

Hipoalbuminemia sebagai prediktor mortalitas pada pasien Covid-19: Studi kasus di RSUD

Prof. Dr Margono Soekarjo Purwokerto

Hypoalbuminemia as a predictor of mortality in Covid-19 patients: a case study of Prof. Dr Margono Soekarjo Purwokerto Hospital

SAGO: Gizi dan Kesehatan
2024, Vol. 5(3) 781-787
© The Author(s) 2024



DOI: <http://dx.doi.org/10.30867/gikes.v5i3.1841>
<https://ejournal.poltekkesaceh.ac.id/index.php/gikes>



Poltekkes Kemenkes Aceh

Imah Nur Chasanah^{1*}, Dwi Sarwani Sri Rejeki², Siwi Pramatama Mars Wijayanti³

Abstract

Background: Mortality in COVID-19 patients is related to several factors, including comorbidities, age, gender, increased D-dimer levels, elevated CRP levels, lymphopenia, leukocytosis, and hypoalbuminemia. Nevertheless, there is a scarcity of research on the impact of hypoalbuminemia on COVID-19 mortality, particularly in Indonesia.

Objective: This study aimed to determine the effect of hypoalbuminemia, age, gender, and comorbid status on the mortality rate of COVID-19 patients at Prof. Dr. Margono Soekarjo Hospital.

Methods: This research employed an observational analytic method, utilising a cohort design and survival analysis approach. The study was conducted at Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto Hospital in December 2023. The study utilised September 2021 medical records as secondary data. The data was analysed using Cox regression to determine the hazard ratio value. The results were deemed statistically significant if the p-value was < 0,05.

Results: In September 2021, 217 individuals were hospitalised due to COVID-19. Out of all the patients, only 119 satisfied the specific criteria to be considered as study samples. A total of 49,6% of patients suffered from hypoalbuminemia. The mortality rate was 27,73%, with a higher incidence observed in patients with hypoalbuminemia (25 cases) compared to those without hypoalbuminemia (8 cases). The multivariate analysis revealed that patients with hypoalbuminemia had a 1,8-fold increased risk of mortality compared to patients without hypoalbuminemia (p = 0,007). The age (p = 0,08), gender (p = 0,38), and comorbid status (p = 0,22) of COVID-19 patients did not significantly affect mortality.

Conclusion: COVID-19 patients with hypoalbuminemia had a 1,8-fold increased risk of mortality compared to those without hypoalbuminemia. Therefore, it can be inferred that hypoalbuminemia may serve as a prognostic indicator of mortality in COVID-19 patients.

Keywords

Albumin, COVID-19, death, hypoalbuminemia

Abstrak

Latar belakang: Berbagai kondisi terbukti berhubungan dengan mortalitas pada pasien COVID-19, seperti komorbid, usia, jenis kelamin, peningkatan kadar D-dimer, peningkatan kadar CRP, lymphopenia, leukositosis, serta hypoalbuminemia. Akan tetapi, penelitian terkait pengaruh hypoalbuminemia terhadap mortalitas COVID-19 masih jarang ditemukan terutama di Indonesia.

Tujuan : Penelitian ini bertujuan untuk menggali ada tidaknya pengaruh hypoalbuminemia, usia, jenis kelamin, dan status komorbid terhadap mortalitas pasien COVID-19 di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo.

Metode: Penelitian ini merupakan analitik observasional yang menggunakan desain kohort dan pendekatan analisis survival. Penelitian dilakukan di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto pada bulan Desember 2023. Data

¹ Program studi magister kesehatan masyarakat, Fakultas ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto
E-mail: imah.chasanah@mhs.unsoed.ac.id

² Program studi magister kesehatan masyarakat, Fakultas ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto
E-mail: siwimars@gmail.com

³ Program studi magister kesehatan masyarakat, Fakultas ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto
E-mail: dwisarwanisr@yahoo.com

Penulis Koresponding :

Imah Nur Chasanah : Program studi magister kesehatan masyarakat, Fakultas ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Jenderal Soedirman, Purwokerto. E-mail: imah.chasanah@mhs.unsoed.ac.id

penelitian bersumber dari rekam medis pasien bulan September tahun 2021. Analisis data menggunakan *cox regression* untuk mengetahui nilai *hazard ratio*. Hasil dianggap signifikan apabila nilai $p < 0,05$.

