

FAKTOR RISIKO UNTUK TINGKAT KEPARAHAN COVID-19: ANALISIS META

Fibia S. Cahyaningrum^{1*}, Isna A. S. K. Dewi²

^{1*,2}Institut Teknologi dan Bisnis Ahmad Dahlan Lamongan
Email: ^{1*}fibiasenta22@gmail.com, ²isnaayuskd@gmail.com

(Naskah masuk : 10 Januari 2023, direvisi : 14 Januari 2023, diterima : 16 Januari 2023, dipublikasikan : 20 Januari 2023)

Abstrak

Novel coronavirus adalah virus jenis baru yang menyebabkan COVID-19 di mana penyakit ini dapat memberikan dampak yang fatal kepada penderitanya. Empat studi mengenai COVID-19 telah dilakukan analisis meta mengenai faktor risiko gejala *dyspnea*, batuk, demam, diare, riwayat diabetes, hipertensi, *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD), gangguan fungsi hati, dan *Cardio Vascular Disease* (CVD) terhadap tingkat keparahan COVID-19. Hasil analisis meta untuk faktor risiko yang signifikan antara lain: *dyspnea* (OR=3.53, 95% CI: 2.62-4.75), diare (OR=1.73, 95% CI: 1.03-2.89), riwayat penyakit diabetes (OR=2.65, 95% CI: 1.77-3.98), hipertensi (OR=2.25, 95% CI: 1.64-3.08), COPD (OR=6.26, 95% CI: 2.47-15.87), dan CVD (OR=2.84, 95% CI: 1.64-4.90). Faktor risiko gejala batuk, gejala demam, dan riwayat gangguan fungsi hati tidak berhubungan dengan tingkat keparahan COVID-19.

Kata kunci: *Cormobidities, COVID-19, fixed effect, odds ratio, symptom.*

RISK FACTORS FOR COVID-19 SEVERITY: META-ANALYSIS

Abstract

Coronavirus is a new type of virus that causes COVID-19 where the disease causes a fatal impact on sufferers. Four studies about COVID-19 have been carried out by meta-analysis for dyspnea, cough, fever, diarrhea, history of diabetes, hypertension, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), impaired liver function, and Cardio Vascular Disease (CVD) risk factors against the severity of COVID-19. Meta-analysis results for significant risk factors include: dyspnea (OR=3.53, 95% CI: 2.62-4.75), diarrhea (OR=1.73, 95% CI: 1.03-2.89), history of diabetes (OR=2.65, 95% CI: 1.77-3.98), hypertension (OR=2.25, 95% CI: 1.64-3.08), COPD (OR=6.26, 95% CI: 2.47-15.87), and CVD (OR=2.84, 95% CI: 1.64-4.90).

Keywords: *Comorbidities, COVID-19, fixed effect, odds ratio, symptom.*

1. PENDAHULUAN

COVID-19 adalah penyakit baru yang disebabkan oleh novel coronavirus yang mana virus ini tergolong dalam virus baru yang berasal dari satu keluarga yang sama dengan *severe acute respiratory syndrome* (SARS) dan beberapa jenis flu biasa. Penyakit ini pertama kali diidentifikasi di Wuhan, Tiongkok pada tahun 2019 dan sampai saat ini telah menyebar ke berbagai negara di dunia dengan sangat cepat [1]. WHO telah mendeklarasikan bahwa COVID-19 merupakan darurat kesehatan masyarakat yang menjadi perhatian internasional. Pada 25 Februari 2020, sebanyak 81.109 kasus yang dikonfirmasi laboratorium telah didokumentasikan global dan terus mengalami peningkatan sampai saat ini [2], [3].

Novel coronavirus dapat ditularkan melalui kontak langsung dengan percikan dahak dari orang yang terinfeksi (melalui kontak batuk dan bersin), dan jika menyentuh permukaan yang terkontaminasi oleh virus. Virus ini mampu bertahan selama beberapa jam dipermukaan, namun desinfektan sederhana dapat membunuhnya [1].

Gejala yang muncul akibat terinfeksi novel coronavirus antara lain demam, batuk, dan sesak nafas. Pada kasus yang lebih parah, infeksi dapat menyebabkan pneumonia atau kesulitan bernapas. Walaupun jarang terjadi, penyakit ini dapat berakibat fatal. Selain itu, beberapa gejala infeksi dapat ditandai dengan masalah pencernaan seperti diare dan juga kelelahan pada penderita. Novel coronavirus dapat menyerang orang dari segala usia, namun sejauh ini hanya terdapat sedikit kasus COVID-19 yang dilaporkan terjadi pada anak-anak. Sejauh ini, COVID-19 banyak terjadi pada orang tua dengan kondisi medis yang sudah ada sebelumnya [1].

Berbagai penelitian mengenai COVID-19 telah dilakukan untuk memberikan gambaran dan inferensia mengenai COVID-19. Beberapa penelitian dengan kerangka yang sama dapat memberikan hasil yang berbeda-beda. Pada penelitian ini, akan dilakukan analisis meta untuk mendapatkan kesimpulan dari berbagai penelitian mengenai gejala dan pengaruh riwayat penyakit terhadap tingkat keparahan COVID-19 yang mana ditemukan beberapa penelitian

menunjukkan kesimpulan yang tidak serupa. Dengan adanya analisis meta, diharapkan kesimpulan yang diperoleh dapat memberikan wawasan pada dunia medis mengenai faktor risiko yang dapat mempengaruhi tingkat keparahan COVID-19 [4], [5].

2. METODOLOGI PENELITIAN

2.1 Strategi Pencarian Studi

Penulis melakukan pencarian studi pada Jumat, 30 Desember 2022 pukul 09.00 – 10.00 WIB melalui *website* PubMed. Strategi pencarian studi dengan menggunakan kata kunci “COVID-19” atau “corona virus”, “*symptoms*”, “*clinical*”, “*severe*”, dan kata-kata lainnya yang berhubungan dengan COVID-19.

