

THE EFFECT OF SMOKING HISTORY ON THE SEVERITY OF COVID-19: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Yoga Prasadja¹, Agus Mulyanto¹, Burhannudin Ichsan¹

Correspondensi e-mail: azwarmuhtar@gmail.com

¹Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surakarta

ABSTRACT

The coronavirus (COVID-19) pandemic has presented a significant public health threat, posing an immediate risk to the health of the global population and creating far-reaching long-term consequences. The main disorder that is often caused by COVID-19 is the respiratory system, so smoking and cigarette use can be categorized as people who have a high risk of developing severe lung infections. Smoking is associated with a higher chance of developing a critical illness and a higher chance of dying from the COVID-19 disease. This study aims to analyze the effect of smoking history on the severity of COVID-19. This study uses a systematic review and meta-analysis design. Screening articles using the PRISMA method, from 2,014 articles, 9 articles were obtained that met the restriction criteria. Based on the results of a systematic review that has been carried out on the influence of a history of smoking on the severity of COVID-19, it shows that a history of smoking can develop a critical illness that requires mechanical ventilation, developing the classic triad of symptoms that indicate a diagnosis of COVID-19 (fever, persistent cough and shortness of breath), increased burden of COVID-19 symptoms, ICU admission, need for intubation, increased frequency of ACE2 genotype and had a higher risk of death. Active smoking and smoking history significantly increased the severity and mortality of COVID-19 (OR= 2.59; p= 0.006).

ARTICLE INFO

Keywords:

COVID-19; Smoke; Severity; Death

PENGARUH RIWAYAT MEROKOK TERHADAP DERAJAT KEPARAHAN COVID-19: SYSTEMATIC REVIEW DAN META-ANALISIS

ABSTRAK

Pandemi virus corona (COVID-19) telah menghadirkan ancaman kesehatan masyarakat secara signifikan, menimbulkan langsung risiko kesehatan populasi global dan menciptakan konsekuensi jangka panjang yang luas. Gangguan utama yang sering ditimbulkan dari COVID-19 adalah sistem pernapasan, maka merokok dan penggunaan rokok dapat dikategorikan menjadi orang yang memiliki risiko tinggi untuk mengalami infeksi paru-paru yang parah. Merokok dikaitkan dengan kemungkinan lebih tinggi terkena penyakit kritis dan kemungkinan kematian yang lebih tinggi pada penyakit COVID-19. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh riwayat merokok terhadap derajat keparahan COVID-19. Penelitian ini menggunakan desain systematic review dan meta-analisis. Screening artikel menggunakan metode PRISMA, dari 2.014 artikel didapatkan 9 artikel yang sesuai dengan kriteria restriksi. Berdasarkan hasil Systematic review yang telah dilakukan tentang pengaruh riwayat merokok terhadap derajat keparahan COVID-19 menunjukkan bahwa riwayat merokok dapat mengembangkan penyakit kritis yang membutuhkan ventilasi mekanis, mengembangkan trias gejala klasik yang menunjukkan diagnosis COVID-19 (demam, batuk terus menerus dan sesak nafas), peningkatan beban gejala COVID-19, masuk ICU, kebutuhan intubasi, meningkatkan frekuensi genotipe ACE2 dan memiliki risiko kematian yang lebih tinggi. Merokok aktif dan riwayat merokok secara signifikan dapat meningkatkan derajat keparahan dan kematian COVID-19 (OR= 2.59; p= 0.006).

DOI:

[10.24252/kesehatan.v16i2.27369](https://doi.org/10.24252/kesehatan.v16i2.27369)

Kata kunci:

COVID-19; Merokok; Keparahan; Kematian



Pendahuluan

Sejak Desember 2019, wabah pneumonia sudah terjadi yang tidak dipahami etiologinya yang ditemukan pertama kalinya tepatnya di Wuhan, Provinsi Hubei, Cina. Sesudah kemunculannya, penyakit coronavirus SARS-CoV-2, COVID-19, dilakukan pengidentifikasiannya yang dilakukan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) dengan ditetapkan sebagai virus yang menyebabkan dinyatakan Cina dalam kondisi pandemi serta beberapa negara lainnya dengan lebih dari 30 juta kasus infeksi dan 0,9 juta kematian secara global (Umuaypornlert et al., 2021). Per 28 Juli 2020, sindrom pernapasan yang diidentifikasi akut parah yakni SARS-CoV-2 telah menginfeksi 16.341.920 pasien, dengan 650.805 kematian di 188 negara (Reddy et al., 2021).