Hasil: Pasien COVID-19 yang dirawat pada bulan September 2021 berjumlah 217 pasien. Dari jumlah tersebut, hanya 119 pasien yang memenuhi kriteria sebagai sampel penelitian. Sebanyak 49,6% dari total sampel mengalami hipoalbuminemia. Kasus kematian sebesar 27,73% dan lebih banyak terjadi pada pasien yang mengalami hipoalbuminemia (25 kasus) dibandingkan pasien tanpa hipoalbuminemia (8 kasus). Hasil analisis multivariat menunjukkan pasien yang mengalami hipoalbuminemia memiliki risiko kematian 1,8 kali lebih tinggi dibanding pasien tanpa hipoalbuminemia ($p = 0,007$). Tidak terdapat pengaruh yang signifikan pada usia ($p = 0,08$), jenis kelamin ($p = 0,38$), dan status komorbid ($p = 0,22$) terhadap mortalitas pasien COVID-19.

Kesimpulan: Hipoalbuminemia dapat menjadi prediktor mortalitas pada pasien COVID-19.

Kata Kunci

Albumin, COVID-19, hipoalbuminemia, kematian

Pendahuluan

COVID-19 yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 menjadi bencana bagi seluruh dunia. Badan kesehatan dunia (World Health Organization) menetapkannya sebagai pandemi pada 2020 (WHO, 2023). Penyakit ini ditularkan melalui sekresi saluran pernafasan, droplet, dan kontak langsung dengan penderita. Gejala yang muncul sangat beragam, beberapa diantaranya yaitu demam, batuk, fatigue, sesak nafas, dahak di saluran pernafasan, diare, sakit kepala, anosmia, sakit tenggorokan, dan sebagainya. Tidak semua penderita COVID-19 mempunyai gejala, terutama pada pasien anak dan dewasa (Díaz et al., 2020).

Bentuk respon terhadap pandemi yang terjadi kala itu, pemerintah Indonesia merancang berbagai strategi yaitu adanya kebijakan penerapan protocol kesehatan, penelusuran kontak (*tracing*) menggunakan *rapid test*, edukasi dan penyiapan isolasi secara mandiri maupun isolasi di rumah sakit, serta pembentukan rumah sakit rujukan COVID-19 (Satgas COVID-19, 2020). Sebagai rumah sakit rujukan COVID-19 terbesar di Kabupaten Banyumas, RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Puwokerto memiliki kasus kematian COVID-19 tertinggi di wilayah kabupaten Banyumas. Tercatat sejak tahun 2020 hingga 2023 total kasus kematian sebanyak 716 kasus (39% dari total kematian COVID-19 di Banyumas). Dari jumlah tersebut, sebanyak 576 kasus terjadi di tahun 2021 (Studi pendahuluan di Dinas Kesehatan Banyumas).

Kematian pada pasien COVID-19 terbukti dipengaruhi oleh berbagai faktor. Meta analisis terhadap 42 studi dengan 423.117 pasien COVID-19 menjabarkan bahwa usia tua, adanya komorbid seperti penyakit kardiovaskular,

hipertensi, diabetes mellitus, penyakit ginjal, kanker, obesitas, merokok, pasien laki-laki, dan peningkatan kadar D-dimer dapat meningkatkan risiko kematian pasien (Dessie & Zewotir, 2021). Selain peningkatan kadar D-dimer, biomarker lain yang juga menjadi prediktor kematian pada pasien COVID-19 yaitu peningkatan rasio neutrophil-limfosit, lymphopenia, leukositosis, dan penurunan kadar albumin (Al-qodri & Putri, 2022; Nugroho et al., 2021; Soetedjo et al., 2021).

Albumin merupakan protein yang paling banyak jumlahnya di dalam plasma. Albumin dihasilkan oleh hepatosit yang berperan besar dalam menjaga tekanan onkotik plasma dan dalam pengangkutan ligan eksogen dan endogen seperti obat-obatan. Penurunan produksi serum albumin seperti pada penyakit sirosis, kebocoran pada penyakit ginjal, serta pada kondisi peradangan baik akut maupun kronis menyebabkan terjadinya hipoalbuminemia (Rabbani & Nate, 2020). Hipoalbuminemia dikaitkan dengan keluaran yang buruk pada pasien COVID-19. Penelitian oleh Zerbato et al (2022) mengkonfirmasi bahwa kadar albumin $< 3,23$ g/dl meningkatkan risiko kematian dalam kurun waktu 90 hari pada pasien COVID-19.

