

KAJIAN NILAI HEMATOLOGI SELULER PASIEN YANG TERKONFIRMASI CORONA VIRUS DISEASE COVID-19

Rahmaya Nova Handayani^{a*}, Edi Prayitno^b

*^aProgram Studi Keperawatan Anestesiologi Program Sarjana Terapan Universitas
Harapan Bangsa, Jl. Raden Patah Nomor 100. Ledug Kembaran Purwokerto 53182 telp
(0281) 6843493*

*^bRumah Sakit Umum Daerah Bumiayu Brebes, Jl. KH.Ahmad Dahlan Nomor 1. Bumiayu
52273. telp (0289) 432347*

** email: mayanova2005@gmail.com*

ABSTRAK

Coronavirus Disease 2019 atau *COVID-19* disebabkan oleh virus Corona atau SARS CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Hematologi rutin dan hitung jenis leukosit merupakan pemeriksaan sederhana yang dapat dilakukan di hampir semua fasilitas kesehatan yang memiliki laboratorium klinik dengan alat pemeriksaan hematologi. Tujuan penelitian ini adalah mengidentifikasi Hematologi Seluler Pasien yang Terkonfirmasi *Corona Virus Disease* (Covid-19).

Penelitian ini menggunakan pendekatan deskriptif kuantitatif dengan pendekatan *crosssectional*. Sampel penelitian ini diambil dari pasien berstatus positif covid 19 yang diambil dari data rekam medik pada Rumah Sakit di RSUD Bumiayu yang berjumlah 59 responden. Uji analisis yang digunakan adalah *Univariat* dan *Bivariat* yaitu *Chi-Square*.

Hasil penelitian menunjukkan rerata umur 50,2 tahun dengan sebagian besar jenis kelamin 56% laki-laki, rerata hasil hematologi seluler sebagai berikut: Hb 13,5 g/dl; rerata Leukosit 7266,9/mm³; Eritrosit 4,84 juta/mm³; Trombosit 243.995/mm³; Hematokrit 40,49 vol%; Basofil 0,34%; Eosinofil 0,64%; Neutrofil 73,24%; Limfosit 12,62%; Monosit 3,84%; CRP 71,95 mg/dL dengan tingkat kematian 18,6% dengan komorbid DM 45,5% dengan 54,5% meninggal tanpa komorbid.

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara umur, jenis kelamin dan penyakit penyerta, neutrofilia, limfositopeni dan CRP tinggi dengan gejala Covid-19 dengan *p value* *p*<0,05. Tidak terdapat hubungan antara riwayat pekerjaan dan tingkat kematian berdasarkan gejala atau tingkat keparahan Covid-19.

Kata Kunci : Hematologi, Gejala, Covid-19

ABSTRACT

Coronavirus Disease 2019 or *COVID-19* caused by the *Coronavirus* or SARS CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Routine hematology and leukocyte count were simple examinations that can be performed in almost all health facilities that have clinical laboratories with hematology examination tools. The purpose of this study was to identify the Cellular Hematology of the patients with Confirmed *Corona Virus Disease* (Covid-19).

This study was a quantitative descriptive with a cross-sectional approach. The sample of this study from patients with positive COVID-19 was taken from medical record data at the Hospital Bumiayu amounted to 59 respondents. The analytical test used *Univariate* and *Bivariate* (*Chi-Square*).

The results showed a mean age of 50.2 years with most sex 56% male, the mean cellular hematology results were as follows: Hb 13.5 g/dl; mean Leukocyte 7266.9/mm³; Erythrocytes 4.84 million/mm³; Platelets 243.995/mm³; Hematocrit 40.49 vol%; Basophils 0.34%; Eosinophils 0.64%; Neutrophils 73.24%; Lymphocytes 12.62%; Monocytes 3.84%; CRP 71.95 mg/dL with 18.6% mortality rate with comorbid DM 45.5% with 54.5% dying without comorbidities.

Conclusion: There was a relationship between age, gender and comorbidities, neutrophilia, lymphocytopenia, and high CRP with symptoms of Covid-19 with a p-value $p < 0.05$. There wasn't a relationship between work history and death rate based on symptoms or severity of Covid-19.