Studi klinik menunjukkan COVID-19 memiliki manifestasi yang paling umum yaitu kelelahan, demam serta batuk kering. Selain itu, terdapat gejala lainnya meliputi sesak nafas yang dirasakan di dada, myalgia, dispnea, muntah, mual hingga diare. Data yang sudah dikomputerisasikan dengan tomografi (CT) scan pada pasien COVID-19 menunjukkan adanya karakteristik khusus pada virus dengan diindikasikan sebagai radang paru-paru (Atmojo et al., 2021). Gangguan utama yang sering ditimbulkan oleh COVID-19 diantaranya sistem pernapasan, sehingga kebiasaan merokok maupun pemakaian rokok bisa dikategorikan seseorang dengan risiko tinggi terinfeksi paru-paru parah, hal tersebut disebabkan adanya kerusakan saluran udara pada bagian atas maupun fungsi kekebalan paru yang menurun sebab terinfeksi virus serta dari rokoknya (Atmojo et al., 2021).

Merokok ialah perilaku membakar tembakau yang selanjutnya dihisap asap yang keluar dari kegiatan tersebut, dapat melalui pipa ataupun rokoknya (Sanjiwani & Budisetyani, 2014). Orang dengan teratur sering melakukan konsumsi rokok satu ataupun melebihinya yang dilakukan tiap hari disebut perokok aktif (Prayogi et al., 2017). Sementara merokok pasif sendiri didefinisikan terpaparnya seseorang karena asap rokok oleh non-perokok mencakup kombinasi hembusan asapnya dari seseorang yang menjadi perokok aktif serta asap rokoknya yang dilakukan pembakaran ataupun memakai perlengkapan yang lain misalnya bidi, pipa, cerutu atau yang lainnya dimana dapat terlarut pada udara ambiennya (Sandhi, 2019).

Menurut WHO urutan konsumsi rokok di dunia yang paling banyak yaitu Cina sejumlah 1.643 miliar tiap batangnya, Amerika Serikat sejumlah 451 miliar tiap batangnya, Jepang sejumlah 328 miliar tiap batangnya, serta Rusia sejumlah 258 miliar tiap batangnya rokok. Sementara Indonesia menempati urutan konsumsi rokoknya pada posisi keempat di dunia dari kelima negara yang paling tinggi, yaitu sejumlah 260 miliar per batang rokoknya pada 2009 (Lasianjayani & Martini, 2014). Terbaru World Health Organization Informasi melaporkan bahwa Indonesia termasuk negara dengan prevalensi perokoknya paling tinggi yang ada di dunia, dengan persentase 46,8 persen pria serta 3,1 persen perempuan berumur 10 tahun ataupun lebih. Rokok sebenarnya bertanggung jawab untuk lebih dari 200.000 kematian tiap tahun di Indonesia (Jeanne, 2016).

Perokok dapat menyebabkan peningkatan ekspresi reseptor ACE-II dibandingkan dengan bukan perokok. Sehingga orang yang merokok mungkin sedikit lebih rentan terhadap infeksi SARS-CoV-2 karena terjadi peningkatan ekspresi reseptor ACE-II di permukaan sel pneumosit tipe-II pada sistem respirasi manusia. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa reseptor ACE-II memainkan peran kunci dalam infiltrasi virus corona. Hal tersebut menyebabkan Angiotensin-Converting-Enzyme II (ACE-II) telah menarik perhatian dunia terkait COVID-1 (Shastri et al., 2020).

Menurut penelitian Hopkinson et al., (2021), perokok yang dites positif SARS-CoV-2 memiliki beban gejala lebih tinggi dibandingkan dengan non-perokok. Penelitian Adrish et al.,

(2020), merokok dikaitkan dengan kemungkinan lebih tinggi terkena penyakit kritis dan kemungkinan kematian yang lebih tinggi yang dialami pasien di rumah sakit yang sedang mendapatkan perawatan karena terinfeksi COVID-19. Penelitian Li et al., (2021), merokok tembakau memberikan risiko signifikan untuk COVID-19 parah yang menyebabkan kebutuhan ICU atau kematian.