2.2 Kriteria Inklusi

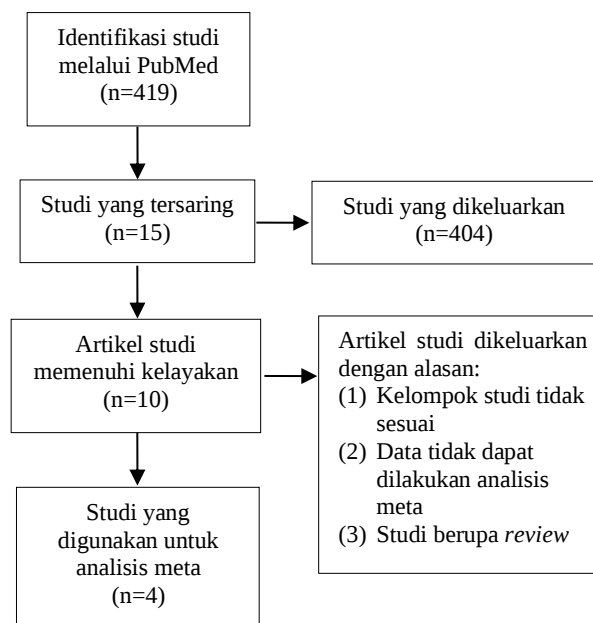
Studi yang digunakan untuk analisis meta memenuhi kriteria inklusi antara lain: (1) sampel yang diambil adalah penderita COVID-19 yang terbagi ke dalam kelompok *severe* atau *Intensive Care Unit/ICU* (sakit parah) dan kelompok *non-severe* atau *Non-ICU* (sakit ringan), (2) penderita COVID-19 memiliki usia 40 tahun ke atas, dan (3) deskripsi studi yang akurat mengenai pasien pada kelompok *severe* dan *non-severe* dengan gejala (*symptom*) antara lain sesak nafas (*dyspnea*), batuk, diare, dan demam serta memuat data penyakit bawaan (*cormobidities*) yaitu diabetes, hipertensi, COPD (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*), gangguan fungsi hati, dan CVD (*Cardio Vascular Disease*), serta (4) data dapat di ekstrak ke dalam analisis meta. Pada penelitian ini, *event* didefinisikan oleh *severe* atau sakit parah dan *non-event* didefinisikan oleh *non-severe* atau sakit ringan.

2.3 Kriteria Eksklusi

Kriteria yang digunakan untuk tidak mengikutsertakan studi dalam analisis meta antara lain: (1) umur penderita COVID-19 kurang dari 40 tahun, (2) studi tidak terbagi ke dalam kelompok *severe/ICU* dan *non-severe/Non-ICU*, (3) data tidak tersedia untuk analisis meta (tidak memuat data tentang gejala sesak nafas, batuk, diare, demam diabetes, hipertensi, COPD, gangguan fungsi hati, dan CVD).

2.4 Diagram Alir Seleksi Studi

Gambar 1 merupakan diagram alir yang menjelaskan proses seleksi studi yang akan dilakukan analisis meta. Artikel studi yang memenuhi kriteria inklusi akan digunakan untuk analisis meta, sementara artikel studi yang sesuai dengan kriteria eksklusi dikeluarkan dari analisis.



Gambar 1. Diagram Alir Seleksi Studi

2.5 Karakteristik Studi untuk Analisis Meta

Tabel 1 menunjukkan identitas dari studi yang digunakan untuk analisis meta [2], [6], [7], [8].

Tabel 1. Identitas Studi

Referensi	Negara	Tahun	Desain	Faktor Risiko
Zhang et al	China	Feb, 2020	Retrospektif	dyspnea, batuk, diare, demam, diabetes, hipertensi, COPD, gangguan fungsi hati, dan CVD
Huang et al	China	Feb, 2020	Retrospektif	
Guan et al	China	Feb, 2020	Retrospektif	
Wang et al	China	Feb, 2020	Retrospektif	

3. ANALISIS DAN PEMBAHASAN

Hasil identifikasi studi menunjukkan bahwa terdapat 419 artikel yang relevan dengan studi, 404 artikel dikeluarkan dari proses *screening*, dan 15 artikel tersaring sesuai dengan kriteria. Selanjutnya, 10 dari 15 artikel memenuhi kelayakan dan sebanyak 4 dari 10 artikel digunakan untuk analisis meta dengan mempertimbangkan kesesuaian isi. Berikut ini adalah pembahasan hasil analisis meta untuk berbagai faktor risiko yang digunakan dalam penelitian.

3.1 Gejala Dyspnea atau Sesak Nafas

Tabel 2 menunjukkan hubungan antara gejala *dyspnea* atau sesak nafas dan tingkat keparahan pasien penderita COVID-19 berdasarkan 4 studi.

Tabel 2. Analisis Meta Gejala *Dyspnea* dan Keparahan COVID-19

Studi	<i>Dyspnea</i> (+)		<i>Dyspnea</i> (-)	
	Severe	Total	Severe	Total
Zhang, et al	24	44	29	76
Huang, et al	12	22	1	18
Guan, et al	65	205	108	894
Wang, et al	23	43	13	95
Total	124	314	151	1082

Heterogeneity: $Q=7.7866$, $df=3$ ($P\text{-Value}=0.0506$)

Test for overall effect: $Z=8.2995$ ($P\text{-value}<0.0001$)

Studi yang dilakukan oleh Zhang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 36.67% (44/120) dari total pasien penderita COVID-19 mengalami gejala *dyspnea* di mana sebanyak 54.55% (24/44) dari pasien yang mengalami *dyspnea* masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Studi yang dilakukan oleh Huang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 55% (22/40) dari total pasien penderita COVID-19 mengalami gejala *dyspnea* di mana sebanyak 54.55% (12/22) dari pasien yang mengalami *dyspnea* masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Selanjutnya, studi yang dilakukan oleh Guan, et al menunjukkan bahwa sebanyak 18.65% (205/1099) dari total pasien penderita COVID-19 mengalami gejala *dyspnea* di mana sebanyak 31.71% (65/205) dari pasien yang mengalami *dyspnea* masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Sementara, studi yang dilakukan oleh Wang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 31.16% (43/138) dari total pasien penderita COVID-19 mengalami gejala *dyspnea* di mana sebanyak 53.49% (23/43) dari pasien yang mengalami *dyspnea* masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Sebanyak 3 dari 4 studi yang dilakukan analisis meta menunjukkan bahwa lebih dari 50% pasien penderita COVID-19 yang mengalami gejala *dyspnea* masuk pada kelompok *severe* (sakit parah).

Selanjutnya, pengujian heterogenitas dilakukan untuk mengetahui model *effect size* yang tepat digunakan. Pada Tabel 2 diperoleh $P\text{-Value}$ pengujian heterogenitas sebesar 0.0506, sehingga dapat disimpulkan bahwa *effect size* antar studi adalah homogen. Oleh karena itu, *fixed effect model* lebih tepat digunakan untuk analisis meta.

Hasil pengujian hubungan antara gejala *dyspnea* dengan tingkat keparahan penyakit COVID-19 adalah signifikan yang ditunjukkan oleh nilai $Z=8.2995$ dengan $P\text{-Value} < 0.0001$. Hal ini berarti bahwa pasien penderita COVID-19 yang mengalami gejala *dyspnea* memiliki risiko yang lebih tinggi untuk masuk ke dalam kelompok *severe* atau sakit parah. *Pooled odds ratio* berdasarkan Gambar 2, yaitu ($OR=3.53$, 95% CI : 2.62-4.75) juga menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara gejala *dyspnea* dengan tingkat keparahan COVID-19 yang ditunjukkan dengan interval konfidensi *odds ratio* tidak memuat nilai 1. Jika interval konfidensi *odds ratio* memuat nilai 1, maka berarti tidak terdapat perbedaan tingkat keparahan COVID-19 antara pasien yang menunjukkan gejala *dyspnea* dengan pasien yang tidak menunjukkan gejala *dyspnea*, dengan kata lain adanya gejala *dyspnea* pada pasien tidak mempengaruhi tingkat keparahan COVID-19. Hal ini juga dapat diartikan bahwa pasien penderita COVID-19 yang mengalami gejala *dyspnea* memiliki risiko sebesar $3.53 \approx 4$ kali lebih besar untuk masuk ke dalam kategori sakit parah (*severe*) dibandingkan pasien COVID-19 yang tidak menunjukkan gejala *dyspnea*. *Forest plot* hubungan antara gejala *dyspnea* dengan tingkat keparahan COVID-19 ditunjukkan pada Gambar 2.

