

Hiperkapnia sebagai Prediktor Mortalitas Pasien COVID-19

Indra Wijaya, Ezra Oktaliansah, M. Erias Erlangga, Iwan Fuadi, Erwin Pradian, Indriasari

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif

Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, Indonesia

Abstrak

Virus SARS-CoV-2 menyebabkan penyakit pernapasan akut yang disebut COVID-19 dan menyebabkan pandemi global. Proses aktivasi trombosis intravaskular pada COVID-19 menyebabkan komplikasi trombosis mikrovaskular dan makrovaskular sehingga terjadi peningkatan ruang mati paru dan meningkatkan kadar PaCO₂. Hiperkapnia menyebabkan banyak perubahan fisiologis dalam tubuh meliputi sirkulasi paru dan sistemik dan meningkatkan risiko mortalitas pasien ARDS. Penelitian ini bertujuan mengetahui apakah hiperkapnia merupakan prediktor mortalitas pasien COVID-19. Penelitian dilakukan berdasarkan data pasien pada periode Maret 2020–Desember 2021. Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan rancangan kohort retrospektif. Data PaCO₂ pasien diambil saat hari pertama pasien dirawat di ICU RSUP Dr. Hasan Sadikin dan status mortalitas pasien di hari rawat ke-7 dan 28 hari. Analisis statistik yang digunakan adalah analisis bivariabel simple regression logistic. Hasil analisis statistik diperoleh nilai $p < 0,05$ dengan OR=7,07 (CI 2,519–19,850) pada mortalitas hari ke-7, dan nilai $p < 0,05$ OR 44,33 (CI 9,182–214,062) pada mortalitas hari ke-28. Simpulan penelitian ini menunjukkan bahwa hiperkapnia merupakan prediktor mortalitas hari ke-7 dan ke-28 perawatan pada pasien COVID-19 yang dirawat di ruang rawat intensif isolasi.

Kata kunci: COVID-19, hiperkapnia, mortalitas, PaCO₂

Hypercapnia as Mortality Predictor in COVID-19 Patients

Abstract

The SARS-CoV-2 virus causes COVID-19, an acute respiratory illness that caused a global pandemic. The activation of intravascular thrombosis in COVID-19 results in microvascular and macrovascular thrombosis complications, which increase lung dead space and PaCO₂ levels. The hypercapnia condition causes many physiological changes in the body, including pulmonary and systemic circulation. It is known to increase the mortality risk in ARDS patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU). This study aimed to determine if hypercapnia was a mortality predictor in COVID-19 patients treated in the isolation intensive care unit at Dr. Hasan Sadikin Hospital in Bandung. This observational analytic study used an observational analytic design with a retrospective cohort. The patient's PaCO₂ data was collected on the first day of hospitalization in the ICU, and the patient's mortality status was collected on the 7th and 28th days of hospitalization. According to the statistical analysis, hypercapnia was associated with higher mortality, OR 7.07 (CI 2.519–19.850) on the 7th-day mortality and 44.33 (CI 9.182–214.062) on the 28th-day mortality, P value < 0.05. In conclusion, hypercapnia is a mortality predictor on the 7th and 28th days of treatment in COVID-19 patients treated in the isolation intensive care unit.

Keywords: COVID-19, hypercapnia, mortality, PaCO₂

Korespondensi: Indra Wijaya, dr. Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, Jl. Pasteur No. 38 Bandung, Indonesia Tlpn. 022-2038285, Email: indrawijayaMD@gmail.com

Pendahuluan

Corona virus diseases 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) telah dinyatakan sebagai pandemi sejak 11 Maret 2020. Jumlah kasus meningkat pesat dan menyebar ke berbagai negara dalam waktu singkat dengan angka kematian cukup tinggi, termasuk Indonesia. Hingga 9 Juli 2020 Kementerian Kesehatan RI melaporkan 70.736 kasus terkonfirmasi COVID-19 dengan 3.417 kematian (tingkat kematian kasus 4,8%).¹ Manifestasi klinis COVID-19 bervariasi mulai dari tanpa gejala hingga penyakit kritis. Sekitar 13,8% tergolong berat dan sekitar 6,1% pasien tergolong sakit kritis.¹ Replikasi cepat SARS-CoV-2 di paru dapat memicu respons imun yang kuat. Sindrom badai sitokin menyebabkan sindrom gangguan pernafasan akut/*acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dan kegagalan pernapasan.² Pasien COVID-19 dengan gagal napas wajib diberikan bantuan pernapasan dengan ventilasi mekanis dan dilakukan penanganan di ICU.¹