Keywords: Hematology, Symptoms, Covid-19

PENDAHULUAN

COVID-19 yang merupakan akronim dari 'CO' yakni 'corona', 'VI' untuk 'virus', dan 'D' untuk 'disease' atau penyakit. Virus penyebabnya dinamakan SARS-CoV2 (sebelumnya disebut sebagai 2019-nCoV). Coronavirus adalah termasuk kelompok virus yang umumnya menginfeksi saluran pernafasan pada hidung, sinus, atau tenggorokan bagian atas. Kelompok virus ini sudah ada sejak lama dan kebanyakan tidak berbahaya, tetapi sebagian kecil jenisnya dapat menyebabkan infeksi yang berisiko pada kematian, seperti *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) dan *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS). Virus SARS-CoV2 dapat menular dari pasien COVID-19 kepada orang sehat melalui menghirup percikan ludah atau *droplet* dari pasien saat batuk atau bersin, kontak erat dengan orang yang sudah terinfeksi (bersentuhan, berjabat tangan, berbicara dengan jarak dekat tanpa menggunakan masker); Kontak dengan benda-benda yang terkontaminasi virus dan menyentuh area hidung, mata, dan mulut tanpa cuci tangan dengan sabun terlebih dahulu.¹⁻³

Virus Corona dapat menginfeksi siapa saja. Akan tetapi, orang tua terutama yang berusia di atas 60 tahun memiliki risiko dua kali lipat untuk tertular Covid-19. Demikian pula dengan orang-orang dengan sistem kekebalan tubuh yang rendah, seperti penderita kanker yang dalam kemoterapi atau penderita autoimun yang menggunakan *steroid* dan/atau imunomodulator. Efek penyakit ini juga akan lebih berbahaya bila terjadi pada orang lanjut usia, ibu hamil, orang yang memiliki penyakit penyerta seperti diabetes, jantung, ginjal, kanker, atau orang yang daya tahan tubuhnya lemah. Untuk menentukan apakah pasien terinfeksi virus Corona, perlu dilakukan anamnesis tentang gejala yang dialami pasien dan apakah pasien memiliki riwayat bepergian atau tinggal di daerah yang memiliki kasus infeksi virus Corona dalam waktu 14 hari terakhir dan apakah ada riwayat kontak erat dengan pasien yang positif atau diduga COVID-19 dalam waktu 14 hari terakhir.⁴⁻⁷

Pemeriksaan hematologi lengkap dengan sampel darah untuk melihat angka Leukosit (sel darah putih) dan hitung jenis (*Diff Count*) sel Limfosit. Pemeriksaan hematologi rutin dan hitung jenis leukosit memegang peranan penting dalam mendeteksi berbagai penyakit, termasuk COVID-19, terutama mengingat pemeriksaan diagnostik baku emas untuk penyakit ini masih terbatas ketersediaannya. Pemeriksaan hematologi rutin dan hitung jenis leukosit pada pasien yang dicurigai COVID-19 sangat penting dilakukan, karena dapat digunakan sebagai data pendukung pemeriksaan baku emas, yaitu *real time reverse polymerase chain reaction* (RT-PCR). Selain sebagai deteksi awal, pemeriksaan laboratorium dapat menjadi alat monitoring perjalanan penyakit COVID-19. Beberapa komponen pemeriksaan darah yang banyak digunakan sebagai alat monitoring dan prediktor COVID-19 adalah kadar leukosit, kadar limfosit, kadar neutrofil, kadar trombosit, dan rasio neutrofil-limfosit. Oleh karena itu, dalam studi ini, perlu dilakukan kajian lebih mendalam mengenai hematologik seluler pada Covid-19. Tujuan Penelitian mengidentifikasi hematologik seluler pada pasien yang terkonfirmasi *Corona Virus Disease* (Covid-19)

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan deskriptif kuantitatif dengan pendekatan crossectional. Sampel penelitian ini diambil dari pasien berstatus positif covid 19 yang diambil dari data rekam medik pada Rumah Sakit di RSUD Bumiayu yang berjumlah 59 responden. Uji analisis yang digunakan adalah Univariat dan Bivariat yaitu Chi-Square.