Mengetahui peran hipoalbuminemia dalam memprediksi kematian pada COVID-19 dapat memberikan wawasan bagi tenaga kesehatan dalam penentuan prioritas pasien, pengambilan keputusan klinis, dan pengembangan intervensi terapeutik yang penting bagi pasien (Thorat et al., 2022). Sejauh penelusuran yang peneliti lakukan belum banyak penelitian di Indonesia yang menginvestigasi pengaruh hipoalbuminemia terhadap mortalitas pasien COVID-19. Maka dari itu, peneliti tertarik

untuk meneliti pengaruh hipolabuminemia dan faktor lainnya seperti usia, jenis kelamin, dan status komorbid terhadap mortalitas pasien COVID-19 yang dirawat di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional menggunakan desain kohort dengan pendekatan analisis survival. Penelitian dilakukan di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto pada bulan Desember 2023. Data yang digunakan berupa data sekunder yaitu rekam medis pasien yang menjalani rawat inap pada bulan September 2021. Populasi dalam penelitian ini yaitu seluruh pasien yang terkonfirmasi positif COVID-19 melalui pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR Test). Kriteria inklusi yaitu pasien dirawat di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo selama minimal 1x24 jam, dan pasien berusia > 18 tahun. Pasien dikategorikan hipoalbuminemia apabila hasil pemeriksaan serum albumin pada awal masuk rumah sakit < 3,5 g/dl (Akirov et al., 2017). Kriteria eksklusinya yaitu data pada rekam medis tidak lengkap. Jumlah pasien yang dirawat sebanyak 217. Jumlah yang memenuhi kriteria sebagai sampel yaitu 119 rekam medis pasien.

Pasien dikategorikan berdasarkan keluarannya. Keluaran pasien dalam penelitian ini ada 2 yaitu bertahan hidup atau survivor (sembuh, membaik, masih menjalani perawatan hingga akhir masa observasi, rujuk balik ke fasilitas kesehatan pertama, rujuk ke fasilitas kesehatan lain, pulang atas permintaan sendiri), dan meninggal atau non survivor. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah waktu hingga terjadinya "event", sedangkan variabel bebas yang diteliti yaitu usia, jenis kelamin, status komorbid, dan hipoalbuminemia. Pengolahan data dilakukan menggunakan *software* STATA. Karakteristik responden dideskripsikan dalam tabel distribusi frekuensi. Uji log-rank digunakan untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan ketahanan hidup pada tiap-tiap variabel bebas (Harlan, 2017). Selanjutnya dilakukan pengujian asumsi proporsional hazard (PH) dengan melihat kurva Kaplan Meier, apabila kurva tidak berpotongan maka suatu variabel dinyatakan memenuhi asumsi PH (Kleinbaum & Klein, 1997). Analisis bivariat dilakukan menggunakan *cox regression*, hasil dikatakan signifikan apabila nilai $p < 0,25$ (Dahlan, 2009).

Seluruh variabel bebas dengan nilai $p < 0,25$ pada analisis bivariat dimasukkan ke dalam analisis multivariat menggunakan *cox regression time independent*. Hasil analisis multivariat dikatakan signifikan apabila nilai $p < 0,05$, yang bermakna variabel bebas berpengaruh terhadap mortalitas pasien COVID-19 (Harlan, 2017; Kleinbaum & Klein, 1997). Apabila suatu variabel tidak memenuhi asumsi proporsional hazard, maka pengujian dilakukan menggunakan *cox regression full model* (Dahlan, 2009). Penelitian ini telah mendapatkan izin penelitian dari Direktur RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo.

Hasil

Hasil penelitian (Tabel 1) menunjukkan total jumlah sampel dalam penelitian ini sebanyak 119. Dari jumlah tersebut, sebesar 27,7% mengalami kematian (non survivor). Penelitian ini menemukan mayoritas pasien berjenis kelamin laki-laki (62,18%). Usia rata-rata pasien 49,4 tahun, didominasi oleh kelompok usia ≤ 60 tahun (70,59%). Mayoritas pasien memiliki komorbid (87,39%). Rata-rata kadar albumin serum pasien di bawah kadar normal yaitu 3,44 g/dl. Sebesar 49,5% pasien mengalami hipoalbuminemia.