Pasien COVID-19 dengan ARDS (CARDS) menunjukkan karakteristik gagal napas yang berbeda dengan ARDS lainnya. Pasien CARDS memiliki volume tidal dan komplians paru yang jauh lebih tinggi, curah jantung yang relatif lebih tinggi, dan resistensi pembuluh darah paru yang lebih rendah. Gangguan ventilasi dan perfusi (*V/Q mismatch*) menyebabkan ketidakefektifan pertukaran gas pada pasien CARDS. Selain itu, terjadi gangguan regulasi vasokonstriksi hipoksia pada CARDS dan peningkatan ruang mati paru yang menyebabkan peningkatan kadar CO₂. Peningkatan CO₂ juga disertai dengan demam yang berkepanjangan dan kondisi pro inflamasi yang menyebabkan peningkatan *output* karbon dioksida (VCO₂).

Ventilasi semenit dari CARDS tidak dapat mengompensasi produksi CO₂ yang tinggi mengakibatkan hiperkapnia.³ Pada pasien COVID-19, oklusi mikrovaskular juga terjadi karena hiperkoagulabilitas, peningkatan

ruang mati paru, *shunt* intrapulmoner, dan disfungsi ventrikel kanan.⁴ Beberapa penelitian melaporkan peningkatan angka kematian pada pasien COVID-19 dengan hiperkapnia, meskipun dengan bantuan ventilasi mekanis.^{5,6} Penelitian ini bertujuan mengetahui apakah hiperkapnia dapat menjadi prediktor kematian 7 hari dan 28 hari pada pasien COVID-19.

Subjek dan Metode

Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan desain kohort retrospektif. Penelitian dilakukan pada pasien dengan diagnosis COVID-19 yang dirawat di ruang intensif Dr. Hasan Sadikin Bandung dalam rentang periode Desember 2021 hingga Juli 2022. Kriteria inklusi penelitian ini adalah pasien COVID-19 derajat berat dan kritis yang dirawat di unit perawatan intensif. Subjek dikeluarkan dari penelitian jika data rekam medis untuk pemeriksaan laboratorium analisis gas darah tidak lengkap. Besar sampel ditentukan dengan menggunakan rumus ukuran sampel untuk menguji hipotesis antara dua kelompok populasi. Dari hasil perhitungan didapatkan besar sampel adalah 40 subjek per kelompok, dengan total sampel sebanyak 80 subjek. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *simple random sampling*. Subjek dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok hiperkapnia (PaCO₂ >45 mmHg) dan kelompok non hiperkapnia (PaCO₂ ≤45 mmHg).

Pengumpulan data retrospektif pada rekam medis dilakukan setelah mendapatkan persetujuan etik (nomor: LB.02.01/X.6.5/338/2021) dan mendapatkan izin penelitian dari direktur RSHS. Data penelitian yang dikumpulkan dari rekam medis pasien meliputi usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh (IMT), penyakit penyerta, analisis gas darah saat pasien masuk pada hari pertama serta mortalitas pada hari ke-7 dan 28 saat dirawat di unit perawatan intensif. Pasien dikelompokkan berdasarkan nilai PaCO₂ pertama saat masuk ke unit perawatan intensif menjadi kelompok hiperkapnia dan non-hiperkapnia. Data tersebut kemudian dibandingkan dan dianalisis secara statistik.

Analisis univariat digunakan untuk mengetahui karakteristik subjek penelitian. Data kategorikal disajikan sebagai frekuensi dan persentase. Analisis bivariabel dengan logistik regresi sederhana dilakukan untuk analisis variabel terikat dengan hasil kematian. Interval kepercayaan yang digunakan adalah 95% dan nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik. Data dianalisis menggunakan *statistical product and service solutions* (SPSS) 25.0. Analisis univariat pada data penelitian ini menggunakan analisis deskriptif kategorik untuk mengetahui frekuensi dan persentase variabel penelitian. Analisis bivariabel menggunakan uji *chi-square* untuk mengetahui hubungan kedua variabel kategori nominal. Analisis uji *chi-square* ini seklaigus untuk mengetahui nilai Odds Ratio dari variabel independen terhadap variabel dependen.