PEMBAHASAN

a. Hasil

1. Karakteristik Responden

Tabel 1 Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden dengan gejala Covid-19

Variabel	Mean $\pm$ SD	Min-Max	Persentase (%)	p value
Umur	50,2 $\pm$ 12,2			
< 50			27	0.031*
$\geq$ 50			73	
Gejala				
a. Sedang			60	0,041*
b. Berat			40	
Jenis Kelamin				
a. Laki-laki			56	0.037*
b. Perempuan			44	
Riwayat Pekerjaan				0.093
a. Bekerja			17	
b. Tidak Bekerja			83	

Penyakit Penyerta		
a. Ada	8,4	0,045*
b. Tidak	91,6	
Meninggal		0,435
a. Komorbid	45,5	
b. Tidak	54,5	
Komorbid		

*p<0,05 = Ho diterima; p.0,05 Ho ditolak

Tabel 2. Hasil Rerata Pemeriksaan Hematologi Seluler

Variabel	Mean ±SD	Satuan
Hemoglobin	13,5±1,26	g/dl
Leukosit	7266,9±3507,3	/mm ³
Eritrosit	4,84±0,69	Juta/mm ³
Trombosit	243.995±78150,2	/mm ³
Hematokrit	40,49±4,49	Vol%
Basofil	0,34±0,18	%
Eosinofil	0,64±0,32	%
Neutrofil	73,24±12,17	%
Limfosit	12,62±5,24	%
Monosit	3,84±1,21	%
C-Reaktif Protein (CRP)	71,95±23,26	mg/dL

Tabel 3. Distribusi Frekuensi Pemeriksaan Hematologi Seluler berdasarkan Gejala

Variabel	P value
Neutrofilia	0,07*
Limfositopeni	0,01*
CRP tinggi	0,02*

*p<0,05 = Ho diterima; p.0,05 Ho ditolak

b. Pembahasan

Berdasarkan tabel 1 bahwa sebagian besar umur responden berada pada rentang umur lebih 50 tahun dengan p value 0,031. Menurut⁸ salah satu faktor risiko Covid-19 adalah usia diatas 50 tahun. Beberapa penelitian terkait Covid-19 menyatakan orang lanjut usia (lansia) lebih rentan terinfeksi. Penelitian⁹ mengemukakan bahwa lanjut usia dua kali lipat lebih berisiko Covid-19 daripada yang berusia muda. Penelitian¹⁰ mengemukakan pada orang tua tingkat serangannya lebih tinggi, dengan tertinggi pada kelompok umur 60-69 tahun. Suatu peneitian di Iran menyebutkan Insiden tertinggi Covid-19 terjadi pada kelompok usia 50–59 tahun, sedangkan angka terendah pada kelompok usia 0–9 tahun¹¹. Terdapat hubungan antara usia dengan tingkat imunitas alami, dimana individu berusia lanjut lebih memiliki

kecenderungan untuk terinfeksi seiring dengan menurunnya imunitas alami.¹² Selain itu, individu berusia lanjut telah banyak mengkonsumsi obat atau mengkonsumsi beberapa jenis obat dalam waktu yang bersamaan dalam upaya terapi komorbid yang mengakibatkan penurunan fungsi organ.¹³

