogen (*random effect model*). Hasil *funnel plot* menunjukkan distribusi estimasi efek berbagai studi primer dalam studi meta analisis ini yang tidak simetris di kanan dan kiri garis vertikal rata – rata estimasi efek. Estimasi efek studi primer lebih banyak disebelah kanan garis vertikal rata – rata estimasi efek dibandingkan disebelah kiri, sehingga menunjukkan adanya bias publikasi. Karena sebaran estimasi efek lebih banyak disebelah kanan garis vertikal dalam *funnel plot*, yang searah dengan letak gambar diamond pada *forest plot* (gambar 4.3) yang juga terletak disebelah kanan garis vertikal hipotesis nol, maka bias publikasi tersebut cenderung untuk melebih lebihkan efek sesungguhnya (Overestimate).

DAFTAR PUSTAKA

- Almazeedi S, Al-Youha S, Jamal MH, Al-Haddad M, Al-Muhaini A, Al-Ghimlas, Al-Sabbah S (2020). Characteristics, risk factors and outcomes among Kuwait's first consecutive 1096 patients diagnosed with COVID-19. *EClinicalMedicine*. 24 (100448) 1-9. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100448.
- Benedetti C, Waldman M, Zaza G, Riella LV, Cravedi P (2020). COVID-19 and The kidneys: an update. *Front Med (Lausanne)*. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00423>
- Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J, Navis GJ, Gordijn SJ, Bolling MC (2020). Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Pathol.* 251(3):228-248. doi: 10.1002/path.5471.

- CASP (2018). *Critical appraisal skills program cohort study checklist*. Retrieved from https://casp-uk.net/wpcontent/uploads/2018/01/CASP-Cohort-Study-Checklist_2018.pdf.
- Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ (2020). Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 525(1): 135-140. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071.
- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* ;97(5):829–38. <https://doi.org/10.1016/j.knit.2020.03.005>.
- Cuker A, Flora P (2021). *COVID-19: Hypercoagulability*. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-hypercoagulability>.
- Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, Wang H et al. (2004). Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 203 (2): 622-630. doi: 10.1002/-path.1560.
- Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19 (2020). *Intensive Care Med.*46(7):1339–48. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>.
- Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, Matsushita K et al. (2013). Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 382 (9889): 339-352. doi: 10.1016/S0140-6736(13)-60595-4.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, Liu L et al. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in china. *New Eng J Med.* 382 (18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S (2020). Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* 10 (2): 102-108. doi: 10.1016/j.jppha.2020.03.001.
- Matsushita K, Velde MVD, Astor BC, Woodward M, Levey AS, Jong PED, Coresh J et al. (2010). Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis of general population cohorts. *Lancet.* 375(9731): 2073-2081. doi: 10.1016/S0140 6736(10)60674-5.
- NIH (2017). *Chronic kidney disease (CKD)*. National institutes of health. Retrieved from <https://www.niddk.nih.gov/health-information/kidney-disease/chronic-kidney-disease-ckd/what-is-chronic-kidney-disease>.
- O’Callaghan CA, Shine B, Lasserson DS (2011). Chronic kidney disease: a large-scale population-based study of the effects of introducing the CKD-EPI formula for eGFR reporting. *BMJ Open.* 1 (2): 1-10. doi: 10.1136/bmjopen-2011-000308.
- Rocha S, Valente MJ, Coimbra S, Catarino C, Rocha-Pereira P, Oliveira JG, Madureira J et al. (2021). Interleukin 6 (rs1800795) and pentraxin 3 (rs2305619) polymorphisms-associ-

- tion with inflammation and all-cause mortality in end-stage renal disease patients on dialysis. *Sci Rep.* 11: 14768. doi: 10.1038/s41598-021-94075-x.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data from 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 46: 846-848. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- WHO (2021). *WHO coronavirus (COVID-19) Dashboard*. World Health Organization. Retrieved from <https://covid19.who.int/>.
- Widiyanto, A., Peristiowati, Y., Ellina, A. D., Duarsa, A. B. S., Fajria, A. S., & Atmojo, J. T. (2022). Peningkatan Imunitas Tubuh melalui Konsumsi Vitamin dalam Menghadapi Covid-19: Systematic Review. *Jurnal Keperawatan*, 14(S1), 95-104.
- Willim HA, Hardigaloeh AT, Supit AI, Handriyani (2020). Koagulopati pada Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Tinjauan Pustaka. *Intisari Sains Medis.* 11 (3): 749-756. doi: 10.15562/ism.v11i3.766.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z (2020). Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 12: 1-8. doi: 10.13.