Hasil

Penelitian dilakukan terhadap 80 dari 342 pasien ICU yang dipilih secara *simple random sampling* setelah memenuhi kriteria inklusi. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia, jenis kelamin, IMT, komorbid (hipertensi, diabetes mellitus, penyakit kardiovaskular, PPOK, maupun kanker) tidak didapatkan perbedaan signifikan ($p > 0,05$) antara kelompok hiperkapnia dan kelompok non hiperkapnia (Tabel 1).

Pasien hiperkapnia yang meninggal selama 7 hari masa pengobatan didapatkan lebih banyak dibanding dengan pasien non hiperkapnia (60% vs 17,5%) dengan perbedaan signifikan ($p < 0,05$) dengan $OR = 7,07$ (Tabel 2). Pasien hiperkapnia yang meninggal selama masa pengobatan 28 hari didapatkan lebih banyak dibanding dengan pasien non hiperkapnia (95% vs 30%) yang berbeda signifikan ($p < 0,05$) dengan $OR = 44,33$ (Tabel 3).

Analisis tambahan dilakukan untuk menentukan hubungan antara kadar $PaCO_2$ 48 jam dan kematian hari ke-7. Dari analisis gas darah pada 48 jam, pasien dikelompokkan ke dalam kelompok hiperkapnia persisten ($PaCO_2 > 50$ mmHg) dan perbaikan ($PaCO_2 < 50$

mmHg). Jumlah kematian selama 7 hari masa pengobatan pada kelompok dengan hiperkapnia persisten pada 48 jam pengobatan lebih banyak dibanding dengan kelompok hiperkapnia perbaikan (63,6 vs 21,3%) dengan perbedaan signifikan ($p < 0,05$). Pasien dengan hiperkapnia persisten pada 48 jam memiliki kemungkinan kematian 6,5 kali lipat lebih tinggi dibanding dengan pasien dengan hiperkapnia perbaikan (Tabel 4).

Pembahasan

Penelitian ini dilakukan secara retrospektif terhadap data rekam medis yang dilakukan setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Rumah Sakit Umum Dr. Hasan Sadikin. Subjek terdiri dari 80 pasien yang dirawat di ruang isolasi intensif RSUD Dr. Hasan Sadikin yang ditentukan secara *simple random sampling*. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia, jenis kelamin, IMT dan penyakit penyerta (hipertensi, diabetes melitus, penyakit kardiovaskular, PPOK, dan kanker) tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$) sehingga kedua kelompok dianggap homogen dan dapat dibandingkan.

Pada kedua kelompok didapatkan usia rerata adalah 57 tahun dengan persentase jenis kelamin laki-laki yang lebih banyak (66,2%). Temuan ini sejalan dengan penelitian dari Cina yang melaporkan bahwa 58,1% pasien adalah laki-laki. Konsentrasi ACE-2 plasma dan beban penyakit penyerta pada pria lebih tinggi daripada wanita.^{7,8} Usia rerata seluruh kelompok pasien adalah 57 tahun.

Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan di Cina dengan median usia 47 tahun dengan kisaran 35 sampai 58 tahun.⁷ Pada kelompok usia ini, fungsi kekebalan tubuh semakin menurun dan pembersihan partikel virus COVID-19 di silia saluran pernapasan terganggu.⁹ Dalam penelitian ini ditemukan bahwa mayoritas IMT adalah obesitas kelas 1 (56%). Individu dengan obesitas mengalami perubahan fisiologis pernapasan, termasuk penurunan kapasitas residu fungsional dan volume cadangan ekspirasi, serta hipoksemia dan kelainan ventilasi/perfusi. Obesitas

Tabel 1 Karakteristik Subjek

Variabel	Kelompok		Nilai p
	Hiperkapnia (n=40)	Non Hiperkapnia (n=40)	
Usia (tahun), n (%)			
≥60	17	13	0,356
< 60	23	27	
Jenis kelamin, n (%)			
Laki-laki	29	24	0,237
Perempuan	11	16	
IMT, n (%)			
Normal	4	5	0,889
Pre-obesitas	6	4	
Obesitas I	22	23	
Obesitas II	8	7	
Hipertensi, n (%)			
Ya	20	21	0,823
Tidak	20	19	
DM, n (%)			
Ya	18	14	0,361
Tidak	22	26	
Penyakit kardiovaskular, n (%)			
Ya	7	4	0,330
Tidak	33	36	
PPOK, n (%)			
Ya	1	0	0,314
Tidak	39	40	
Kanker, n (%)			
Ya	1	0	0,314
Tidak	39	40	