Studi terbaru menjelaskan bahwa pasien dengan usia >50 tahun kemungkinan mengalami ekspresi ACE2 yang berlebihan sebagai akibat dari penurunan imunitas, penurunan fungsi organ, dan komorbid serta beberapa penyebab lainnya yang meningkatkan risiko kematian. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan studi¹⁴ bahwa sebagian besar kelompok responden 26-35 tahun. Tabel 1 juga menunjukkan bahwa jenis kelamin 56% laki-laki dengan p value 0,037. Hal ini sesuai dengan penelitian¹⁵, menurut¹³ bahwa laki-laki mungkin menjadi salah satu faktor kerentanan risiko Covid-19. Hal ini disebabkan kerentanan bisa bersifat biologis atau perilaku. Ditambahkannya wanita bisa memiliki sistem kekebalan yang lebih kuat daripada laki-laki. Berdasarkan tabel 1 terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan factor terjadinya Covid-19. Laki-laki diketahui memiliki ekspresi ACE2 yang lebih tinggi, hal ini terkait hormone seksual yang menyebabkan laki-laki lebih berisiko untuk terinfeksi SARS-CoV-2. Ekspresi ACE2 dikode oleh gen yang terdapat pada kromosom X, perempuan merupakan heterozigot sedangkan laki-laki homozigot, sehingga berpotensi meningkatkan ekspresor ACE2. Infeksi SARS-CoV-2 dan beberapa gejala klinis lainnya mampu dinetralkan karena perempuan membawa alel X heterozigot yang disebut diamorfisme seksual. Berdasarkan studi meta analisis yang menghubungkan jenis kelamin dengan risiko infeksi COVID-19 diketahui bahwa laki-laki 28% lebih berisiko terinfeksi dibandingkan dengan perempuan. Sebanding dengan hubungan jenis kelamin terhadap mortalitas yang menunjukkan bahwa laki-laki lebih berisiko mengalami kematian 1,86% dibandingkan dengan wanita.¹⁶

Tabel 1 juga menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara riwayat pekerjaan dengan gejala Covid-19 dengan p value 0,093. Salah satu faktor risiko Covid-19 adalah adanya kontak erat dengan pasien yang terkonfirmasi COVID-19, yaitu termasuk orang yang tinggal serumah dengan pasien Covid-19, orang melakukan perjalanan ke area yang terjangkit. Orang yang bekerja meningkatkan risiko untuk kontak erat terhadap oranglain.^{17,18,19} Berdasarkan hasil penelitian ini, sebagian besar responden tidak bekerja sebanyak 83%. Hal ini dapat diasumsikan bahwa sebagian besar responden berada kategori usia lanjut (≥ 50 tahun) sebanyak 73%. Terpaparnya Covid-19 disebabkan karena beberapa hal, antara lain umur, jenis kelamin dan penyakit penyerta. Berdasarkan tabel 1 tidak terdapat

hubungan antara riwayat bekerja dengan gejala Covid-19 karena dapat disebabkan umur, jenis kelamin dan penyakit penyerta responden.

Tabel 1 menunjukkan terdapat 91,6% responden tidak terdapat penyakit penyerta dengan p value 0,045 sehingga terdapat hubungan antara penyakit penyerta (komorbid) dengan gejala Covid-19. Berdasarkan studi ini semua responden memiliki komorbid penyakit Diabetes Melitus (DM). Berdasarkan penelitian²⁰ Faktor risiko yaitu orang yang diabetes mellitus berisiko 1,816 kali lebih besar terserang COVID 19 dibandingkan yang tidak menderita diabetes mellitus. Orang yang diabetes mellitus dengan COVID 19 akan meningkatkan meningkatkan sekresi hormone hiperglikemik seperti catecolamin dan glukokortikoid dengan menghasilkan elevasi glukosa dalam darah variabilitas glukosa abnormal dan komplikasi diabetes. Penderita COVID 19 dengan diabetes akan meningkatkan gagal ginjal menyebabkan tidak terkontrolnya diabetes dan hipertensi sebagai komorbid COVID 19. Dampak tidak terkontrolnya diabetes akan menyebabkan peradangan sitokin yang berakibat kerusakan multi organ. Studi di Inggris yang meneliti 23.000 kasus kematian akibat COVID-19 menunjukkan bahwa terdapat peningkatan risiko mortalitas sebanyak 2–3 kali pada pasien COVID-19 dengan DM.^{21,22,23} Hubungan antara DM dengan COVID-19 didasarkan pada berbagai patofisiologi, yaitu mekanisme imunitas dan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2). Pasien DM umumnya memiliki respons imun yang terganggu dan mekanisme bersihan virus atau *viral clearance* yang lebih lama, sehingga lebih rentan terhadap infeksi.