Batas atas interval konfidensi *odds ratio* dari studi yang dilakukan oleh Huang, et al sangat besar jika dibandingkan studi yang lain. Hal ini disebabkan oleh peluang kejadian dalam keadaan kontrol sangat kecil jika dibandingkan studi yang lain, yaitu sebesar 1/17.

3.2 Gejala Batuk

Tabel 3 menunjukkan hubungan antara gejala batuk dan tingkat keparahan pasien penderita COVID-19 berdasarkan 4 studi.

Tabel 3. Analisis Meta Gejala Batuk dan Keparahannya COVID-19

Studi	Batuk (+)		Batuk (-)	
	Severe	Total	Severe	Total
Zhang, et al	45	90	8	30
Huang, et al	11	31	2	10
Guan, et al	122	745	51	354
Wang, et al	21	82	15	56
Total	199	948	76	450

Heterogeneity: $Q=3.9842$, $df=3$ ($P\text{-Value}=0.2632$)

Test for overall effect: $Z=1.5212$ ($P\text{-Value}=0.1282$)

Studi yang dilakukan oleh Zhang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 75% (90/120) dari total pasien penderita COVID-19 mengalami gejala batuk yang mana sebanyak 50% (45/90) dari pasien yang mengalami batuk masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Studi yang dilakukan oleh Huang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 75.61% (31/41) dari total pasien penderita COVID-19 mengalami gejala batuk di mana sebanyak 35.48% (11/31) dari pasien yang mengalami batuk masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Studi yang dilakukan oleh Zhang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 75% (90/120) dari total pasien penderita COVID-19 mengalami gejala batuk yang mana sebanyak 50% (45/90) dari pasien yang mengalami batuk masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Studi yang dilakukan oleh Huang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 75.61% (31/41) dari total pasien penderita COVID-19 mengalami gejala batuk di mana sebanyak 35.48% (11/31) dari pasien yang mengalami batuk masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Selanjutnya, studi yang dilakukan oleh Guan, et al menunjukkan bahwa sebanyak 67.79% (745/1099) dari total pasien penderita COVID-19 mengalami gejala batuk yang mana sebanyak 16.37% (122/745) dari pasien yang mengalami batuk masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Sedangkan, studi yang dilakukan oleh Wang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 59.42% (82/138) dari total pasien penderita COVID-19 mengalami gejala batuk di mana sebanyak 25.61% (21/82) dari pasien yang mengalami batuk masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Masing-masing studi menunjukkan bahwa lebih dari 50% dari total pasien mengalami gejala batuk di mana studi yang dilakukan oleh Zhang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 50% pasien yang mengalami batuk masuk pada kelompok *severe* (sakit parah), sementara studi yang dilakukan oleh Huang, et al, Guan, et al, dan Wang, et al menunjukkan bahwa kurang dari 50% pasien yang mengalami batuk masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Hal ini menunjukkan bahwa persentase pasien yang mengalami batuk dan masuk pada kelompok *non-severe* lebih besar sama dengan persentase pasien yang mengalami batuk dan masuk pada kelompok *severe*, sehingga gejala batuk dialami oleh pasien penderita COVID-19 baik pada kelompok *severe* (sakit parah) maupun *non-severe* (sakit ringan), dengan kata lain gejala batuk tidak berhubungan dengan tingkat keparahan COVID-19. Namun, deskriptif ini perlu dilakukan pengujian lebih lanjut yang akan dibahas pada uraian selanjutnya.

Tabel 4 menunjukkan $P\text{-Value}$ uji heterogenitas sebesar 0.2632. Dengan menggunakan $\alpha = 0.05$, maka diputuskan gagal tolak H_0 , sehingga *fixed effect model* lebih tepat digunakan untuk analisis meta.

Hasil pengujian hubungan antara gejala batuk dengan tingkat keparahan penyakit COVID-19 diperoleh nilai statistik uji $Z=3.9842$ dengan $P\text{-Value}$ sebesar 0.1282. Hal ini berarti bahwa pasien penderita COVID-19 yang mengalami atau tidak mengalami gejala batuk memiliki risiko yang sama untuk masuk ke dalam kelompok *severe* maupun *non-severe*. *Pooled odds ratio* berdasarkan Gambar 3, yaitu ($OR=1.26$, 95% CI: 0.94-1.70) juga menunjukkan tidak adanya hubungan yang signifikan antara gejala batuk dengan tingkat keparahan penyakit COVID-19 yang ditunjukkan dengan interval konfidensi odds ratio memuat nilai 1. Interval konfidensi odd ratio yang memuat nilai 1 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan tingkat keparahan penyakit COVID-19 antara pasien yang menunjukkan gejala batuk dengan pasien yang tidak menunjukkan gejala batuk. *Forest plot* hubungan gejala batuk dengan tingkat keparahan COVID-19 ditunjukkan pada Gambar 3.

3.3 Gejala Diare

Tabel 4 menunjukkan hubungan antara gejala diare dan tingkat keparahan pasien penderita COVID-19 berdasarkan 4 studi.

Tabel 4. Analisis Meta Gejala Diare dan Keparahannya COVID-19

Studi	Diare (+)		Diare (-)	
	Severe	Total	Severe	Total
Zhang, et al	9	18	48	121
Huang, et al	0	1	13	37
Guan, et al	10	42	163	1057

Wang, et al	6	14	30	124
Total	25	75	254	1339

Heterogenity: $Q=0.7417$, $df=3$ ($P\text{-Value}=0.8634$)

Test for overall effect: $Z=2.0748$ ($P\text{-Value}=0.0380$)

Studi yang dilakukan oleh Zhang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 12.95% (18/139) dari total pasien penderita COVID-19 mengalami gejala diare di mana sebanyak 50% (9/18) dari pasien yang mengalami diare masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Studi yang dilakukan oleh Huang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 2.63% (1/38) dari total pasien penderita COVID-19 mengalami gejala diare di mana tidak terdapat pasien yang mengalami diare masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Selanjutnya, studi yang dilakukan oleh Guan, et al menunjukkan sebanyak 3.82% (42/1099) dari total pasien penderita COVID-19 mengalami gejala diare yang mana sebanyak 23.81% (10/42) dari pasien yang mengalami diare masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Sementara, studi yang dilakukan oleh Wang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 10.15% (14/138) dari total pasien penderita COVID-19 mengalami gejala diare di mana sebanyak 42.86% (6/14) dari pasien yang mengalami diare masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Keempat studi yang akan dilakukan analisis meta menunjukkan bahwa pasien penderita COVID-19 yang mengalami gejala diare tidak lebih dari 20% untuk masing-masing studi. Studi yang dilakukan oleh Zhang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 50% pasien yang mengalami diare masuk pada kelompok *severe* (sakit parah), sementara studi yang dilakukan oleh Wang, et al hampir mendekati 50% pasien dengan gejala diare masuk pada kelompok *severe* (sakit parah), sehingga ada indikasi bahwa gejala diare mempengaruhi tingkat keparahan COVID-19. Namun, deskriptif ini perlu dilakukan pengujian lebih lanjut yang akan dibahas pada uraian selanjutnya.