Keterangan: Data kategorik nilai p dihitung berdasarkan uji *chi-square* dengan alternatif uji Kolmogorov Smirnov dan *Exact Fisher* jika kondisi *chi-square* tidak terpenuhi. Tanda * menunjukkan nilai P <0,05 artinya signifikan atau bermakna secara statistik

juga dikaitkan dengan peningkatan keadaan inflamasi.¹⁰

Komorbiditas pada kelompok hiperkapnia tidak berbeda dengan kelompok nonhiperkapnia (p>0,05). Penyakit penyerta yang paling umum dalam penelitian ini sesuai dengan data di Indonesia dan studi deskriptif observasional yang dilakukan pada akhir

tahun 2020, yaitu hipertensi (51,2%) dan diabetes melitus (40%).⁹ Reseptor ACE-2 total pada individu dengan hipertensi dan diabetes tipe 2 ditemukan lebih tinggi. Pada pasien DM juga mengalami disregulasi dan penurunan respons komponen imun disertai dengan respons inflamasi yang lebih tinggi.¹¹

Perjalanan infeksi COVID-19 terjadi dalam

Tabel 2 Perbandingan Luaran Hari ke-7 antara Kelompok Hiperkapnia dan Kelompok Non-Hiperkapnia

Hiperkapnia	Luaran Hari ke-7		OR (95%CI)	Nilai p
	Mortalitas	Hidup		
Hiperkapnia, n(%)	24 (60)	16 (40)	7,07 (2,519–19,850)	<0,001*
Non hiperkapnia, n(%)	7 (17)	33 (83)		

Keterangan: Data kategorik nilai p dihitung berdasarkan analisis uji *simple regression logistic*. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai p <0,05. Tanda * menunjukkan nilai p <0,05 artinya signifikan atau bermakna secara statistik

tiga tahap: (1) tahap pertama (0 hingga 7 hari setelah timbulnya gejala) terjadi replikasi virus yang cepat dan respons imun bawaan menyebabkan gejala klinis, limfopenia, serta peningkatan biomarker inflamasi dan sitokin. CT *scan* menunjukkan peribronkovaskular fokal dan kekeruhan kaca dasar subpleural yang mendahului gejala pernapasan; (2) tahap kedua (5–14 hari setelah timbulnya gejala), sitopati virus yang sedang berlangsung dan respons imun adaptif menyebabkan disfungsi organ. Pada fase ini, dua kelompok yang berbeda mungkin muncul, yaitu kelompok

yang berkembang menjadi gagal napas akut sehingga memerlukan ventilasi invasif dini dan kelompok dengan gejala disfungsi organ lain yang lebih menonjol; (3) stadium ketiga (>10 hari setelah timbulnya gejala), terjadi perburukan/kerusakan organ stadium akhir meskipun mendapat dukungan organ invasif.²

Hasil penelitian di Cina pada tahun 2020, ditemukan bahwa waktu sejak timbulnya penyakit hingga perlu masuk ICU adalah 12 hari (8–15 hari dari timbulnya gejala), sedangkan waktu rerata dari timbulnya penyakit sampai kematian adalah 18,5 hari (15–20 hari).¹²

Tabel 3 Perbandingan Luaran Hari ke-28 antara Kelompok Hiperkapnia dan Kelompok Non Hiperkapnia

Variabel	Luaran Hari ke-28		OR (95%CI)	Nilai p
	Mortalitas	Hidup		
Hiperkapnia, n(%)	38 (95)	2 (5)	44,33 (9,182–214,062)	<0,001*
Non hiperkapnia, n(%)	12 (30)	28 (70)		

Keterangan: Data kategorik nilai p dihitung berdasarkan analisis uji *simple regression logistic*. Nilai kemaknaan nilai p < 0,05. Tanda * menunjukkan nilai p < 0,05 artinya signifikan atau bermakna secara statistik.