Kondisi proinflamasi pada pasien DM dapat meningkatkan risiko terjadinya badai sitokin, yang berujung pada syok, *acute respiratory distress syndrome* (ARDS), dan pemburukan gejala COVID-19. Hal ini ditandai dengan kadar D-dimer yang lebih tinggi pada pasien COVID-19 dengan DM dibandingkan dengan pasien tanpa DM.^{24,25} Kondisi diabetes mellitus sendiri berhubungan dengan berkurangnya ACE2 yang umum diekspresikan di berbagai organ tubuh, seperti paru-paru, ginjal, saluran cerna, dan endotel vaskuler. Reseptor ACE2 di paru-paru memiliki peran penting dalam regulasi antiinflamasi dan antioksidan, sehingga penurunan ekspresi ACE2 dapat meningkatkan inflamasi, edema paru, risiko kerusakan berat pada paru, serta risiko ARDS pada infeksi COVID-19. Di samping itu, reseptor ACE2 juga berperan sebagai tempat virus SARS-CoV-2 berikatan yang memungkinkan virus masuk ke dalam jaringan dan sel inang untuk melakukan proses proliferasi.^{26,27} Di sisi lain, beberapa studi menunjukkan adanya peran COVID-19 dalam memperparah diabetes yang dialami pasien. COVID-19 dikaitkan dengan kerusakan sel beta pankreas melalui reseptor ACE2 diekspresikan di sana. Selain itu, COVID-19 juga dapat

memperparah resistensi insulin karena kondisi proinflamasi yang ditandai oleh peningkatan interleukin-6 (IL-6), *tumor necrosis factor* (TNF) alfa, dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1). Sitokin tersebut dapat menurunkan sensitivitas insulin.²⁸

Tabel 2 menunjukkan rerata nilai hematologi seluler pasien Covid-19, sedangkan tabel 3 menunjukkan distribusi frekuensi hubungan neutrofilia, limfositopeni dan tingginya CRP dengan gejala Covid-19. Penelitian yang dilakukan oleh²⁸ menunjukkan bahwa pasien dengan gejala COVID-19 pada saat masuk dengan limfositopenia. Pada pasien positif COVID 19, ditemukan penurunan jumlah limfosit serta peningkatan neutrofil. Penurunan substansial dalam jumlah total limfosit menunjukkan bahwa virus corona mempengaruhi banyak sel imun dan menghambat fungsi sistem imun seluler. Parameter neutrofil digunakan untuk memprediksi COVID- 19 dan sebagai prediktor yang buruk untuk prediksi COVID-19. Hal ini membuktikan bahwa salah satu parameter sederhana digunakan untuk skrining COVID-19 adalah seperti neutrofil.^{29,30}

Peningkatan jumlah neutrofil menunjukkan intensitas respon inflamasi, sedangkan penurunan jumlah limfosit menunjukkan kerusakan sistem kekebalan tubuh. Disregulasi pada respons sel imun mengakibatkan kelainan imunologis yang berperan penting terhadap derajat inflamasi yang disebabkan oleh virus. Dengan demikian, nilai NLR dapat digunakan untuk memprediksi status inflamasi. Peningkatan NLR dapat digunakan sebagai marker yang potensial untuk menilai faktor risiko COVID-19. Sejumlah pemeriksaan hematologi konvensional dapat digunakan sebagai biomarker untuk klasifikasi keparahan penyakit dan peringatan dini perkembangan penyakit COVID-19. Nilai NLR menunjukkan kinerja yang baik, yang tidak hanya dapat digunakan untuk diagnosis tetapi juga dapat menilai prognosis suatu penyakit, sedangkan limfosit hanya dapat digunakan untuk menilai diagnosis dan tidak memberikan perubahan signifikan selama beberapa hari perawatan.³¹ Uji penanda inflamasi, yaitu C-reaktif protein (CRP) pada kelompok pasien kondisi berat menunjukan bahwa proporsi pasien dengan Kadar CRP yang meningkat menunjukan adanya proses inflamasi selama terinfeksi COVID-19.