Selanjutnya, uji heterogenitas dilakukan untuk mengetahui model *effect size* yang tepat untuk digunakan. Tabel 4 menunjukkan $P\text{-Value}$ uji heterogenitas sebesar 0.8634 di mana nilai ini lebih dari 0.05 sehingga *fixed effect model* lebih tepat digunakan untuk analisis meta.

Hasil pengujian hubungan antara gejala diare dengan tingkat keparahan penyakit COVID-19 adalah signifikan yang ditunjukkan dengan nilai statistik uji Z sebesar 2.0748 dan $P\text{-Value}$ sebesar 0.038, sehingga dapat disimpulkan bahwa pasien penderita COVID-19 yang mengalami gejala diare memiliki risiko yang lebih tinggi untuk masuk ke dalam kelompok *severe* atau sakit parah. *Pooled odds ratio* berdasarkan Gambar 4, yaitu ($OR=1.73$, 95% CI : 1.03-2.89) dapat diartikan bahwa pasien penderita COVID-19 yang mengalami gejala diare memiliki risiko sebesar $1.77 \approx 2$ kali lebih besar untuk masuk ke dalam kategori sakit parah (*severe*) dibandingkan pasien COVID-19 yang tidak menunjukkan gejala diare. *Forest plot* hubungan gejala diare dengan tingkat keparahan COVID-19 ditunjukkan pada Gambar 4.

3.4 Penyakit Diabetes

Tabel 5 menunjukkan hubungan antara gejala demam dengan tingkat keparahan pasien penderita COVID-19 berdasarkan 4 studi.

Tabel 5. Analisis Meta Gejala Demam dan Keparahannya COVID-19

Studi	Demam (+)		Demam (-)	
	Severe	Total	Severe	Total
Zhang, et al	51	110	2	10
Huang, et al	13	40	0	1
Guan, et al	82	473	89	608
Wang, et al	36	136	0	2
Total	182	759	91	621

Heterogenity: $Q=1.6243$, $df=3$ ($P\text{-Value}=0.6539$)

Test for overall effect: $Z=1.5341$ ($P\text{-Value}=0.125$)

Studi yang dilakukan oleh Zhang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 91.67% (110/120) dari total pasien penderita COVID-19 mengalami gejala demam di mana sebanyak 46.36% (51/110) dari pasien yang mengalami demam masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Studi yang dilakukan oleh Huang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 97.56% (40/41) dari total pasien penderita COVID-19 mengalami gejala demam di mana sebanyak 32.5% (13/40) dari pasien yang mengalami demam masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Selanjutnya, studi yang dilakukan oleh Guan, et al menunjukkan sebanyak 43.76% (473/1099) dari total pasien penderita COVID-19 mengalami gejala demam yang mana sebanyak 17.34% (82/473) dari pasien yang mengalami demam masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Sedangkan, studi yang dilakukan oleh Wang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 98.55% (136/138) dari total pasien penderita COVID-19 mengalami gejala demam di mana sebanyak 26.47% (36/136) dari pasien yang mengalami demam masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Tiga dari empat studi menunjukkan bahwa lebih dari 90% pasien penderita COVID-19 baik dalam kelompok *severe* maupun *non-severe* mengalami gejala demam. Hal ini mengindikasikan bahwa tidak terdapat hubungan antara gejala demam dengan tingkat keparahan COVID-19 yang dialami oleh pasien. Dengan kata lain, pasien COVID-19 yang mengalami sakit

parah maupun sakit ringan sama-sama menunjukkan gejala demam. Untuk mem validasi deskriptif ini, maka perlu dilakukan pengujian yang akan ditunjukkan pada uraian selanjutnya.

Sebelum dilanjutkan pengujian *effect size*, maka perlu dilakukan uji heterogenitas untuk mengetahui model *effect size* yang tepat digunakan. Tabel 6 menunjukkan *P-Value* uji heterogenitas sebesar 0.6539. Dengan menggunakan $\alpha = 0.05$ diputuskan gagal tolak H_0 , sehingga dapat disimpulkan bahwa *effect size* antar studi adalah homogen dan *fixed effect model* lebih tepat digunakan untuk analisis meta.

Hasil pengujian hubungan antara gejala demam dengan tingkat keparahan penyakit COVID-19 adalah tidak signifikan yang ditunjukkan nilai statistik uji $Z=1.6243$ dan *P-Value* sebesar 0.125. Dengan menggunakan $\alpha=0.05$ diputuskan gagal tolak H_0 , hal ini berarti bahwa pasien penderita COVID-19 yang mengalami atau tidak mengalami gejala demam memiliki risiko yang sama untuk masuk ke dalam kelompok *severe* maupun *non-severe*. *Pooled odds ratio* berdasarkan Gambar 5, yaitu ($OR=1.28$, 95% CI: 0.93-1.76) menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara gejala demam dengan tingkat keparahan penyakit yang ditunjukkan dengan interval konfidensi odds rasio memuat nilai 1. Dengan kata lain risiko pasien dengan gejala demam adalah 1 kali lebih besar untuk masuk ke dalam kategori sakit parah (*severe*) dibandingkan pasien tanpa gejala demam atau risiko pasien dengan gejala demam dan tanpa gejala demam adalah sama.

Gejala demam merupakan gejala umum di mana pasien COVID-19 yang masuk ke dalam kelompok *severe* maupun *non-severe* juga mengalami gejala demam, sehingga gejala ini tidak signifikan mempengaruhi tingkat keparahan pasien. *Forest plot* hubungan gejala demam dengan keparahan COVID-19 ditunjukkan pada Gambar 5.

3.5 Penyakit Diabetes

Tabel 6 menunjukkan hubungan antara riwayat penyakit diabetes dan tingkat keparahan pasien penderita COVID-19 berdasarkan 4 studi.