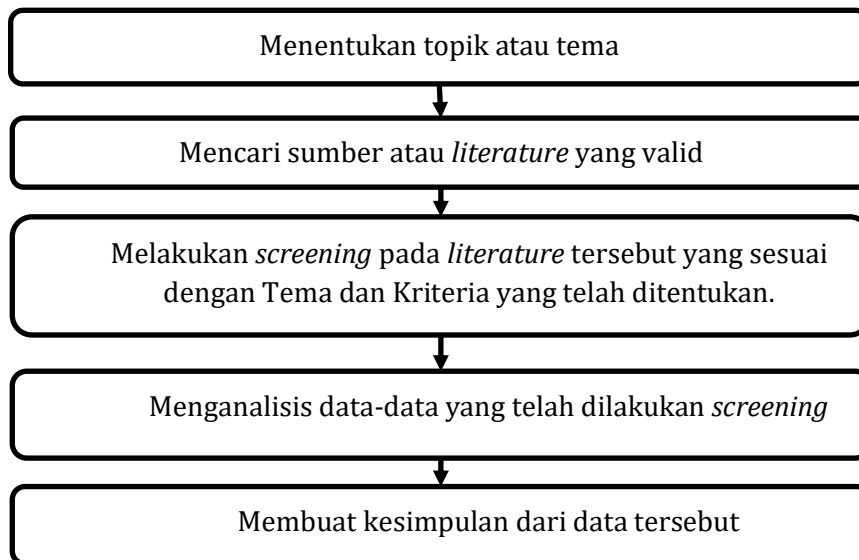
Berdasarkan dari beberapa penelitian tersebut, maka penulis tertarik mengkaji serta meneliti tentang pengaruh merokok terhadap derajat keparahan COVID-19 dengan desain penelitian systematic review dan meta-analisis dengan menggunakan artikel-artikel yang valid.

Metode Penelitian

Penelitian ini menerapkan desain *systematic review* dan meta-analisis. *Systematic review* adalah metode penelitian yang memiliki tujuan yaitu melakukan pengkajian, evaluasi serta penafsiran seluruh penelitian yang selaras terhadap suatu topik yang diangkat (Triandini et al., 2019).

Lokasi pencarian artikel *review* yang digunakan pada *systematic review* kali ini adalah tempat dimana artikel yang direview dilakukan oleh peneliti-peneliti terdahulu. Kemudian pada *setting* waktu, peneliti menetapkan batas atau limitasi waktu pencarian adalah tahun 2019 – 2021 untuk kasus merokok terhadap keparahan COVID-19.

Pencarian artikel *review* yang digunakan pada *systematic review* ini menggunakan *database* berbasis online meliputi, *Google Scholar*, *Science Direct*, dan *PubMed*, untuk mencari jurnal *evidence based medicine* dengan kata kunci pencarian (smoking OR cigarette) AND ("COVID-19 Virus Infections" OR "SARS-CoV-2 Infections"). Adapun Langkah-langkah penelitian akan dilakukan dengan cara sebagai berikut:



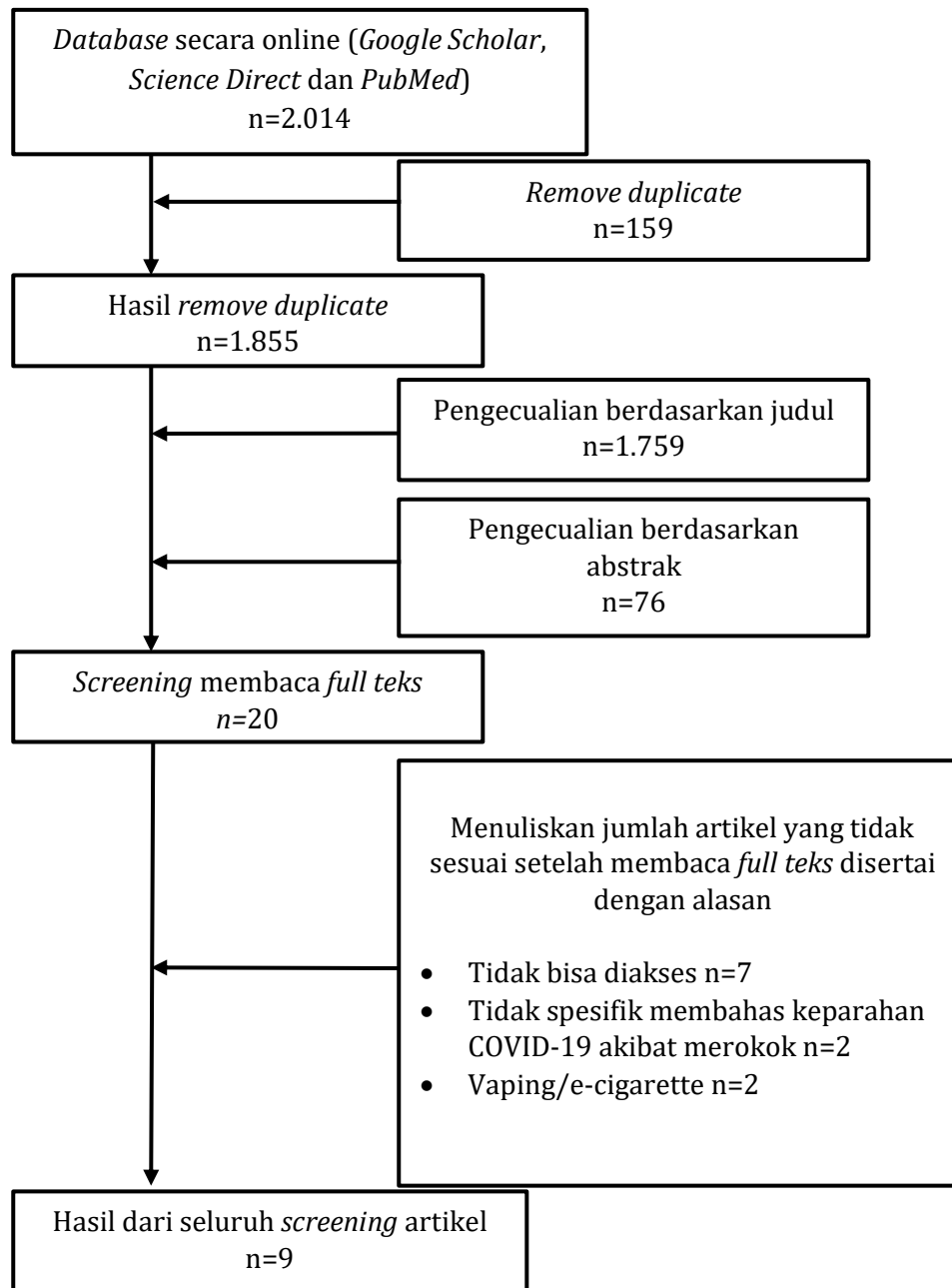
Gambar 1. Langkah-langkah penelitian

Sumber yang diperoleh dari artikel serta jurnal yang disesuaikan dengan kriteria inklusi, kemudian menetapkannya sebagai bahan untuk dianalisis. Penelitian dianalisis secara meta-analisis dengan data diproses menggunakan Review Manager (RevMan 5.4) dengan menghitung perbedaan hasil antar variabel (*effect size*) serta memberikan estimasi efek gabungan serta variasi atau heterogenitas dari semua penelitian dan analisis secara naratif

menggunakan artikel atau jurnal yang sesuai dengan kriteria inklusi diambil untuk dianalisis lalu hasilnya dirangkum dengan ekstraksi yang memuat : nama peneliti, tahun publikasi, judul penelitian, desain penelitian, sampel, dan hasil penelitian.

Hasil dan Pembahasan

Penelusuran artikel review yang digunakan pada *systematic review* ini mempergunakan *database* berbasis online meliputi, *Google Scholar*, *Science Direct*, dan *PubMed*, untuk mencari jurnal *evidence based medicine* dengan kata kunci pencarian (*smoking OR cigarette*) AND ("*COVID-19 Virus Infections*" OR "*SARS-CoV-2 Infections*").



Gambar 2. FlowChart PRISMA

Dilakukan ekstraksi data dianalisis secara naratif pada 6 artikel yang disesuaikan pada kriteria inklusi.

Tabel 1. Karakteristik artikel

No.	Nama peneliti, tahun	Negara	Judul	Desain studi
1.	(Khorrami <i>et al.</i> , 2020)	Iran	Association of cigarette smoking, obesity, and underlying medical conditions with COVID-19 hospitalization and mortality in Iran: A nationwide retrospective ecological study	Retrospektif
2.	(Hopkinson <i>et al.</i> , 2021)	Inggris	Current smoking and COVID-19 risk: Results from a population symptom app in over 2.4 million people	Cohort
3.	(Espejo-Paeres <i>et al.</i> , 2021)	Spain	Impact of smoking on COVID-19 outcomes: A HOPE Registry subanalysis	Cohort
4.	(Dai <i>et al.</i> , 2020)	China	Influence of Cigarettes and Alcohol on the Severity and Death of COVID-19: A Multicenter Retrospective Study in Wuhan, China	Retrospektif
5.	(Monteiro <i>et al.</i> , 2020)	Amerika Serikat	Obesity and smoking as risk factors for invasive mechanical ventilation in COVID-19: A retrospective, observational cohort study	Retrospektif
6.	(Hamet <i>et al.</i> , 2021)	Kanada	SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Gene Is Associated with Hypertension and Severity of COVID 19: Interaction with Sex, Obesity, and Smoking	Cohort

Tabel 1 menunjukkan bahwa penelitian ini mencakup tiga studi retrospektif dan tiga studi cohort. Satu penelitian dilakukan di Iran, satu di Inggris, satu di Spain, satu di China, satu di Amerika Serikat dan satu di Kanada. Tiga penelitian dilakukan pada tahun 2020 dan tiga penelitian dilakukan pada tahun 2021.

