



Pengaruh Kadar HbA1c Terhadap Tingkat Kematian Pasien Covid-19 Dengan Komorbid Diabetes Melitus

Muhammad Samhan*, Jatu Aphridasari, Jarot Subandono

Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, Surakarta

Korespondensi: muhammadsamhan1939@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Covid-19 pertama kali dilaporkan pada bulan desember tahun 2019 lalu pada bulan Maret tahun 2020 WHO mendeklarasikan bahwa Covid-19 adalah pandemi global. Dari hasil penelitian didapatkan bahwa manifestasi klinis penyakit Covid-19 ini dapat diperparah oleh beberapa faktor dan salah satunya adalah penyakit komorbid. Terdapat beberapa penyakit komorbid yang dapat mempengaruhi manifestasi klinis penyakit Covid-19, salah satunya adalah diabetes melitus, diabetes melitus sendiri merupakan penyakit komorbid yang banyak dijumpai, terdapat sekitar 500 juta orang di dunia yang mengidap penyakit ini, oleh karena itu penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti empiris terkait pengaruh kondisi diabetes ini terhadap penyakit Covid-19.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan pendekatan cross sectional, sampel penelitian berjumlah 273 pasien Covid-19 dengan komorbid Diabetes melitus yang dirawat di RSUD Dr. Moewardi pada bulan Januari – November 2021. Data dianalisis menggunakan uji korelasi bivariat Spearman.

Hasil: Dari 273 Pasien, didapatkan sebanyak 92 pasien meninggal dan 181 pasien hidup. Data kadar HbA1c yang didapatkan adalah sebanyak 3 orang memiliki kadar HbA1c terkontrol baik, 4 orang prediabetes, dan 266 orang kadar HbA1c nya tidak terkontrol.

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar HbA1c terhadap tingkat kematian pasien Covid-19 dengan komorbid DM di RSUD Dr. Moewardi.

Kata Kunci: SARS-CoV-2; Covid-19; Diabetes Melitus; Komorbid; Tingkat Kematian.

ABSTRACT

Introduction: Covid-19 first reported in December 2019, then in March 2020, WHO declared that Covid-19 was a global pandemic. From the results of the study, it was found that the clinical manifestations of the Covid-19 disease can be worsened by several factors and one of them is comorbidity. There are several comorbidity that can affect the clinical manifestations of Covid-19, one the disease is diabetes mellitus, diabetes mellitus itself is a comorbid disease that is often found, there are about 500 million people in the world who have this disease, therefore this study was expected to provide empirical evidence related to the effect of this diabetes condition on the disease Covid-19

Method: This study was an observational analytic study with a cross sectional approach, the study sample was 273 Covid-19 patients with comorbid diabetes mellitus who were treated at Dr. Moewardi in January – November 2021. Data were analyzed using the Spearman bivariate correlation test.

Results: From 273 patients, 92 patients were died and 181 patients were alive. Data on HbA1c levels obtained were 3 people with well controlled HbA1c levels, 4 people with prediabetes, and 266 people with uncontrolled HbA1c levels.

Conclusion: There was a significant relationship between HbA1c levels and the mortality rate of Covid-19 patients with comorbid diabetes mellitus at RSUD Dr. Moewardi.

Keywords: SARS-CoV-2; Covid-19; Diabetes Mellitus; Comorbidity; Mortality Rate.

PENDAHULUAN

Coronavirus disease atau Covid-19 dilaporkan pertama kali terjadi pada bulan desember tahun 2019 di Wuhan, China. Kejadian ini pertama kali dilaporkan sebagai kasus pneumonia baru yang tidak diketahui penyebabnya (Özdemir, 2020). Beberapa hari setelah penemuan kasus tersebut, china mengonfirmasi bahwa kasus ini berkaitan dengan coronavirus, dan setelah itu pada bulan februari, WHO menyatakan bahwa penyakit yang disebabkan oleh virus ini dinamakan Coronavirus disease 2019 atau Covid-19 (Yang et al., 2020). Lalu pada tanggal 11 di bulan Maret, WHO mendeklarasikan bahwa Covid-19 adalah pandemi global. Hal ini terjadi karena cepatnya penyebaran yang ditimbulkan oleh penyakit Covid-19 ini (Bagjain et al., 2021). Berdasarkan pada data worldometer, kasus Covid-19 sudah menyebar ke 223 negara diseluruh dunia, dan hingga tanggal 7 Oktober, total kasus yang telah terkonfirmasi sebanyak 237,177,421 dengan angka kematian mencapai 4,842,788 kasus (Worldometer, 2021).