Hasil penelitian (Tabel 2) menunjukkan pada kelompok pasien yang berusia ≤ 60 tahun sebesar 78,5% bertahan hidup, sedangkan 21,5% mengalami kematian. Pada pasien berusia > 60 tahun, yang bertahan hidup sebesar 57,1% dan meninggal sebesar 42,9%. Analisis multivariat menunjukkan tidak ada pengaruh yang signifikan usia terhadap mortalitas ($p = 0,08$). Pada pasien laki-laki, sebesar 69% bertahan hidup, sedangkan 31% mengalami kematian. Sebesar 77,8% pasien perempuan bertahan hidup dan 22,2% mengalami kematian. Berdasarkan analisis bivariat didapatkan nilai $p = 0,38$ ($> 0,25$), sehingga variabel jenis kelamin tidak dapat dimasukkan ke dalam analisis multivariat.

Pada pasien tanpa komorbid, mayoritas mampu bertahan hidup (93,3%). Pada kelompok pasien yang memiliki komorbid, sebesar 69,2% bertahan hidup, dan 30,8% mengalami kematian. Berdasarkan analisis multivariat didapatkan nilai $p = 0,22$ yang bermakna status komorbid tidak berpengaruh terhadap mortalitas.

Tabel 1. Karakteristik pasien COVID-19 yang dirawat di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto

Variabel	f	%	Rerata
Outcome			
Hidup (Survivor)	86	72,7	
Mati (Non-survivor)	33	27,73	
Usia			
≤ 60 tahun	84	70,59	49,4 ± 15,7
> 60 tahun	35	29,41	
Jenis kelamin			
Laki-laki	74	62,18	
Perempuan	45	37,82	
Status komorbid			
Ya	104	87,39	
Tidak	15	12,61	
Hipoalbumin			
Ya	59	49,58	3,44 ± 0,72
Tidak	60	50,42	

Tabel 2. Pengaruh usia, jenis kelamin, status komorbid, dan hipoalbuminemia terhadap mortalitas pasien COVID-19 di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo Purwokerto

Variabel	Survivor (%)	Non survivor (%)	Total (%)	Analisis bivariat (p-value; HR (95%CI))	Analisis multivariat (p-value; HR (95%CI))
Usia					
≤ 60 tahun	66 (78,5)	18 (21,5)	84 (100)	0,02; 2,2 (1,1-4,4)	0,08; 1,8 (0,9-3,6)
>60 tahun	20 (57,1)	15 (42,9)	35 (100)		
Jenis kelamin					
Laki-laki	51 (69,0)	23 (31,0)	74 (100)	0,38; 0,7 (0,3-1,5)	-
Perempuan	35 (77,8)	10 (22,2)	45 (100)		
Status komorbid					
Tidak	14 (93,3)	1 (6,7)	15 (100)	0,10; 5,2 (0,7-38,2)	0,22; 3,4 (0,4-25)
Ya	72 (69,2)	32 (30,8)	104 (100)		
Hipoalbuminemia					
Tidak	52 (86,7)	8 (13,3)	60 (100)	0,002; 3,6 (1,6-8,0)	0,007; 1,8 (0,9-3,6)
Ya	34 (57,6)	25 (42,4)	59 (100)		

Pada kelompok pasien tanpa hipoalbuminemia sebesar 86,7% bertahan hidup, dan 13,3% meninggal. Pada kelompok pasien yang mengalami hipoalbuminemia sebesar 57,6% bertahan hidup, dan 42,4% meninggal. Berdasarkan analisis multivariat didapatkan nilai $p = 0,007$ yang bermakna terdapat pengaruh hipoalbuminemia terhadap mortalitas. Hazard rasio sebesar 1,8 (CI 95% 0,9-3,6) menunjukkan bahwa pasien dengan hipoalbuminemia memiliki risiko mortalitas 1,8 kali lebih tinggi dibanding tanpa hipoalbuminemia.