Tabel 6. Analisis Meta Penyakit Diabetes dan Keparahannya COVID-19

Studi	Diabetes (+)		Diabetes (-)	
	Severe	Total	Severe	Total
Zhang, et al	8	17	50	123
Huang, et al	1	8	12	33
Guan, et al	28	81	145	1018
Wang, et al	8	14	28	124
Total	45	120	235	1298

Heterogenity: $Q=7.6768$, $df=3$ ($P\text{-Value}=0.0532$)

Test for overall effect: $Z=4.7225$ ($P\text{-Value}<0.0001$)

Studi yang dilakukan oleh Zhang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 12.14% (17/140) dari total pasien penderita COVID-19 memiliki riwayat diabetes yang mana sebanyak 47.06% (8/17) dari pasien yang memiliki riwayat diabetes masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Studi yang dilakukan oleh Huang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 19.51% (8/41) dari total pasien penderita COVID-19 memiliki riwayat diabetes yang mana sebanyak 12.5% (1/8) dari pasien yang memiliki riwayat diabetes masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Selanjutnya, studi yang dilakukan oleh Guan, et al menunjukkan bahwa sebanyak 7.37% (81/1099) dari total pasien penderita COVID-19 memiliki riwayat diabetes di mana sebanyak 34.57% (28/81) dari pasien yang memiliki riwayat diabetes masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Sementara, studi yang dilakukan oleh Wang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 10.15% (14/138) dari total pasien penderita COVID-19 memiliki riwayat diabetes di mana sebanyak 57.14% (8/14) dari pasien yang memiliki riwayat diabetes masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Perbandingan antara persentase pasien dengan riwayat diabetes dan masuk kelompok sakit parah dengan pasien tanpa riwayat diabetes dan masuk kelompok sakit parah, maka tiga dari empat studi menunjukkan bahwa persentase pasien dengan riwayat diabetes dan masuk kelompok sakit parah adalah lebih besar dari pada persentase pasien tanpa riwayat diabetes dan masuk kelompok sakit parah. Hal ini mengindikasikan bahwa riwayat diabetes memiliki hubungan dengan tingkat keparahan COVID-19 yang dialami pasien.

Selanjutnya, dilakukan uji heterogenitas untuk mengetahui model *effect size* yang tepat untuk digunakan. Tabel 6 menunjukkan *P-Value* uji heterogenitas sebesar 0.0532. Dengan menggunakan $\alpha = 0.05$ maka diputuskan gagal tolak H_0 dan dapat disimpulkan *fixed effect model* lebih tepat digunakan untuk analisis meta.

Hasil pengujian hubungan antara diabetes dengan tingkat keparahan penyakit COVID-19 adalah signifikan yang ditunjukkan dengan nilai $Z=4.7225$ dan $P\text{-Value} < 0.001$. Hal ini menunjukkan bahwa pasien penderita COVID-19 yang memiliki riwayat diabetes sebelum terserang penyakit COVID-19 memiliki risiko yang lebih tinggi untuk masuk ke dalam kelompok *severe* atau sakit parah. *Pooled odds ratio* berdasarkan Gambar 6, yaitu ($OR = 2.65$, 95% CI: 1.77-3.98) dapat diartikan bahwa pasien penderita COVID-19 yang memiliki penyakit diabetes sebelum terserang penyakit COVID-19 memiliki risiko sebesar $2.65 \approx 3$ kali lebih besar untuk masuk ke dalam kategori sakit parah (*severe*) jika dibandingkan dengan pasien COVID-19 yang tidak memiliki diabetes. *Forest plot* hubungan riwayat diabetes dengan tingkat keparahan COVID-19 ditunjukkan pada Gambar 6.

3.6 Penyakit Hipertensi

Tabel 7 menunjukkan hubungan antara riwayat hipertensi dan tingkat keparahan pasien penderita COVID-19 berdasarkan 4 studi.

Tabel 7. Analisis Meta Penyakit Hipertensi dan Keparahan COVID-19

Studi	Hipertensi (+)		Hipertensi (-)	
	Severe	Total	Severe	Total
Zhang, et al	22	42	36	98
Huang, et al	2	6	11	35
Guan, et al	41	165	132	934
Wang, et al	21	43	15	95
Total	86	256	194	1162

Heterogenity: $Q=4.9880$, $df=3$ ($P\text{-Value}=0.1727$)

Test for overall effect: $Z=5.0117$ ($P\text{-Value}<0.0001$)

Studi yang dilakukan oleh Zhang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 30% (42/140) dari total pasien penderita COVID-19 memiliki riwayat hipertensi di mana sebanyak 52.38% (22/42) dari pasien yang memiliki riwayat hipertensi Studi yang dilakukan oleh Zhang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 30% (42/140) dari total pasien penderita COVID-19 memiliki riwayat hipertensi di mana sebanyak 52.38% (22/42) dari pasien yang memiliki riwayat hipertensi masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Studi yang dilakukan oleh Huang, et al menunjukkan sebanyak 14.63% (6/41) dari total pasien penderita COVID-19 memiliki riwayat hipertensi yang mana sebanyak 33.33% (2/6) dari pasien yang memiliki riwayat hipertensi masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Selanjutnya, studi yang dilakukan oleh Guan, et al menunjukkan bahwa sebanyak 15.01% (165/1099) dari total pasien penderita COVID-19 memiliki riwayat hipertensi di mana sebanyak 24.85% (41/165) dari pasien yang memiliki riwayat hipertensi masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Sementara, studi yang dilakukan oleh Wang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 31.16% (43/138) dari total pasien penderita COVID-19 memiliki riwayat hipertensi di mana sebanyak 48.84% (21/43) dari pasien yang memiliki riwayat hipertensi masuk pada kelompok *severe* (sakit parah).

Jika dibandingkan antara persentase pasien dengan riwayat hipertensi dan masuk kelompok sakit parah dengan pasien tanpa riwayat hipertensi dan masuk kelompok sakit parah, maka keempat studi tersebut menunjukkan bahwa persentase pasien dengan riwayat hipertensi dan masuk kelompok sakit parah adalah lebih besar dari pada persentase pasien tanpa riwayat hipertensi dan masuk kelompok sakit parah. Secara deskriptif dapat ditunjukkan bahwa riwayat hipertensi memiliki hubungan dengan tingkat keparahan COVID-19 yang dialami pasien.

Selanjutnya, dilakukan pengujian heterogenitas dilakukan untuk mengetahui model *effect size* yang tepat digunakan. Tabel 7 menunjukkan $P\text{-Value}$ uji heterogenitas = 0.1727. Dengan menggunakan $\alpha = 0.05$, maka diputuskan gagal tolak H_0 , sehingga dapat disimpulkan bahwa *fixed effect model* lebih tepat digunakan untuk analisis meta.