C-reaktif protein merupakan protein fase akut yang diproduksi oleh hati sebagai respon terhadap peningkatan kadar sitokin inflamasi. Kadar C-reaktif protein diketahui meningkat sebagai respon terhadap kerusakan jaringan, infeksi dan peradangan serta konsentrasinya akan meningkat dalam sirkulasi selama kejadian inflamasi. C-Reaktif protein bukan hanya sekedar penanda peradangan tetapi juga berperan aktif dalam proses peradangan. Pasien yang mengalami COVID-19 menunjukkan jumlah leukosit yang lebih tinggi dan limfosit yang rendah serta C-reaktif Protein. Hal ini sesuai dengan hasil pada penelitian ini, bahwa

100% responden memiliki jumlah netrofil dan C reaktif protein tinggi serta rendahnya limfosit. C-Reaktif Protein secara signifikan terkait dengan perkembangan penyakit dan kenaikan nilainya merupakan suatu prognosis buruk.³² Hal ini juga sesuai dengan hasil penelitian ini bahwa responden dengan memiliki gejala berat memiliki jumlah netrofil dan CRP yang lebih tinggi serta limfosit yang lebih rendah dibanding dengan gejala sedang.

KESIMPULAN

Terdapat hubungan antara umur, jenis kelamin dan penyakit penyerta, neutrofilia, limfositopeni dan CRP tinggi dengan gejala Covid-19 dengan p value $p < 0,05$. Tidak terdapat hubungan antara riwayat pekerjaan dan tingkat kematian berdasarkan gejala atau tingkat keparahan Covid-19.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Direktur RSUD Bumiayu Brebes terutama kepada Kepala Ruang Isolasi Covid-19 di RSUD Bumiayu yang telah banyak membantu dalam kelengkapan dokumen demi lancarnya penelitian. Terima kasih juga kepada Universitas Harapan Bangsa Purwokerto yang ikut berkontribusi dalam dana penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, et al. 2020. Targeting Potential Drivers of COVID-19: Neutrophil Extracellular Traps. *J Exp Med.* 217(6), 1-7. Available from <https://doi.org/10.1084/jem.20200652>
2. Cao W, Shi L, Chen L, Xu X, Wu Z. Clinical Features and Laboratory Inspection of Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) in Xiangyang, Hubei. *British Medical Journal.* 2020. 1(1), 1-11. Available from <https://doi.org/10.1101/2020.02.23.20026963>.
3. Docea A O, Tsatsakis A, Albulescu D, Cristea O, Zlatian O, et al. 2020. A New Threat from an Old Enemy: Re-Emergence of Coronavirus (Review). *Int J Mol Med.* 45, 1631-1643. doi: 10.3892/ijmm.2020.4555.
4. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, et al. 2020. Hematologic Parameters in Patients with COVID-19 Infection. *Am J Hematol*, 1-4. doi: 10.1002/ajh.25774.
5. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, et al. 2020. Diagnostic Utility of Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol.* 1, 1-6. Available from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.25770>.
6. Gennaro F D, Pizzol D, Marotta C, Antunes M, Racalbuto V, et al. 2020. Coronavirus Disease (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* MDPI. 17(8), 2690-2703. Available from <https://doi.org/10.3390/ijerph17082690>.
7. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, et al. 2020. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl Med.* 382, 1708-1720. Available from <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>. (diakses tanggal 4 Agustus 2021).
8. Gennaro F Di, Pizzol D, Marotta C, Antunes M, Racalbuto V, Veronese N, et al. 2020. Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives : A Narrative Review. *Intection Environ Res Public Health.*