Manifestasi klinis yang didapatkan pada seseorang yang terkonfirmasi Covid-19 ada berbagai macam, seperti demam, batuk kering, sesak nafas, nyeri otot, kelelahan, diare dan juga tidak bisa membau (Bagjain et al., 2021). Gejala – gejala ini mulai muncul secara ringan, dan ini bisa semakin memberat seiring berjalannya waktu yaitu sekitar 5 sampai 7 hari. Manifestasi klinis ini dan lama penyembuhan dari Covid-19 berkaitan dengan usia dan juga kondisi kesehatan seseorang. Seseorang yang memiliki usia lebih dari 60 tahun, mengalami manifestasi klinis yang lebih berat dibandingkan dengan yang lebih muda (Sanyaolu et al., 2020). Lalu selain dari usia, latar belakang kesehatan seseorang juga berpengaruh terhadap manifestasi klinis yang ditimbulkan, seseorang yang memiliki penyakit penyerta atau komorbid akan menimbulkan manifestasi klinis yang lebih buruk, bahkan hingga kematian (Zhou et al., 2020). Penyakit komorbid yang memberikan dampak signifikan pada kondisi klinis pasien adalah golongan penyakit kardiovaskular, Hipertensi, dan Diabetes. Lalu penyakit komorbid yang memberikan dampak klinis yang lebih rendah adalah PPOK, Penyakit ginjal kronis, dan kanker (Bagjain et al., 2021).

Diabetes melitus (DM) adalah salah satu penyakit komorbid yang banyak dijumpai, sekitar 500 juta orang di dunia ini mengidap penyakit ini, efek jangka panjang dari gula darah yang tinggi adalah melemahkan sistem imun tubuh, dan meningkatkan risiko terkena penyakit infeksi seperti Covid-19 (Bagjain et al., 2021). Terdapat dua tipe DM, DM tipe 1 adalah kondisi autoimun yang menyerang sel beta pankreas, sehingga tubuh tidak bisa menghasilkan insulin dengan cukup, sedangkan untuk DM tipe 2 adalah yang paling banyak terjadi, yaitu kondisi ketika tubuh tidak bisa merespon insulin secara efektif, atau bisa disebut resistensi insulin. Berdasarkan studi longitudinal di china, didapatkan bahwa seseorang yang terkonfirmasi terkena Covid-19 dengan komorbid DM tipe 2 memiliki angka mortalitas tiga kali lebih tinggi dibandingkan dengan orang normal yang tidak mengidap DM. (Gasmi et al., 2021).

Berdasarkan Penjelasan yang telah disebutkan diatas, peneliti ingin melakukan penelitian untuk mengetahui hubungan antara kadar HbA1c pada pasien Covid-19 dengan komorbid diabetes melitus, terhadap tingkat kematian pasien

METODE

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Lokasi penelitian ini dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta, dengan subjek penelitiannya adalah pasien Covid-19 yang memiliki komorbid diabetes melitus di RSUD Dr. Moewardi. Kriteria inklusi yang digunakan dalam penelitian ini adalah: pasien dengan diagnosis Covid-19, pasien dengan komorbid diabetes melitus, dan berusia 40 – 60 tahun. Lalu kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah memiliki penyakit komorbid lainnya seperti: riwayat penyakit pernafasan, asma, alergi, dan penyakit jantung. Metode analisis data dalam penelitian ini menggunakan uji

korelasi spearman. Penelitian ini telah lolos uji kelaikan etik oleh bagian Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) di RSUD Dr. Moewardi Surakarta, pada tanggal 10 November 2021, dengan nomor *ethical clearance*:1.004/XI/HREC/2021.