Hasil pengujian hubungan antara riwayat hipertensi dengan tingkat keparahan penyakit COVID-19 adalah signifikan yang ditunjukkan dengan nilai statistik uji $Z=5.0117$ dan $P\text{-Value} < 0.0001$ yang mana nilai ini kurang dari α ($\alpha=0.05$). Hal ini berarti bahwa pasien penderita COVID-19 yang memiliki penyakit hipertensi sebelum terserang penyakit COVID-19 memiliki risiko yang lebih tinggi untuk masuk ke dalam kelompok *severe* atau sakit parah. *Pooled odds ratio* berdasarkan Gambar 7, yaitu ($OR=2.25$, 95% CI: 1.64-3.08) dapat diartikan bahwa pasien penderita COVID-19 yang memiliki riwayat penyakit hipertensi sebelum terserang penyakit COVID-19 memiliki risiko sebesar $2.25 \approx 2$ kali lebih besar untuk masuk ke dalam kategori sakit parah (*severe*) jika dibandingkan dengan pasien COVID-19 yang tidak memiliki riwayat hipertensi. *Forest plot* hubungan riwayat hipertensi dengan tingkat keparahan COVID-19 ditunjukkan oleh Gambar 7.

3.7 Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Tabel 8 menunjukkan hubungan antara riwayat COPD dan tingkat keparahan pasien penderita COVID-19 berdasarkan 4 studi.

Tabel 8. Analisis Meta COPD dan Keparahan COVID-19

Studi	COPD (+)		COPD (-)	
	Severe	Total	Severe	Total
Zhang, et al	2	2	56	138
Huang, et al	1	1	12	40
Guan, et al	6	12	167	1087
Wang, et al	3	4	33	134
Total	12	19	268	1399

Heterogenity: $Q=0.1674$, $df=3$ ($P\text{-Value}=0.9827$)

Test for overall effect: $Z=3.8628$ ($P\text{-Value}=0.0001$)

Studi yang dilakukan oleh Zhang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 1.43% (2/140) dari total pasien penderita COVID-19 memiliki riwayat COPD di mana semua pasien yang memiliki riwayat COPD masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Studi yang dilakukan oleh Huang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 2.44% (1/41) dari total pasien penderita COVID-19 memiliki riwayat COPD di mana pasien yang memiliki riwayat COPD tersebut masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Selanjutnya, studi yang dilakukan oleh Guan, et al menunjukkan sebanyak 1.09% (12/1099) dari total pasien penderita COVID-19 memiliki riwayat COPD yang mana sebanyak 50% (6/12) dari pasien yang memiliki riwayat COPD masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Sementara, studi yang dilakukan oleh Wang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 2.90% (4/138) dari total pasien penderita COVID-19 memiliki riwayat penyakit COPD yang mana sebanyak 75% (3/4) dari pasien yang memiliki riwayat COPD masuk pada kelompok *severe* atau sakit parah. Keempat studi menunjukkan bahwa persentase pasien yang memiliki riwayat COPD dan masuk kelompok sakit parah adalah lebih besar sama dengan 50%, sehingga hal ini mengindikasikan bahwa riwayat COPD mempengaruhi tingkat keparahan pasien.

Selanjutnya, pengujian heterogenitas dilakukan untuk mengetahui model *effect size* yang tepat untuk digunakan. *P-Value* uji heterogenitas pada Tabel 8 sebesar 0.9827. Dengan menggunakan $\alpha = 0.05$, maka diputuskan gagal tolak H_0 , sehingga dapat disimpulkan bahwa *effect size* antar studi adalah homogen dan *fixed effect model* lebih tepat digunakan untuk analisis meta.

Hasil pengujian hubungan antara riwayat COPD dengan tingkat keparahan penyakit COVID-19 adalah signifikan yang ditunjukkan dengan nilai $Z=3.8628$ dengan *P-Value* sebesar 0.0001. Hal ini berarti bahwa pasien penderita COVID-19 yang memiliki riwayat COPD sebelum terserang penyakit COVID-19 memiliki risiko yang lebih tinggi untuk masuk ke dalam kelompok *severe* atau sakit parah. *Pooled odds ratio* berdasarkan Gambar 8, yaitu ($OR=6.26$, 95% CI: 2.47-15.87) dapat diartikan bahwa pasien penderita COVID-19 yang memiliki riwayat COPD sebelum terserang penyakit COVID-19 memiliki risiko sebesar $6.26 \approx 6$ kali lebih besar untuk masuk ke dalam kategori *severe* atau sakit parah dibandingkan pasien COVID-19 yang tidak memiliki riwayat COPD. *Forest plot* hubungan COPD dengan tingkat keparahan COVID-19 ditunjukkan Gambar 8 berikut.

3.8 Gangguan Fungsi Hati

Tabel 9 menunjukkan hubungan antara penyakit gangguan fungsi hati dan tingkat keparahan pasien penderita COVID-19 berdasarkan 4 studi.

Tabel 9. Analisis Meta Gangguan Fungsi Hati dan Keparahan COVID-19

Studi	COPD (+)		COPD (-)	
	Severe	Total	Severe	Total
Zhang, et al	4	8	54	132
Huang, et al	0	1	13	40
Guan, et al	1	23	172	1076
Wang, et al	0	4	36	134
Total	5	36	275	1382

Heterogeneity: $Q=2.4037$, $df=3$ (*P-Value*=0.4930)

Test for overall effect: $Z=-0.7033$ (*P-Value*=0.4819)

Studi yang dilakukan oleh Zhang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 5.71% (8/140) dari total pasien penderita COVID-19 memiliki riwayat gangguan fungsi hati di mana sebanyak 50% (4/8) dari pasien yang memiliki riwayat gangguan fungsi hati masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Studi yang dilakukan oleh Huang, et al menunjukkan sebanyak 2.44% (1/41) dari total pasien penderita COVID-19 memiliki riwayat gangguan fungsi hati yang mana tidak terdapat pasien dengan riwayat gangguan fungsi hati masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Selanjutnya, studi yang dilakukan oleh Guan, et al menunjukkan sebanyak 2.09% (23/1099) dari total pasien penderita COVID-19 memiliki riwayat gangguan fungsi hati yang mana sebanyak 4.35% (1/23) dari pasien yang memiliki riwayat gangguan fungsi hati masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Sementara, studi yang dilakukan oleh Wang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 2.90% (4/138) dari total pasien penderita COVID-19 memiliki riwayat gangguan fungsi hati yang mana sebanyak tidak terdapat pasien dengan riwayat gangguan fungsi hati masuk pada kelompok *severe* (sakit parah).

Keempat studi menunjukkan bahwa persentase pasien dengan riwayat gangguan fungsi hati dan masuk pada kelompok sakit parah tidak lebih dari 1%, sehingga berdasarkan deskriptif dapat disimpulkan bahwa riwayat gangguan fungsi hati tidak mempengaruhi tingkat keparahan pasien COVID-19. Untuk mem validasi ini, maka dilanjutkan dengan pengujian pada uraian selanjutnya.