9. Ningthoujama R DK. 2020. WHO statement – “Older people are at highest risk from COVID-19”: Should the hypothesis be corroborated or rejected? Elsevier Public Heal Emergencies Collect [Internet]. 19–21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7297172/> (diakses tanggal 4 Agustus 2021).
10. ECDC. Risk factors and risk groups. Europe Central Disease Prevention Control [Internet]. 2020; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/epidemiology> (diakses tanggal 4 Agustus 2021).
11. Maragakis L. Coronavirus and COVID-19: Who is at higher risk? John Hopkins Med [Internet]. 2020; Available from: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/coronavirus/coronavirus-and-covid19-who-is-at-higher-risk> (diakses tanggal 4 Agustus 2021).
12. Elviani R, Anwar C, Sitorus RJ. 2021. GAMBARAN USIA PADA KEJADIAN COVID-19. JMJ. 9(2), 204-209.
13. Leng J. dan D.R. Goldstein. Impact of Aging on Viral Infection. Microbes Infect; 2010. 12(14-15), 1120-4.
14. Lavan AH dan P. Gallagher. 2016. Predicting Risk of Adverse drug Reactions in Older Adults. Ther Adv Drug Saf. 7(1), 11-22.
15. Putri NA, Putra AE, Mariko R. 2021. Hubungan Usia, Jenis Kelamin Dan Gejala Dengan Kejadian COVID-19 di Sumatera Barat. Majalah Kedokteran Andalas <http://jurnalmka.fk.unand.ac.id>. 44(2), 104-111.
16. Mus R, Abbas M, Thaslifa, Sunaidi Y. 2020. Studi Literatur: Tinjauan Pemeriksaan Laboratorium pada Pasien COVID-19. Jurnal Kesehatan Vokasional. 5(4).
17. Martantya RS, Nasrul E, Basyar M. 2014. Gambaran Hitung Jenis Leukosit pada Pasien Penyakit Paru. Obstruktif Kronik yang Dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang.. Jurnal Kesehatan Andalas. 3(2).
18. Biswas M, S. Rahaman, T.K Biswas, Z. Haque dan B. Ibrahim. 2020. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patiens: A Symtematic Review and Meta-Analysis. Intervirology. 64, 36-47.
19. Sugihantono, A., et al. 2020. *Pedoman Pencegahan Dan Pengendalian Coronavirus Disesase (Covid-19)*. Kementerian Kesehatan RI. 5(3).
20. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. 2020. Clinical Characteristics of 138 Hospitapized Patients with 2019 Novel CoronaVIRUSInfected Pneumonia in Wuhan, China.
21. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. 2020. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. Nature Reviews Endocrinology. 13, 1-20.
22. Pal R, Bhadada SK. 2020. COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 1;14(4), 513-7.
23. Vas P, Hopkins D, Feher M, Rubino F, B Whyte M. 2020. Diabetes, obesity and COVID-19: a complex interplay. Diabetes, Obesity and Metabolism. 22(10), 1892-6.
24. Angelidi AM, Belanger MJ, Mantzoros CS. 2020. Commentary: COVID-19 and diabetes mellitus: what we know, how our patients should be treated now, and what should happen next. Metabolism. 1(107), 154245.
25. Erener S. 2020. Diabetes, infection risk and COVID-19. Molecular Metabolism. 23, 101044.
26. Azar WS, Njeim R, Fares AH, Azar NS, Azar ST, El Sayed M, Eid AA. 2020. COVID-19 and diabetes mellitus: how one pandemic worsens the other. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. 21(4), 451-63.

27. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, Yeung S, Kshirsagar A, Naidu H, Kwong RM, Kumar P, Logan KM. 2020. New-onset type 1 diabetes in children during COVID-19: multicenter regional findings in the UK. *Diabetes Care*. 1:43(11), e170-1.
28. Guan, W.J., Liang, W.H., Zhao, Y., Liang, H.R., Chen, Z.S., Li, Y.M., Liu, X.Q., Chen, R.C., Tang, C.L., Wang, T. and Ou, C.Q., 2020. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *European Respiratory Journal*, 55(5). Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098485/>. (Diakses tanggal 7 Agustus 2021).
29. Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. 2018. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol.* 9, 1–11. (<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>. (diakses pada tanggal 7 Agustus 2021).
30. Sun, Y., Dong, Y., Wang, L., Xie, H., Li, B., Chang, C., & Wang, F. 2020. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19 : The Beijing experience. *J. Autoimmun.* 112, 102473. (<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102473>, Diakses pada tanggal 7 Agustus 2021).
31. Tan, C., Huang, Y., Shi, F., Tan, K., Ma, Q., Chen, Y., Jiang, X., & Li, X. 2020. Creactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J. Med. Virol.* 92(7), 856–862. (<https://doi.org/10.1002/jmv.25871>, Diakses pada tanggal 5 Agustus 2021).
32. Tang, Y., Schmitz, J. E., Persing, D. H., & Stratton, C. W. 2020. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J. Clin. Microbiol.* 58(6), 1–9. (<https://doi.org/10.1128/JCM.00512-20>, Diakses pada tanggal 5 Agustus 2021).