HASIL

Sampel penelitian ini diambil dari data rekam medis pasien Covid-19 yang memiliki komorbid diabetes melitus di RSUD Dr. Moewardi pada bulan Januari 2021 hingga November 2021. Sampel penelitian diambil menggunakan metode purposive sampling dengan memperhatikan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan, didapatkan 273 data sampel dalam penelitian ini.

Distribusi Usia Sampel Penelitian

Berikut data distribusi usia pasien Covid-19 dengan komorbid diabetes melitus dalam penelitian ini.

Tabel 1. Distribusi Usia

Usia	Frekuensi	Angka Kematian
40 – 44 tahun	26 (9,5%)	3 (11,5%)
45 – 49 tahun	43 (15,8%)	12 (27,9%)
50 – 54 tahun	83 (30,4%)	27 (32,5%)
55 – 59 tahun	121 (44,3%)	50 (41,3%)
Total	273 (100%)	92 (33,7%)

Berdasarkan tabel diatas, dapat diketahui bahwa sampel penelitian ini didominasi oleh pasien yang berusia lebih dari 50 tahun, yaitu dengan persentase sebesar 44,3% atau berjumlah 121 orang adalah pasien berusia 55 – 59 tahun, dan diikuti rentang usia 50 – 54 tahun dengan jumlah 83 orang atau 30,4% dari keseluruhan sampel. Sementara untuk rentang usia 40 – 44 tahun hanya berjumlah 26 orang atau 9,5%, hal ini mengindikasikan bahwa usia yang lebih tua memiliki kecenderungan atau keparahan penyakit yang lebih berat dibandingkan dengan usia yang lebih muda sehingga perlu untuk dilakukan rawat inap di rumah sakit. Selain itu, jika dilihat angka kematian berdasarkan usia, untuk rentang usia 40 – 44 tahun terdapat 3 orang yang meninggal dari total 26 orang, atau sebesar 11,5%. Angka kematian ini meningkat sejalan dengan bertambahnya usia, dan angka kematian tertinggi terdapat pada rentang usia 54 – 59 tahun dengan total 50 orang meninggal dari 121 orang sampel penelitian, atau sebesar 41,3%.

Distribusi Jenis Kelamin Sampel Penelitian

Berikut data distribusi jenis kelamin pasien Covid-19 dengan komorbid diabetes melitus dalam penelitian ini.

Tabel 2 Distribusi Jenis Kelamin

Jenis Kelamin	Frekuensi	Persentase
Laki - laki	142	52%
Perempuan	131	48%
Total	273	100%

Berdasarkan tabel diatas, dapat dilihat bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara jumlah pasien laki - laki dan perempuan dalam sampel ini, dimana jumlah pasien laki – laki sebanyak 142 orang atau 52% dan pasien perempuan sebanyak 131 orang atau 48% dari sampel.

Distribusi Kadar HbA1c Sampel Penelitian

Berikut data distribusi kadar HbA1c pasien Covid-19 dengan komorbid diabetes melitus dalam penelitian ini.

Tabel 3 Distribusi Kadar HbA1c

Kadar HbA1c	Keterangan	Frekuensi	Angka Kematian
4 - 5,6%	Terkontrol Baik	3 (1,1%)	0 (0%)
5,7 - 6,4%	Prediabetes	4 (1,5%)	1 (25%)
6,5 - 8%		42 (15,4%)	13 (31%)
8,1 - 9%		36 (13,2%)	9 (25%)
9,1 - 10%		30 (11%)	6 (20%)
10,1 - 11%		36 (13,2%)	13 (36%)
11,1 - 12%	Diabetes (Tidak	35 (12,8%)	10 (28%)
12,1 - 13%	Terkontrol)	26(9,5%)	12 (46%)
13,1 - 14%		34 (12,5%)	15 (44%)
14,1 - 15%		17 (6,2%)	7 (41%)
15,1 - 16%		7 (2,5%)	3 (43%)
16,1 - 17%		3 (1,1%)	3 (100%)
Total		273	92 (33,7%)