Tabel 4 Perbandingan Luaran Hari ke-7 antara Kelompok Hiperkapnia Persisten dan Hiperkapnia Perbaikan Setelah 48 Jam Perawatan

Variabel	Luaran Hari ke-7		OR (95%CI)	Nilai p
	Mortalitas	Hidup		
Hiperkapnia persisten, n(%)	21 (64)	12 (36)	6,475 (2,398–17,522)	0,000*
Hiperkapnia perbaikan, n(%)	10 (21)	37 (79)	Reff	

Keterangan: Data kategorik nilai p dihitung berdasarkan analisis uji *simple regression logistic*. Nilai kemaknaan berdasarkan nilai p < 0,05. Tanda * menunjukkan nilai p < 0,05 artinya signifikan atau bermakna secara statistik.
 Reff= Perbandingan

Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 60% pasien hiperkapnia yang meninggal selama 7 hari pengobatan, sedangkan pasien tanpa hiperkapnia didapatkan meninggal sebanyak 17%. Pada penelitian ini didapatkan perbedaan angka kematian yang signifikan ($p < 0,05$) dan nilai *Odds Ratio* hiperkapnia > 1 dengan nilai 7,07 yang berarti hiperkapnia merupakan prediktor mortalitas 7 hari pada pasien COVID-19. Selain itu, pada pengobatan hari ke-28, sebanyak 95% pasien hiperkapnia meninggal dengan perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) dan nilai OR 44,33 yang berarti hiperkapnia juga merupakan prediktor mortalitas 28 hari pada pasien COVID-19. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian kohort lain pada tahun 2020 bahwa pasien COVID-19 ventilasi mekanik dengan hiperkapnia mengalami peningkatan mortalitas 28 hari.⁵

Patofisiologi ARDS dan cedera paru COVID-19 terjadi akibat penurunan komplians parenkim paru, vaskulopati, hiperkoagulasi, *alveolar flooding*, dan gangguan pertukaran gas. Patofisiologi tersebut dibagi menjadi 3 fase, yaitu fase eksudatif, fase proliferasi, dan fase fibrotik. Timbul ARDS pada subjek COVID-19 diperburuk oleh badai sitokin yang merusak endotel alveolar dan kapiler. Proses ini menyebabkan permeabilitas alveolus-kapiler terhadap cairan, protein, dan sel darah meningkat, kebocoran plasma, hipotensi, disfungsi paru, dan gagal napas.²

Pasien COVID-19 sering mengalami peningkatan kadar D-dimer, tanda gangguan trombotik. Deposisi fibrin yang berlebihan dan penghentian fibrinolisis menyebabkan trombosis intravaskular dan komplikasi tromboemboli klinis. Proses ini menyebabkan peningkatan ruang mati paru dan kadar PaCO_2 pada pasien CARDS. Penyakit paru COVID-19 sebagian besar disebabkan oleh obstruksi vaskular. Pada CARDS terjadi juga produksi CO_2 yang lebih meningkat, hal ini diperkirakan akibat demam berkepanjangan dan peningkatan parameter inflamasi dalam waktu lama. Meskipun pada COVID-19 didapatkan ventilasi semenit pasien lebih tinggi, namun hal ini tidak dapat mengompensasi produksi CO_2 yang tinggi sehingga terjadi hiperkapnia

pada pasien CARDS.³

Hiperkapnia menyebabkan banyak perubahan fisiologis dalam tubuh, termasuk sirkulasi paru dan sistemik. Hiperkapnia mengganggu fungsi sel epitel alveolus, mengakibatkan penurunan resorpsi cairan alveolus, dan gangguan penyembuhan luka epitel paru. Hipoksemia berat dan hiperkapnia telah dikaitkan dengan penurunan fungsi ginjal. Asidosis hiperkapnik berkorelasi dengan peningkatan signifikan pada *mean pulmonary arterial pressure* (mPAP) dan *pulmonary vascular resistance* (PVR). Hiperkapnia, vasokonstriksi paru, dan peningkatan *afterload right ventricle* (RV) dapat menyebabkan disfungsi sistem *right ventricle* (RV)/*pulmonary arterial* (PA) dan penurunan fungsi ventrikel kanan. Pada sebuah studi ditemukan angka mortalitas 28 hari yang secara signifikan lebih tinggi pada pasien dengan ARDS dan disfungsi RV.¹³

Beberapa strategi dapat diambil untuk mengurangi *dead space* alveolar dan keparahan hiperkapnia, termasuk mengoptimalkan $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ dan mengurangi *driving pressure*. PaCO_2 dikendalikan oleh ventilasi mekanis dan dipertahankan $< 48-50$ mmHg dengan peningkatan pernapasan. Menempatkan pasien pada posisi tengkurap selain meningkatkan oksigenasi dan komplians paru dapat menurunkan PaCO_2 dan beban ventrikel kanan. Studi tentang penggunaan *venovenous CO_2 removal* dan *ultralow-tidal volume ventilation* masih berlangsung.¹³