Uji heterogenitas *effect size* diperoleh *P-Value* sebesar 0.4930. Dengan menggunakan $\alpha = 0.05$ maka diputuskan gagal tolak H_0 , sehingga dapat disimpulkan bahwa *effect size* antar studi adalah homogen. Oleh karena itu, *fixed effect model* digunakan untuk analisis meta.

Hasil pengujian hubungan antara riwayat gangguan fungsi hati dengan tingkat keparahan penyakit COVID-19 adalah tidak signifikan yang ditunjukkan dengan nilai $Z=-0.7033$ dengan *P-Value* sebesar 0.4819 yang mana lebih

dari α ($\alpha=0.05$). Hal ini menunjukkan bahwa pasien penderita COVID-19 yang memiliki maupun tidak memiliki penyakit gangguan fungsi hati sebelum terserang penyakit COVID-19 memiliki risiko yang sama untuk masuk ke dalam kelompok *severe* maupun *non-severe*. *Pooled odds ratio* berdasarkan Gambar 9, yaitu ($OR=0.69$, 95% CI: 0.25-1.93) yang mana interval konfidensi odds rasio memuat nilai 1, artinya risiko pasien dengan riwayat gangguan fungsi hati adalah 1 kali lebih besar dari pasien tanpa riwayat gangguan fungsi hati, dengan kata lain risikonya adalah sama. *Forest plot* hubungan antara riwayat gangguan fungsi hati dengan tingkat keparahan COVID-19 ditunjukkan Gambar 9.

3.9 Cardio Vascular Disease

Tabel 10 menunjukkan hubungan antara penyakit CVD dan tingkat keparahan pasien penderita COVID-19 berdasarkan 4 studi.

Tabel 10. Analisis Meta CVD dan Keparahannya COVID-19

Studi	CVD (+)		CVD (-)	
	Severe	Total	Severe	Total
Zhang, et al	4	7	54	133
Huang, et al	3	6	10	35
Guan, et al	10	27	163	1072
Wang, et al	9	20	27	118
Total	26	60	395	1358

Heterogeneity: $Q=0.3784$, $df=3$ ($P\text{-Value}=0.9447$)

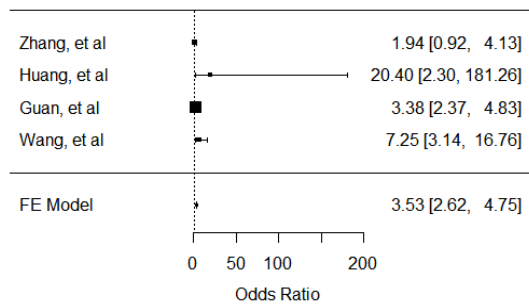
Test for overall effect: $Z=3.7420$ ($P\text{-Value}=0.0002$)

Studi yang dilakukan oleh Zhang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 5% (7/140) dari total pasien penderita COVID-19 memiliki riwayat CVD yang mana sebanyak 57.14% (4/7) dari pasien yang memiliki riwayat CVD masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Studi yang dilakukan oleh Huang, et al menunjukkan sebanyak 14.63% (6/41) dari total pasien penderita COVID-19 memiliki riwayat CVD di mana sebanyak 50% (3/6) dari pasien yang memiliki riwayat CVD masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Selanjutnya, studi yang dilakukan oleh Guan, et al menunjukkan bahwa sebanyak 2.46% (27/1099) dari total pasien penderita COVID-19 memiliki riwayat CVD di mana sebanyak 37.04% (10/27) dari pasien yang memiliki riwayat CVD masuk pada kelompok *severe* (sakit parah). Sementara, studi yang dilakukan oleh Wang, et al menunjukkan bahwa sebanyak 14.49% (20/138) dari total pasien penderita COVID-19 memiliki riwayat CVD yang mana sebanyak 45% (9/20) dari pasien yang memiliki riwayat CVD masuk pada kelompok *severe* (sakit parah).

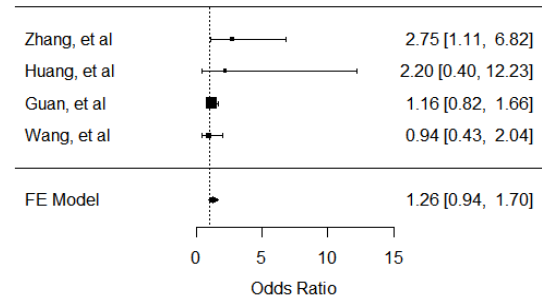
Perbandingan antara persentase pasien dengan riwayat CVD dan masuk kelompok sakit parah dengan pasien tanpa riwayat CVD dan masuk kelompok sakit parah menunjukkan bahwa dari keempat studi tersebut persentase pasien dengan riwayat CVD dan masuk kelompok sakit parah adalah lebih besar dari pada persentase pasien tanpa riwayat CVD dan masuk kelompok sakit parah. Hal menunjukkan bahwa secara deskriptif riwayat CVD memiliki hubungan dengan tingkat keparahan COVID-19 yang dialami pasien. Untuk mem validasi deskriptif tersebut, maka akan dilakukan pengujian pada uraian selanjutnya.

Langkah awal adalah uji heterogenitas untuk mengetahui model *effect size* yang tepat digunakan. Tabel 10 menunjukkan $P\text{-Value}$ uji heterogenitas sebesar 0.94473. Dengan menggunakan $\alpha = 0.05$, maka diputuskan gagal tolak H_0 , sehingga dapat disimpulkan bahwa *fixed effect model* lebih tepat digunakan untuk analisis meta.

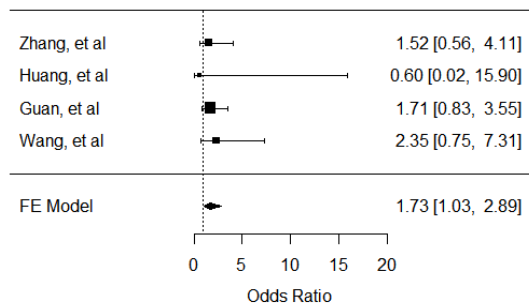
Selanjutnya, hasil pengujian hubungan antara riwayat CVD dengan tingkat keparahan penyakit COVID-19 adalah signifikan yang ditunjukkan dengan nilai statistik uji $Z=3.7420$ dan $P\text{-Value}$ sebesar 0.0002. Hal ini berarti bahwa pasien penderita COVID-19 yang memiliki riwayat CVD sebelum terserang penyakit COVID-19 memiliki risiko yang lebih tinggi untuk masuk ke dalam kelompok *severe* atau sakit parah. *Pooled odds ratio* berdasarkan Gambar 10, yaitu ($OR=2.84$, 95% CI: 1.64-4.90) dapat diartikan bahwa pasien penderita COVID-19 yang memiliki penyakit CVD sebelum terserang penyakit COVID-19 memiliki risiko sebesar $2.84 \approx 3$ kali lebih besar untuk masuk ke dalam kategori sakit parah (*severe*) dibandingkan pasien COVID-19 yang tidak memiliki riwayat CVD. *Forest plot* hubungan riwayat CVD dengan tingkat keparahan COVID-19 ditunjukkan pada Gambar 10 berikut.