Berdasarkan tabel diatas, sebagian besar dari sampel penelitian ini memiliki kadar HbA1c yang tidak terkontrol atau lebih dari 6,5%, di penelitian ini, hanya didapatkan 3 orang dari total 273 sampel yang memiliki kadar HbA1c terkontrol baik. Lalu untuk yang masuk dalam kategori prediabetes, didapatkan hanya 4 orang saja, lalu selebihnya adalah pasien yang memiliki kadar HbA1c tidak terkontrol. Lalu, untuk angka kematian sampel berdasarkan kadar HbA1c nya, untuk sampel yang memiliki kadar HbA1c yang terkontrol baik, tidak ada yang meninggal dari 3 pasien, lalu pada kondisi prediabetes, didapatkan 1 orang pasien yang meninggal dari total 4 orang, dan untuk yang memiliki kadar HbA1c tidak terkontrol, memiliki variasi dalam jumlah angka kematian dan cenderung meningkat seiring peningkatan kadar HbA1c nya.

Distribusi Kondisi Akhir Sampel Penelitian

Berikut data distribusi kondisi akhir pasien Covid-19 dengan komorbid diabetes melitus dalam penelitian ini.

Tabel 4 Kondisi Akhir Pasien Ketika Meninggalkan Rumah Sakit

Kondisi Akhir	Frekuensi	Persentase
Pulang Hidup	181	66,3%
Meninggal	92	33,7%
Total	273	100%

Berdasarkan tabel diatas, didapatkan sebanyak 92 orang pasien Covid-19 yang memiliki komorbid DM yang meninggal selama dirawat di rumah sakit, lalu sebanyak 181 orang dapat pulang dalam kondisi hidup.

PEMBAHASAN

Penelitian yang telah dilakukan ini, dimana sampelnya merupakan pasien Covid-19 yang memiliki komorbid DM di RSUD Dr. Moewardi pada periode Januari 2021 hingga November 2021, dan dari hasil penelitian yang telah diuji menggunakan uji korelasi Spearman, didapatkan nilai $p = 0,008$ dan nilai $r = 0,160$, sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan

antara kadar HbA1c dengan kondisi akhir pasien, dan berdasar nilai r , dapat disimpulkan bahwa kadar HbA1c memiliki nilai korelasi yang lemah dan searah terhadap tingkat kematian pasien, artinya semakin tinggi kadar HbA1c, maka semakin tinggi juga tingkat kematiannya.

Berdasarkan hasil tinjauan yang dilakukan oleh Praptika dan Karya (2021), didapatkan dua penelitian dengan metode kohort dan empat penelitian dengan metode cross-sectional. Seluruh artikel yang ditinjau ini mengevaluasi hubungan HbA1c terhadap progresifitas, prognosis, dan juga tingkat kematian pada pasien Covid-19, dari enam artikel tersebut, lima artikel menyatakan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar HbA1c terhadap progresifitas, prognosis, dan tingkat kematian pasien, yang ditandai dengan penurunan saturasi oksigen yang lebih rendah, limfopenia, peningkatan Neutrophil lymphocyte ratio, penggunaan ventilator mekanik, serta meningkatnya angka mortalitas. Hanya ada satu penelitian yang menyatakan bahwa kadar HbA1c tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan kondisi – kondisi tersebut (Praptika dan Karya, 2021).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Liu *et al.*, (2021), pasien diabetes yang memiliki kadar HbA1c $>6,5\%$ memiliki frekuensi nadi yang lebih tinggi, selain itu pasien yang memiliki kadar HbA1c yang tidak terkontrol, menunjukkan tanda hipoksemia yang lebih berat, kadar HbA1c ini berkorelasi negatif dengan saturasi oksigen pasien, yang artinya semakin tinggi kadar HbA1c maka semakin rendah saturasi oksigen pasien. ($p = 0,001$, $r = -0,387$).