Pembahasan

Hipoalbuminemia merupakan kondisi dimana seseorang memiliki kadar albumin serum < 3,5 g/dl. Hipoalbuminemia sangat umum ditemukan pada pasien dengan penyakit seperti diabetes mellitus, penyakit ginjal, dan hipertensi. Pasien dengan penyakit-penyakit tersebut terbukti lebih rentan terinfeksi COVID-19 (Rabbani & Nate, 2020). Penelitian ini menemukan rata-rata kadar albumin serum pasien COVID-19 di RSUD Prof. Dr Margono Soekarjo Purwokerto di bawah normal yaitu sebesar 3,44 g/dl.

Hipoalbuminemia pada pasien COVID-19 diketahui dapat menjadi prediktor kematian pasien. Berdasarkan analisis multivariat menggunakan cox-regression didapatkan hipoalbuminemia menjadi satu-satunya variabel yang berpengaruh terhadap mortalitas pasien COVID-19 ($p = 0,002$). *Hazard ratio* sebesar 1,8 bermakna pasien COVID-19 dengan hipoalbuminemia memiliki risiko kematian 1.8 kali lebih tinggi dibandingkan pasien yang memiliki kadar albumin normal. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Calandra et al (2023) yang menemukan mortalitas pada pasien COVID-19 di RSUP H. Adam Malik lebih tinggi pada pasien yang mengalami hipoalbuminemia. Risiko kematian pada pasien COVID-19 dengan kadar albumin $< 3,5$ g/dl adalah 3,68 kali lebih tinggi dibandingkan pasien dengan kadar albumin normal (Calandra, 2023).

Huang et al (2020) dalam penelitiannya menyimpulkan kadar albumin yang rendah dapat memprediksi kematian pada pasien COVID-19. Hipoalbuminemia menyebabkan pasien berisiko mengalami kematian 6 kali lebih tinggi dibandingkan pasien dengan albumin normal. Selain hipoalbuminemia, faktor risiko kematian lainnya yang ditemukan dalam penelitian tersebut adalah komorbid dan lymphopenia. Mekanisme hipoalbuminemia berpengaruh pada keluaran pasien COVID-19 belum sepenuhnya diketahui. Penjelasan yang memungkinkan untuk hal ini yaitu albumin merupakan protein plasma yang jumlahnya paling melimpah dan memiliki peran penting dalam menjaga osmolaritas koloid darah, transport berbagai metabolit dan nutrisi dalam tubuh yang dapat mencerminkan status gizi pasien (Rana et al., 2023).

Albumin juga diketahui memiliki fungsi sebagai anti-inflamasi dan antioksidan yang berperan dalam perlindungan terhadap badai sitokin dan kerusakan multi-organ. Lebih lanjut, albumin memiliki sifat antikoagulan yang menghambat koagulasi dan aktivasi trombosit yang dapat terjadi pada saat tubuh mengalami stress oksidatif (Rabbani & Nate, 2020). Maka, jika kadar albumin serum menurun, hal tersebut akan mempengaruhi kinerjanya dalam tubuh sehingga berimplikasi pada keluaran yang buruk pada pasien (Chen et al., 2021).

Penelitian ini menemukan jumlah pasien laki-laki jauh lebih banyak dibandingkan pasien perempuan. Hal ini menunjukkan pasien laki-laki

lebih rentan terhadap infeksi COVID-19. Jumlah kematian pada pasien laki-laki terbukti lebih tinggi dibandingkan kematian pada pasien perempuan, meskipun secara statistik jenis kelamin tidak berhubungan dengan kematian pasien COVID-19 ($p = 0,38$). Meta analisis oleh Fabião et al (2022) menyimpulkan mortalitas pada laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan berkaitan dengan adanya perbedaan sistem imunitas antara laki-laki dan perempuan yang berkontribusi pada variasi kerentanan terhadap penyakit menular. Perempuan setelah memasuki masa pubertas memang lebih rentan terhadap penyakit autoimmune, namun lebih kebal terhadap penyakit infeksi menular.

Selain faktor imunitas, faktor genetik juga diduga turut berkontribusi. *Angiotensin-converting enzyme-2* (ACE 2) telah terbukti menjadi reseptor SARS-Cov di dalam tubuh manusia. ACE-2 berkorelasi positif dengan SARS-Cov yang berarti apabila ekspresi ACE-2 dalam tubuh tinggi maka tercipta lingkungan yang memfasilitasi patogenesis SARS-Cov. Laki-laki memiliki ekspresi ACE-2 lebih tinggi dibandingkan perempuan. Hal tersebut berimplikasi pada infeksi COVID-19 yang lebih parah pada laki-laki (Bwire, 2020).