Tabel 2. Karakteristik subjek

No.	Nama peneliti, tahun	Sample	Karakteristik subjek dan kriteria inklusi
1.	(Khorrami <i>et al.</i> , 2020)	5.391	Menggunakan data tingkat provinsi untuk 2 hasil terkait COVID-19 (misalnya, rawat inap dan tingkat kematian) dan kondisi medis yang mendasari serta faktor risiko
2.	(Hopkinson <i>et al.</i> , 2021)	2.401.982	Individu yang tinggal di Inggris Raya
3.	(Espejo-Paeres <i>et al.</i> , 2021)	5.224	Memiliki riwayat merokok Pasien dengan COVID-19
4.	(Dai <i>et al.</i> , 2020)	1.547	Pasien COVID-19 di Wuhan

	2020)		Memiliki riwayat merokok (>6 bulan/>5 batang/hari) Mengonsumsi alkohol (>7 minuman standar/minggu atau >3 minuman standar/hari)
5.	(Monteiro <i>et al.</i> , 2020)	112	Pasien 18 tahun dengan tes PCR positif SARS-Cov-2 baik dari swab hidung atau tes mini-bronchoalveolar lavage (BAL) Terdiri dari keluarga multigenerasi, dipastikan dengan adanya saudara yang terkena HT dan dislipidemia dan dengan kedua orang tua asal FC
6.	(Hamet <i>et al.</i> , 2021)	780	Orang yang telah diuji positif terinfeksi COVID-19

Tabel 2 menunjukkan bahwa rata-rata subjek penelitian adalah usia dewasa (≥ 18 tahun). Jumlah subjek penelitian adalah 2.415.036. Jumlah subjek bervariasi dari 112 hingga 2.401.982. Subjek penelitian juga bervariasi antara perokok, mantan perokok dan bukan perokok. Subjek penelitian memiliki tes positif atau dirawat untuk SARS-Cov-2.

Tabel 3. Hasil Studi

No.	Nama peneliti, tahun	Hasil
1.	(Khorrani <i>et al.</i> , 2020)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Secara spesifik provinsi dengan prevalensi merokok lebih tinggi (1,81, 95% CI: 1,01, 3,27; $p=0,047$) secara signifikan terkait dengan tingkat kematian yang lebih tinggi. ✓ Di antara pengguna standar, perokok saat ini lebih mungkin mengembangkan trias gejala klasik yang menunjukkan diagnosis COVID-19 (yaitu, demam, batuk terus-menerus, dan sesak napas; OR (95% CI)=1,14 (1,10 hingga 1,18); $p = 5,81 \times 10^{-13}$) dan untuk memenuhi ambang beban gejala yang lebih tinggi, dibandingkan bukan perokok (>5 gejala OR=1,29 (1,26 hingga 1,31); $p=8,00 \times 10^{-187}$; >10 gejala OR=1,50 (1,42 hingga 1,58); $p=3,46 \times 10^{-48}$).
2.	(Hopkinson <i>et al.</i> , 2021)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Merokok dikaitkan dengan peningkatan beban gejala COVID-19 secara keseluruhan di semua kategori (pengguna standar =2,93, SE=0,07, $p<2,22 \times 10^{-16}$; SC2S =3,02, SE=0,21, $p<2,22 \times 10^{-16}$; SC2P =3,28, SE=1,10, $p=2,79 \times 10^{-3}$; SC2N =1,95, SE=0,78, $p=1,22 \times 10^{-2}$). ✓ Titik akhir sekunder masuk ICU lebih besar di antara kelompok perokok aktif dibandingkan dengan kelompok mantan perokok dan pasien non-perokok ($p<0,001$). ✓ Dalam analisis univariat, semua penyebab kematian lebih tinggi pada perokok (20,1%) bila dibandingkan dengan bukan perokok (18,4%) ($p<0,001$), sedangkan kematian tertinggi diamati pada kelompok mantan perokok (30,0%) ($p<0,001$).
3.	(Espejo-Paeres <i>et al.</i> , 2021)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Analisis multivariat dilakukan. Setelah disesuaikan dengan faktor pembaur, perokok saat ini menunjukkan risiko kematian yang lebih besar dari semua penyebab (OR 1,77, 95% CI 1,11 hingga 2,82, $p=0,017$) bila dibandingkan dengan bukan perokok. Demikian juga, mantan perokok memiliki peningkatan risiko kematian dibandingkan dengan bukan perokok (OR 1,32 95% CI 1,0 hingga 1,73 $p=0,049$), tetapi risiko independen ini tidak sekuat yang diamati pada kelompok perokok saat ini. ✓ CS memiliki Hazard Ratios (HR) = 1,825 (95% CI = 1,275-2,613, $p = 0,001$), menunjukkan bahwa risiko kematian pada perokok 1,825 kali lebih tinggi daripada non-perokok. ✓ Temuan peneliti menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan riwayat CS cenderung memiliki hasil yang lebih parah daripada pasien yang tidak
4.	(Dai <i>et al.</i> , 2020)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Temuan peneliti menunjukkan bahwa pasien COVID-19 dengan riwayat CS cenderung memiliki hasil yang lebih parah daripada pasien yang tidak