Hasil yang sama juga didapatkan oleh penelitian yang dilakukan oleh Wang *et al.*, (2020), dimana kadar HbA1c yang tinggi dapat menyebabkan inflamasi yang semakin buruk, hiperkoagulopati, penurunan saturasi oksigen, dan juga peningkatan angka kematian. Dalam penelitian ini, didapatkan peningkatan angka kematian sebesar 27,7% pada orang yang memiliki kadar HbA1c lebih dari 6,4%. Lalu, untuk hubungan kadar HbA1c terhadap penurunan saturasi oksigen didapatkan nilai $p = 0,01$ dan nilai $r = -0,22$, artinya ini memiliki pengaruh yang signifikan dan berkorelasi negatif terhadap saturasi oksigen pasien. Didapatkan juga korelasi positif antara kadar HbA1c dengan peningkatan feritin, dan fibrinogen, beberapa hal ini lah yang dapat memperburuk kondisi klinis pasien dan juga meningkatkan risiko kematian pada pasien (Wang *et al.*, 2020).

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dan beberapa penelitian serupa yang telah dijelaskan diatas, hasil yang didapatkan sudah sesuai dengan hipotesis yang ada, yaitu terdapat hubungan antara kadar HbA1c terhadap tingkat kematian pasien, dan mekanisme interaksi antara kondisi diabetes ini dengan infeksi Covid-19 juga sudah dijelaskan pada tinjauan pustaka dimana kondisi diabetes ini atau hiperglikemi yang kronis dapat menyebabkan berbagai macam hal pada tubuh seperti penurunan sistem imun bawaan tubuh, sehingga lebih rentan terkena infeksi, lalu terjadi reaksi hiperinflamasi yang ditandai dengan peningkatan yang signifikan pada biomarker inflamasi seperti IL-6, C-reactive protein, feritin serum, indeks koagulasi, serta D-dimer, selain itu infeksi Covid-19 juga semakin memperparah kondisi diabetes pasien, karena sel – sel di pankreas juga ikut diserang oleh virus SARS-CoV-2, sehingga mengganggu produksi insulin pasien.

D-dimer adalah hasil degradasi cross-linked dan merupakan produk akhir dari pemecahan bekuan fibrin dalam system fibrinolitik oleh plasmin, pemeriksaan D-dimer dilakukan untuk mengetahui apakah terdapat trombus atau tidak dalam tubuh, akan tetapi pemeriksaan ini tidak dapat mengetahui dimanakah letak trombus tersebut (Mayke, 2013).

Dalam penelitian ini, didapatkan korelasi yang lemah dengan nilai $r = 0,160$, hal ini mungkin dapat terjadi karena faktor usia pada sampel penelitian, dari tabel distribusi usia, dapat dilihat bahwa angka kematian pada rentang usai 40 hingga 44 tahun hanya terdapat 3 dari 26 orang atau 11,5%, sementara jika dibandingkan dengan rentang usia 55 hingga 59 tahun, didapatkan total 50 orang meninggal dari 121 orang atau 41,3%, oleh karena itu, faktor usia merupakan faktor yang penting untuk diperhatikan dalam penelitian selanjutnya. Selain dari faktor usia, dalam penelitian ini juga hanya melihat kadar HbA1c pada saat terkena Covid-19, sehingga hanya bisa menilai selama tiga bulan terakhir, padahal manifestasi dari kondisi diabetes muncul akibat kondisi hiperglikemi yang