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak terdapat pengaruh usia terhadap mortalitas pada pasien COVID-19 yang dirawat di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo ($p = 0,08$). Hal ini tidak sejalan dengan penelitian-penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa usia tua merupakan salah satu risiko kematian pada pasien COVID-19 (Surendra et al., 2023; Kaso et al., 2022; Zhou et al., 2020). Namun, penelitian ini sejalan dengan penelitian yang Bakakos et al (2023) yang menginvestigasi pengaruh usia terhadap mortalitas pasien COVID-19 di ruang ICU di Yunani. Temuan dalam penelitian ini menunjukkan bahwa usia kronologis bukan merupakan faktor yang paling penting dalam memprediksi kematian pasien COVID-19, justru keadaan biologis pasien jauh lebih penting.

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan dan kekurangan. Pertama, penelitian ini terbatas pada satu rumah sakit (monosentris) sehingga hasil penelitian tidak dapat digeneralisasi. Kedua, observasi dimulai pada awal pasien masuk rumah sakit, tanpa memperhatikan waktu pertama kali pasien terpapar sehingga kondisi awal pasien berbeda-beda. Ketiga, kadar albumin serum yang dianalisis adalah kadar saat pasien masuk rumah sakit, adanya perubahan kadar albumin selama masa

perawatan tidak tercatat dalam penelitian ini. Penelitian selanjutnya perlu menganalisis apakah perubahan kadar serum albumin selama masa perawatan memiliki pengaruh terhadap kematian pasien.

Kesimpulan

Pasien COVID-19 yang mengalami hipoalbuminemia memiliki risiko mortalitas 1,8 kali lebih tinggi dibanding tanpa hipoalbuminemia. Dengan demikian, hipoalbuminemia dapat dijadikan prediktor kematian pada pasien COVID-19. Terapi albumin mungkin penting diberikan pada pasien dengan hipoalbuminemia untuk memperbaiki kondisi klinis dan menurunkan risiko memburuknya prognosis pasien.

Deklarasi Konflik Kepentingan

Tidak terdapat potensi konflik kepentingan antara penulis dengan instansi terkait dalam publikasi artikel ini.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih disampaikan kepada bagian Penelitian dan Pendidikan RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo yang telah memberi izin penelitian, bagian Rekam Medis yang telah membantu dalam pengumpulan data penelitian, serta Dinas Kesehatan Kabupaten Banyumas yang telah memberi izin studi pendahuluan.

Daftar Pustaka

Akirov, A., Masri-Iraqi, H., Atamna, A., & Shimon, I. (2017). Low albumin levels are associated with mortality risk in hospitalized patients. *American Journal of Medicine*, *130*(12), 1465.e11-1465.e19. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.07.020>

Al-qodri, A. P., & Putri, M. H. (2022). D-dimer and nlr levels as potential biomarkers to predict mortality in patients with Covid-19. *Sriwijaya Journal of Medicine*, *5*(1), 61–67. <https://doi.org/10.32539/sjm.v5i1.131>

Alonso Díaz, C., López Maestro, M., Moral Pumarega, M. T., Flores Antón, B., & Pallás

Alonso, C. R. (2020). [First case of neonatal infection due to SARS-CoV-2 in Spain]. In *Anales de pediatria* (Vol. 92, Issue 4, pp. 237–238). <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.03.002>

Bakakos, A., Koukaki, E., Ampelioti, S., Ioannidou, I., Papaioannou, A. I., Loverdos, K., Koutsoukou, A., & Rovina, N. (2023). The real impact of age on mortality in critically ill covid-19 patients. *Journal of Personalized Medicine*, *13*(6). <https://doi.org/10.3390/jpm13060908>

Bwire, G. M. (2020). Coronavirus: Why men are more vulnerable to covid-19 than women? *SN Comprehensive Clinical Medicine*, *2*(7), 874–876. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00341-w>

Calandra, I. V., Sari, D. K., & Sinaga, B. Y. M. (2023). Relationship of albumin levels, comorbidity and vaccination history with mortality of COVID-19 Patients in RSUD Prof. Dr. Margono Medan. *Contagion: Scientific Periodical Journal of Public Health and Coastal Health*, *5*(3), 1093. <https://doi.org/10.30829/contagion.v5i3.16868>

Chen, C., Zhang, Y., Zhao, X., Tao, M., Yan, W., & Fu, Y. (2021). Hypoalbuminemia – an indicator of the severity and prognosis of covid-19 patients: A multicentre retrospective analysis. *Infection and Drug Resistance*, *14*(August), 3699–3710. <https://doi.org/10.2147/IDR.S327090>

Dahlan, S. (2009). *Analisis Survival: Dasar-Dasar Teori dan Aplikasi Program Stata* (1st ed.). Sagung Seto.