5.	(Monteiro <i>et al.</i> , 2020)	<p>merokok.</p> <p>✓ Faktor dasar yang terkait dengan kebutuhan intubasi adalah status mantan perokok (OR 8,06, p = 0,02), dan status merokok saat ini (OR 10,33, p = 0,02), sesuai dengan analisis regresi logistik multivariabel yang disesuaikan untuk usia, jenis kelamin, dan komorbiditas prevalensi tinggi.</p> <p>✓ Frekuensi genotipe ACE2 pada subkelompok pria menunjukkan bahwa genotipe T mewakili risiko yang signifikan untuk pada pria obesitas yang merokok (OR = 1,7, 95% CI: 1,2-2,2).</p>
6.	(Hamet <i>et al.</i> , 2021)	<p>✓ Terlihat, SNP rs2074192 secara nominal terkait secara signifikan (OR = 4,07; P = 0,036) dengan hasil COVID-19 yang lebih parah pada pria perokok obesitas berusia 50 tahun atau lebih</p>

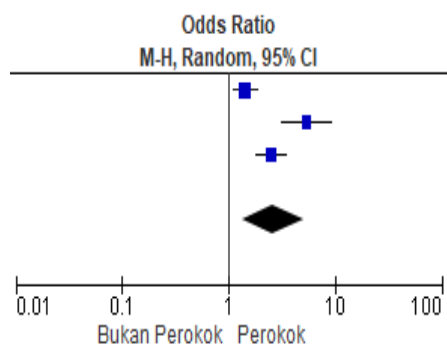
Tabel 3 menunjukkan bahwa secara signifikan dan bermakna jika riwayat merokok dapat meningkatkan derajat keparahan pasien COVID-19. Merokok juga merusak sistem pernapasan dan daya tanggapnya terhadap infeksi, membuat perokok lebih rentan terhadap bentuk penyakit menular yang parah. Tingkat keparahan penyakit COVID-19 dikaitkan dengan merokok dan menyebabkan ekspresi berlebih dari virus-receptor-converting enzyme angiotensin 2 (ACE2), yang dapat meningkatkan beban COVID-19 di kalangan perokok (Khorrami *et al.*, 2020). Jumlah limfosit kelompok merokok lebih rendah daripada kelompok tidak merokok, yang dapat berkontribusi pada hasil yang memburuk. Imunosupresi yang disebabkan oleh merokok menghambat aktivasi efektif sel T, yang juga menghambat sel B untuk berproliferasi dan memproduksi antibodi, sehingga membuat imunitas humoral tidak mampu (Dai *et al.*, 2020). Sebuah metaanalisis yang lebih besar menemukan bahwa merokok saat ini atau sebelumnya dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi untuk hasil gabungan dari masuk ICU, intubasi atau kematian pada COVID-19 (Monteiro *et al.*, 2020).

Dilakukan ekstraksi data dianalisis secara meta-analisis pada 3 artikel yang sesuai dengan kriteria inklusi.

Tabel 4. Pengaruh riwayat merokok terhadap kematian pasien COVID-19

Penulis (Tahun)	Perokok		Bukan Perokok		Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Kematian	Total	Kematian	Total	
(Adrish <i>et al.</i> , 2020)	131	336	259	837	1.43 [1.10, 1.86]
(Caliskan & Saylan, 2020)	52	197	23	368	5.38 [3.17, 9.12]
(Neira <i>et al.</i> , 2021)	50	1.315	138	8.901	2.51 [1.81, 3.49]
Total (95% CI)					2.59 [1.32, 5.09]

Tabel 4. Kriteria inklusi: artikel dengan studi dengan populasi, sampel perokok serta outcome adalah kematian COVID-19. Tau2 = 0.32; Chi² = 21.57, df = 2 (P < 0.0001); I² = 91%. Test for overall effect: Z = 2.76 (P = 0.006). Hal ini ada pada 3 artikel terkait studi retrospektif di tabel 4 dengan pelaporan bahwa mortalitas atau kematian pada pasien COVID-19 disebabkan oleh perokok. Sampel yang dipergunakan berjumlah 11.954 pasien COVID-19 dengan pasien perokok sejumlah 1.848 orang (Adrish *et al.*, 2020); (Caliskan & Saylan, 2020); (Neira *et al.*, 2021).