kronis atau berlangsung lama, sehingga bisa saja saat dilakukan pemeriksaan didapatkan hasil kadar HbA1c yang tidak terkontrol akan tetapi pada periode sebelumnya masih terkontrol, ataupun sebaliknya, pada saat dilakukan pemeriksaan didapatkan bahwa kadar HbA1c nya terkontrol baik, padahal sebelumnya tidak terkontrol, sehingga diperlukan data untuk memastikan kondisi tersebut, tidak hanya pada saat terkena Covid-19 saja. Selain dua faktor tersebut, dalam penelitian ini juga tidak dapat menilai kondisi awal pasien ketika datang ke rumah sakit, sehingga tidak diketahui apakah pasien datang dalam kondisi yang sudah parah atau masih belum parah, hal ini berpengaruh terhadap kondisi akhir pasien karena jika pasien datang dalam kondisi yang belum parah, maka penanganan terhadap penyakit Covid-19 nya bisa dilakukan sedini mungkin untuk mencegah atau mengurangi tingkat keparahan, akan tetapi jika pasien datang dalam kondisi yang sudah parah, maka hal ini tentu mengurangi keefektifitasan pengobatan dan memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terjadinya kematian.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan terhadap 273 sampel pasien Covid-19 dengan komorbid DM di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Januari 2021 hingga November 2021, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara kadar HbA1c terhadap tingkat kematian pasien, dengan korelasi tingkat lemah, dengan nilai $p = 0,008$, dan nilai $r = 0,160$. Dengan demikian dapat diartikan bahwa semakin tinggi kadar HbA1c pasien, maka semakin tinggi pula tingkat kematian pasien.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat-Nya yang begitu besar penulis dapat menyelesaikan artikel ilmiah ini. Penulis juga menyampaikan ucapan terimakasih kepada: 1) Dr. dr. Harsini, Sp.P(K), selaku penguji penelitian, 2) Bagian rekam medis RSUD Dr. Moewardi Surakarta, 3) Bagian skripsi Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, 4) Semua pihak yang terlibat namun tidak dapat disebutkan satu persatu.

DAFTAR PUSTAKA

- Bajgain, K.T., Badal, S., Bagjain, B.B., Santana, M. J. (2021). Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature. *American Journal of Infection Control*, 49, pp: 238-246.
- Gasmi, A., Peana, M., Pivina, L., Srinath, S., Benahmed ,A.G., Semenova, Y., Menzel, A., Dadar, M., & Björklund, G. (2021). Interrelations between COVID-19 and other disorders. *Clinical Immunology*, 224.
- Liu, L., Wei, W., Yang, K., Li, S., Yu, X., Dong, C., & Zhang, B. (2021). Glycemic control before admission is an important determinant of prognosis in patients with coronavirus disease 2019. *J Diabetes Investig*, 12, pp : 1064-1073
- Mayke, Y. (2013). Kadar D-dimer Plasma Sebagai Parameter Diagnostik Pada Stroke Iskemik Akut di RSUP H. Adam Malik Medan. *Universitas Sumatera Utara*.
- Özdemir, Ö. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Diagnosis and Management. *Erciyes Med J*, 42 (3), pp:242-247
- Praptika, N.L.P., & Karya, K.W.S. (2021). Peran HbA1c Dalam Progresi dan Prognosis COVID-19 pada Pasien Diabetes Melitus. *Intisari Sains Medis*, 12 (3), pp : 682-688

- Sanyaolu, A., Okorie, C., Marinkovic, A., Patidar, R., Younis, K., Desai, P., Hosein, Z., Padda, I., Mangat, J., & Altaf, M. (2020). Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Comprehensive Clinical Medicine*.
- Wang, Z., Dua, Z., & Zhu, F. (2020). Glycosylated hemoglobin is associated with systemic inflammation, hypercoagulability, and prognosis of COVID-19 patients. *Diabetes Research And Clinical Practice*, 64, pp : 1-6
- Worldometer. (2021, October 7). *Worldometer-Coronavirus Cases*. Worldometer. Tersedia pada: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- Yang, J., Zheng, Y., Gou, X., Pu, K., Chen, Z., Guo, Q., Ji, R., Wang, H., Wang, Y., & Zhou, Y. (2020). Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected. *International Journal of Infectious Diseases*, pp: 91-95.
- Zhou, Y., Yang, Q., Chi, J., Dong, B., Lv, W., Shena, L., Wang, Y. (2020). Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Disease*, 99, pp: 47-56.