Pada penelitian ini juga dilakukan analisis pengaruh hasil pengobatan hiperkapnia pasien selama 48 jam pengobatan terhadap kematian pada hari ke-7. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok pasien dengan hiperkapnia persisten ($\text{PaCO}_2 > 50$) memiliki kemungkinan kematian 6,47 kali lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok pasien dengan perbaikan hiperkapnia ($\text{PaCO}_2 < 50$). Temuan ini sejalan dengan tinjauan studi 2018 yang menyarankan pengendalian kadar PaCO_2 pada pasien ARDS dengan target < 50 mmHg selama terapi untuk mengurangi angka kematian.¹³ Keterbatasan penelitian ini antara lain adalah kriteria subjek yang hanya dibatasi untuk

pasien COVID-19 kriteria sakit berat dan kritis, dan data penelitian yang diperoleh secara retrospektif dari rekam medis.

Simpulan

Hiperkapnia merupakan salah satu prediktor kematian 7 hari dan 28 hari pasien COVID-19. Pasien COVID-19 dengan hiperkapnia persisten pada 48 jam pengobatan meningkatkan angka kematian dalam 7 hari sebanyak 6 kali lipat.

Daftar Pustaka

1. Kemenkes RI. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/MenKes/413/2020 tentang Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Corona Virus Disease 2019 (Covid-19). MenKes/413/2020 [Internet]. 2020;2019:1–207 [diunduh 19 Oktober 2022]. Tersedia dari: [https://covid19.go.id/storage/app/media/Regulasi/KMK No. HK.01.07-MENKES-413-2020 ttg Pedoman Pencegahan dan Pengendalian COVID-19.pdf](https://covid19.go.id/storage/app/media/Regulasi/KMK%20No.%20HK.01.07-MENKES-413-2020%20ttg%20Pedoman%20Pencegahan%20dan%20Pengendalian%20COVID-19.pdf).
2. Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of ARDS and COVID-19 lung injury. *Crit Care Clin*. 2021;37(4):749–76.
3. Becker A, Seiler F, Muellenbach RM, Danziger G, Kamphorst M, Lotz C, dkk. Pulmonary hemodynamics and ventilation in patients with COVID-19-related respiratory failure and ARDS. *J Intens Care Med*. 2021;36(6):655–63.
4. Oppenheimer BW, Bakker J, Goldring RM, Teter K, Green DL, Berger KI. Increased dead space ventilation and refractory hypercapnia in patients with coronavirus disease 2019: a potential marker of thrombosis in the pulmonary vasculature. *Crit Care Explor*. 2020;2(9):e0208.
5. Bassi GL, Suen JY, White N, Dalton HJ, Fanning J, Corley A, dkk. Risk factors for 28-day in-hospital mortality in mechanically ventilated patients with COVID-19: an international cohort Study. *Res Square [Online Journal]* 2021 [diunduh 19 Oktober 2022]. Tersedia dari: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-751869/v1/9f00ae8a-a764-4c19-846d-5f739745a661.pdf?c=1631887270>.
6. Vonderbank S, Gibis N, Schulz A, Boyko M, Erbuth A, Gürleyen H, dkk. Hypercapnia at hospital admission as a predictor of mortality. *Open Access Emerg Med OAEM*. 2020;12:173.
7. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, dkk. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20. 32.
8. Mahayasa DPS, Putri AK. Maskulinitas dan pandemi COVID-19: studi kasus Pakistan. *J Hub Int*. 2020;13(2):163–84.
9. Azwar MK, Setiati S, Rizka A, Fitriana I, Saldi SRF, Safitri ED. Clinical profile of elderly patients with COVID-19 hospitalised in Indonesia's National General Hospital. *Acta Med Indones*. 2020;52(3):199.
10. Muharramah DH, Prihartono N. Obesity and Severity COVID-19: literature review study. *J Epidemiol Kesehat Komunitas*. 2021;6(2):323–32.
11. de Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, Dantas JR, De Souza FD, Rodacki M, dkk. Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12(1):1–12.
12. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, dkk. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.
13. Barnes T, Zochios V, Parhar K. Re-examining permissive hypercapnia in ARDS: a narrative review. *Chest*. 2018;154(1):185–95.