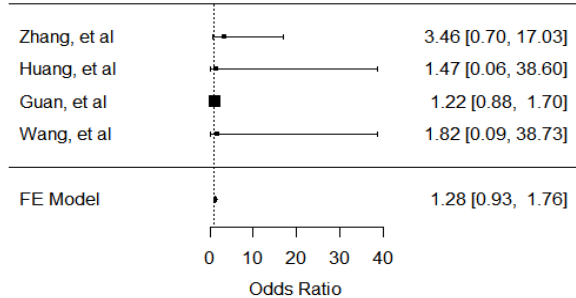
Gambar 2. Forest Plot Hubungan Dyspnea dengan Keparahan COVID-19



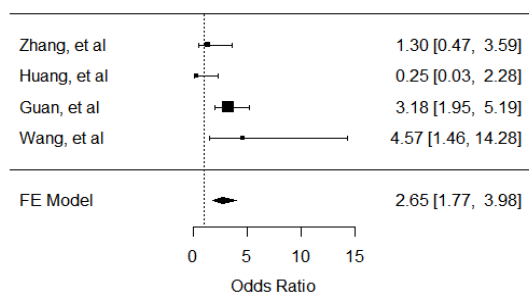
Gambar 3. Forest Plot Hubungan Batuk dengan Keparahan COVID-19



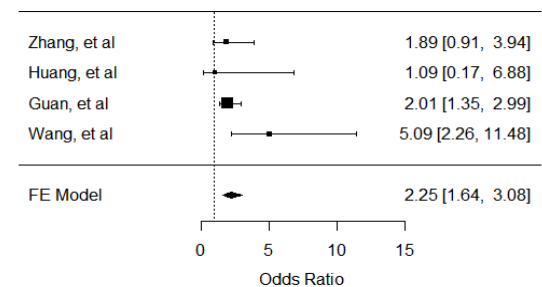
Gambar 4. Forest Plot Hubungan Diare dengan Keparahan COVID-19



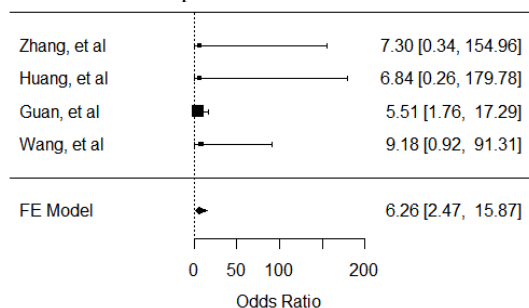
Gambar 5. Forest Plot Hubungan Demam dengan Keparahan COVID-19



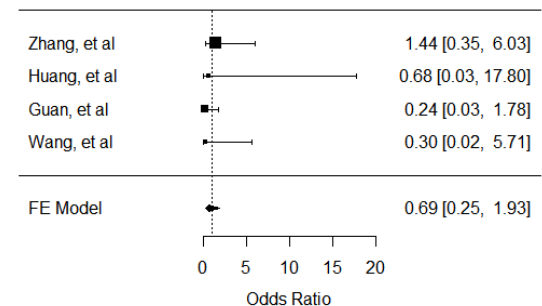
Gambar 6. Forest Plot Hubungan Diabetes dengan Keparahan COVID-19



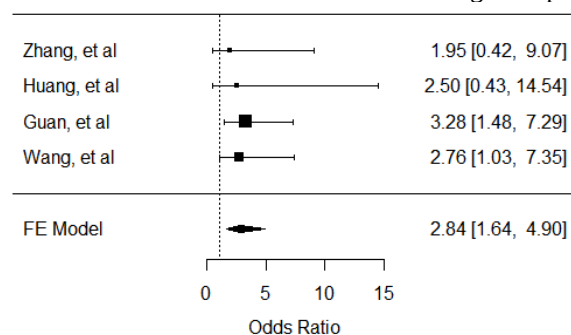
Gambar 7. Forest Plot Hubungan Hipertensi dengan Keparahan COVID-19



Gambar 8. Forest Plot Hubungan COPD dengan Keparahan COVID-19



Gambar 9. Forest Plot Hubungan Gangguan Fungsi Hati dengan Keparahan COVID-19



Gambar 10. Forest Plot Hubungan CVD dengan Keparahan COVID-19

4. KESIMPULAN

Pasien penderita COVID-19 yang memiliki gejala *dyspnea* atau sesak nafas dan diare, memiliki risiko yang lebih tinggi untuk masuk ke dalam kategori sakit parah atau *severe*. Sementara, jika ditinjau berdasarkan penyakit bawaan yang dimiliki oleh pasien penderita COVID-19, seorang pasien yang memiliki penyakit diabetes, hipertensi, COPD, dan CVD memiliki risiko yang lebih tinggi untuk dikategorikan ke dalam sakit parah atau *severe*. Artinya, mereka yang memiliki gejala maupun penyakit bawaan tersebut perlu mendapatkan perawatan yang intensif. Pada penelitian ini, gejala batuk, gejala demam, dan riwayat penyakit gangguan fungsi hati tidak berpengaruh secara signifikan terhadap tingkat keparahan pasien COVID-19.

5. REFERENSI

- [1] World Health Organization, "Coronavirus disease (COVID-19)." <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (accessed Jan. 14, 2023).
- [2] W. Guan *et al.*, "Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China," *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 18, pp. 1708–1720, Apr. 2020, doi: 10.1056/NEJMOA2002032/SUPPL_FILE/NEJMOA2002032_DISCLOSURES.PDF.
- [3] C. Andrade, "Understanding relative risk, odds ratio, and related terms: as simple as it can get," *J. Clin. Psychiatry*, vol. 76, no. 7, pp. e857–e861, Jul. 2015, doi: 10.4088/JCP.15F10150.
- [4] M. Borenstein, L. V. Hedges, J. P. T. Higgins, and H. R. Rothstein, "Introduction to meta-analysis," *Introd. to Meta-Analysis*, pp. 1–421, Jan. 2009, doi: 10.1002/9780470743386.
- [5] M. W. Fagerland, "Evidence-Based Medicine and Systematic Reviews," *Res. Med. Biol. Sci. From Plan. Prep. to Grant Appl. Publ.*, pp. 431–461, Jun. 2015, doi: 10.1016/B978-0-12-799943-2.00012-4.
- [6] J. jin Zhang *et al.*, "Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China," *Allergy*, vol. 75, no. 7, pp. 1730–1741, Jul. 2020, doi: 10.1111/ALL.14238.
- [7] C. Huang *et al.*, "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China," *Lancet*, vol. 395, no. 10223, pp. 497–506, Feb. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [8] D. Wang *et al.*, "Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China," *JAMA*, vol. 323, no. 11, pp. 1061–1069, Mar. 2020, doi: 10.1001/JAMA.2020.1585.