Gambar 3. Forest plot

Gambar 3. Kotak biru menjelaskan OR setiap studi, garis horizontal menjelaskan CI 95%, serta gambar diamond hitam menjelaskan pooled OR.

Gambar 3. forest plot pengaruh perokok terhadap kematian pasien COVID-19 menunjukkan heterogenitas (I^2) = 91% sehingga dipergunakannya effect size bermodel Random Effect. Hasil forest plot menunjukkan bahwa pasien perokok bisa meningkatkan mortalitas pasien COVID-19 sebesar 12% jika dibandingkan oleh pasien COVID-19 yang bukan merupakan perokok. Secara statistik hasilnya signifikan ($P = 0.006$).

Di Amerika Serikat, pasien COVID-19 dengan perokok berisiko meningkatkan kematian sebesar 3% (Neira *et al.*, 2021), di Turki sebesar 26% (Caliskan & Saylan, 2020), dan di Amerika Serikat sebesar 38% (Adrish *et al.*, 2020).

Simpulan dan Saran

Merujuk pada penjelasan di atas, maka diperoleh simpulan yakni merokok aktif dan riwayat merokok secara signifikan dapat meningkatkan derajat keparahan COVID-19. Penelitian ini menganalisis 3 artikel secara meta-analisis dan mendapati bahwa merokok meningkatkan kematian COVID-19 (OR=2.59; $p=0.006$). Penelitian ini juga menganalisis 6 artikel secara naratif dan mendapati bahwa merokok meningkatkan keparahan COVID-19 berupa mengembangkan trias gejala klasik yang menunjukkan diagnosis COVID-19 (demam, batuk terus menerus dan sesak nafas), peningkatan beban gejala COVID-19, masuk ICU, kebutuhan intubasi dan meningkatkan frekuensi genotipe ACE2. Pandemi COVID-19 harus menjadi pendorong bagi pasien dan mereka yang berisiko untuk mempertahankan kesehatan yang baik dan berhenti merokok. Bagi peneliti lain, penulis mengharapkan adanya penelitian selanjutnya yang lebih mendalam terkait efek riwayat merokok terhadap derajat keparahan COVID-19.

Daftar Pustaka

- Adrish, M., Chilimuri, S., Mantri, N., Sun, H., Zahid, M., Gongati, S., Fortuzi, K., Jog, A. P., Purmessur, P., & Singhal, R. (2020). Association of smoking status with outcomes in hospitalised patients with COVID-19. *BMJ Open Respiratory Research*, 7(1), 1–6.
- Atmojo, J. T., Arradini, D., Darmayanti, A. T., Widiyanto, A., & Handayani, R. T. (2021). Dampak Merokok terhadap Covid-19. *Jurnal Ilmiah Permas: Jurnal Ilmiah STIKES Kendal*, 11(1), 169–176.
- Caliskan, T., & Saylan, B. (2020). Smoking and comorbidities are associated with COVID-19 severity and mortality in 565 patients treated in Turkey: A retrospective observational study. *Revista Da Associacao Medica Brasileira*, 66(12), 1679–1684.
- Dai, M., Tao, L., Chen, Z., Tian, Z., Guo, X., Allen-Gipson, D. S., Tan, R., Li, R., Chai, L., Ai, F., & Liu, M. (2020). Influence of Cigarettes and Alcohol on the Severity and Death of COVID-19:

- A Multicenter Retrospective Study in Wuhan, China. *Frontiers in Physiology*, 11, 1–6.
- Espejo-Paeres, C., Núñez-Gil, I. J., Estrada, V., Fernández-Pérez, C., Uribe-Heredia, G., Cabré-Verdiell, C., Uribarri, A., Romero, R., García-Aguado, M., Fernández-Rozas, I., Becerra-Muñoz, V., Pepe, M., Cerrato, E., Raposeiras-Roubín, S., Barrionuevo-Ramos, M., Aveiga-Ligua, F., Aguilar-Andrea, C., Alfonso-Rodríguez, E., Ugo, F., ... Signes-Costa, J. (2021). Impact of smoking on COVID-19 outcomes: A HOPE Registry subanalysis. *BMJ Nutrition, Prevention and Health*, 4(1), 285–292.
- Hamet, P., Pausova, Z., Attaoua, R., Hishmih, C., Haloui, M., Shin, J., Paus, T., Abrahamowicz, M., Gaudet, D., Santucci, L., Kotchen, T. A., Cowley, A. W., Hussin, J., & Tremblay, J. (2021). SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Gene Is Associated with Hypertension and Severity of COVID 19: Interaction with Sex, Obesity, and Smoking. *American Journal of Hypertension*, 34(4), 367–376.
- Hopkinson, N. S., Rossi, N., El-Sayed-Moustafa, J., Lavery, A. A., Quint, J. K., Freidin, M., Visconti, A., Murray, B., Modat, M., Ourselin, S., Small, K., Davies, R., Wolf, J., Spector, T. D., Steves, C. J., & Falchi, M. (2021). Current smoking and COVID-19 risk: Results from a population symptom app in over 2.4 million people. *Thorax*, 76(7), 714–722.
- Jeanne, B. (2016). Prevalensi Konsumsi Rokok Pria Usia 18 - 64 Tahun Dengan Hipertensi Di Desa Susut, Kabupaten Bangli Bali Tahun 2014. *Intisari Sains Medis*, 6(1), 16–22.
- Khorrami, Z., Nili, S., Sharifi, H., Eybpoosh, S., & Shokoohi, M. (2020). Association of cigarette smoking, obesity, and underlying medical conditions with COVID-19 hospitalization and mortality in Iran: A nationwide retrospective ecological study. *Medical Journal of The Islamic Republic of Iran*, 2020, 1–8.
- Lasianjayani, T., & Martini, S. (2014). Hubungan Antara Obesitas dan Perilaku Merokok terhadap Kejadian Hipertensi. *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 2(3), 286–296.
- Li, J., Long, X., Zhang, Q., Fang, X., Li, N., Fedorova, B., Hu, S., Li, J., Xiong, N., & Lin, Z. (2021). Tobacco smoking confers risk for severe COVID-19 unexplainable by pulmonary imaging. *Journal of Internal Medicine*, 289(4), 574–583.
- Monteiro, A. C., Suri, R., Emeruwa, I. O., Stretch, R. J., Cortes-Lopez, R. Y., Sherman, A., Lindsay, C. C., Fulcher, J. A., Goodman-Meza, D., Sapru, A., Buhr, R. G., Chang, S. Y., Wang, T., & Qadir, N. (2020). Obesity and smoking as risk factors for invasive mechanical ventilation in COVID-19: A retrospective, observational cohort study. *PLoS ONE*, 15(12 December), 1–13.
- Neira, D. P., Watts, A., Seashore, J., Polychronopoulou, E., Kuo, Y.-F., & Sharma, G. (2021). Smoking and risk of COVID-19 hospitalization. *Respiratory Medicine*, 182.
- Prayogi, B., Angraini, D. I., & Cania, E. (2017). Peran Dokter terhadap MPOWER sebagai Upaya Berhenti Merokok di Layanan Kesehatan Primer. *Jurnal Majority*, 7(1), 135–139.
- Reddy, R. K., Charles, W. N., Sklavounos, A., Dutt, A., Seed, P. T., & Khajuria, A. (2021). The effect of smoking on COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, 93(2), 1045–1056.
- Sandhi, S. I. (2019). Studi Fenomenologi : Kesadaran Diri (Self Awareness) Perokok Aktif yang mempunyai Anak Balita dalam Perilaku Merokok di Tempat Umum di Kelurahan Pegulon Kabupaten Kendal. *Jurnal Kebidanan Harapan Ibu Pekalongan*, 6(3), 237–243.
- Sanjiwani, N. L. P. Y., & Budisetyani, I. G. A. P. W. (2014). Pola Asuh Permisif Ibu dan Perilaku Merokok Pada Remaja Laki-Laki di Sma Negeri 1 Semarang. *Jurnal Psikologi Udayana*, 1(2), 344–352.
- Shastri, M. D., Shukla, S. D., Chin, W., Kc, R., & Dua, K. (2020). Smoking and COVID-19: What we know so far. *Respiratory Medicine*.
- Triandini, E., Jayanatha, S., Indrawan, A., Werla Putra, G., & Iswara, B. (2019). Metode Systematic Literature Review untuk Identifikasi Platform dan Metode Pengembangan Sistem Informasi di Indonesia. *Indonesian Journal of Information Systems*, 1(2), 63.
- Umnuaypornlert, A., Kanchanasurakit, S., Lucero-Prisno, D. E., & Saokaew, S. (2021). Smoking and risk of negative outcomes among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Tobacco Induced Diseases*, 19, 6–8.