Dessie, Z. G., & Zewotir, T. (2021). Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infectious Diseases*, *21*(1), 855. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>

Fabião, J., Sassi, B., Pedrollo, E. F., Gerchman, F., Kramer, C. K., Leitão, C. B., & Pinto, L. C. (2022). Why do men have worse COVID-19-related outcomes? A systematic review and meta-analysis with sex adjusted for age. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *55*, 1–8. <https://doi.org/10.1590/1414-431X2021e11711>

Harlan, J. (2017). *Analisis Survival*. In *Gunadarma*.

Huang, J., Cheng, A., Kumar, R., Fang, Y., Chen, G.,

- Zhu, Y., & Lin, S. (2020). Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *Journal of Medical Virology*, 92(10), 2152–2158. <https://doi.org/10.1002/jmv.26003>
- Id, H. S., Praptiningsih, C. Y., Ersanti, A. M., Rahmat, M., Sudrani, S., Rosalina, R., Mukhtar, I., Rosadi, D., & Fauzi, L. (2023). *Clinical characteristics and factors associated with COVID-19-related mortality and hospital admission during the first two epidemic waves in 5 rural provinces in Indonesia : A retrospective cohort study*. 205, 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283805>
- Kaso, A. W., Agero, G., Hurissa, Z., Kaso, T., Ewune, H. A., Hareru, H. E., & Hailu, A. (2022). Survival analysis of COVID-19 patients in Ethiopia: A hospital-based study. *PLoS ONE*, 17(5 May), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268280>
- Kleinbaum, D., & Klein, M. (1997). Survival analysis: A self-learning text. In *Technometrics* (Vol. 39, Issue 2). <https://doi.org/10.1080/00401706.1997.10485091>
- Nugroho, J., Wardhana, A., Maghfirah, I., Mulia, E. P. B., Rachmi, D. A., A'yun, M. Q., & Septianda, I. (2021). Relationship of d-dimer with severity and mortality in sars-cov-2 patients : A meta-analysis. *International Journal of Laboratory Hematology*, 43(1), 110–115. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13336>
- Rabbani, G., & Nate, S. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . January*.
- Rana, M. A., Bhatti, A., Khalid, M. S., Hassan Mostafa, A. M., Abdelbaky, A. M., Shoaib, M. I., Elmasry, W. G., & Raza, S. (2023). Association between albumin levels and outcomes in Covid-19: a retrospective cohort study. *Journal of Population Therapeutics & Clinical Pharmacology*, 30(19), 554–563. <https://doi.org/10.53555/jptcp.v30i19.3694>
- Satuan Tugas Penanganan COVID-19. (2020). *Empat Strategi Pemerintah Atasi COVID-19*. <https://covid19.go.id/p/berita/empat-strategi-pemerintah-atasi-covid-19#>
- Soetedjo, N. N. M., Iryaningrum, M. R., Damara, F. A., Permadhi, I., Sutanto, L. B., Hartono, H., & Rasyid, H. (2021). Prognostic properties of hypoalbuminemia in COVID-19 patients: A systematic review and diagnostic meta-analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*, 45, 120–126. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.07.003>
- Thorat, S., Damle, A., Bajaj, R., Rane, V., Pawar, P., & Patil, N. (2022). Hypoalbuminemia as an early predictor of severe COVID-19 infection. *International Journal of Health Sciences*, 6(March), 3117–3127. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6ns2.5740>
- WHO. (2023). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. <https://covid19.who.int/table>
- Zerbato, V., Sanson, G., De Luca, M., Bella, S. Di, Di Masi, A., Caironi, P., Marini, B., Ippodrino, R., & Luzzati, R. (2022). The impact of serum albumin levels on COVID-19 mortality. *Infectious Disease Reports*, 14(3), 278–286. <https://doi.org/10.3390/idr14030034>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)