



## HUBUNGAN PENYAKIT KOMORBID DENGAN TINGKAT KEPARAHAN PASIEN COVID-19

Ahmad Alkautsar<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

**Corresponding Author:** Ahmad Alkautsar, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.

E-Mail: [alkautsamunyai@gmail.com](mailto:alkautsamunyai@gmail.com)

**Received** August 06, 2021; **Accepted** August 14, 2021; **Online Published** October 04, 2021

### Abstrak

Covid-19 merupakan penyakit infeksi saluran respirasi yang disebabkan oleh SARS-CoV-2 dan telah ditetapkan sebagai pandemi global oleh WHO. Hingga Agustus 2021 didapatkan 3.496.700 kasus positif di Indonesia akibat transmisi virus yang masif. Manifestasi klinis yang timbul sangat beragam mulai dari asimtomatik hingga kematian. Pasien covid-19 dengan komorbid memiliki tingkat keparahan yang lebih tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk merangkum dan mengetahui hubungan komorbid dengan tingkat keparahan pasien covid-19 menggunakan metode *literature review* dengan menelaah sebanyak 21 artikel jurnal nasional dan internasional yang berhubungan dengan topik bahasan. Berdasarkan hasil pencarian literatur, ditemukan komorbid obesitas, hipertensi, dan diabetes melitus meningkatkan ikatan reseptor ACE-2 dan SARS-CoV-2 menyebabkan ekspresi reseptor meningkat sehingga individu rentan terserang infeksi covid-19 dan meningkatkan derajat keparahan pasien. Abnormalitas produksi sitokin, disfungsi endotel, serta badai sitokin berperan dalam menentukan keparahan kondisi pasien covid-19. Kesimpulan dari beberapa artikel penelitian didapatkan bahwa komorbid obesitas, hipertensi, dan DM meningkatkan resiko keparahan pasien covid-19

**Keywords:** Covid-19; Obesitas; Hipertensi; Diabetes Melitus; Keparahan

## PENDAHULUAN

Pandemi covid-19 yang terjadi sejak akhir tahun 2019 menyerang berbagai negara dan belum dapat dihentikan. Kasus pertama kali dilaporkan pada bulan Desember 2019 di Wuhan, Provinsi Hubei, China. Penyakit ini terus menyebar ke berbagai negara hingga ditetapkan sebagai pandemi oleh organisasi kesehatan dunia (World Health Organisation/WHO). Awalnya kasus ini dikenal sebagai 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) kemudian pada Februari 2020 ditetapkan sebagai Coronavirus Disease (Covid-19).<sup>1</sup> Indonesia pertama kali melaporkan kasus Covid-19 pada tanggal 2 Maret 2020 dengan 2 kasus terkonfirmasi positif dan pada tanggal 3 Agustus 2021 dilaporkan sebanyak

3.496.700 kasus positif dan 98.889 jiwa meninggal dunia.<sup>2</sup>

Covid-19 merupakan penyakit yang disebabkan oleh *severe acute respiratory syndrom coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang menginfeksi saluran respirasi dan menimbulkan gejala yang beragam seperti demam, batuk, rasa tidak nyaman di tenggorokan, mual, muntah, pusing, kehilangan kemampuan mengecap dan membau, serta dapat pula tidak menimbulkan gejala atau asimtomatik.<sup>3</sup> Etiologi covid-19 ialah virus RNA strain tunggal positif yang berkapsul dan tidak bersegmen. Virus ini memiliki 4 struktur protein utama yaitu protein N (nukleoplasmid), glikoprotein M (membran), glikoprotein spike S (spike), serta protein

E (selubung) yang tergolong ordo Nidovirales, family Coronaviridae.<sup>4</sup>

Transmisi SARS-CoV-2 saat ini terjadi antar manusia sehingga penyebaran virus ini menjadi lebih agresif.<sup>5</sup> Virus ini menyebar melalui droplet yakni partikel air dengan diameter >5-10 mikrometer. Penyebaran ini dapat terjadi ketika berbicara dalam jarak dekat, batuk, dan bersin. Selain itu, dapat juga melalui kontak permukaan benda yang terpapar.<sup>4</sup>

Pasien Covid-19 dapat bermanifestasi klinis berupa asimtomatik, gejala ringan, serta gejala berat. Gejala ringan dapat berupa infeksi saluran respirasi akut tanpa komplikasi berupa demam, batuk, anoreksia, malaise, nyeri tenggorokan, serta sakit kepala. Sedangkan pasien dengan komorbid pneumonia berat mengalami gejala demam dan respirasi rate lebih dari 30x/menit, atau distres pernapasan berat, atau saturasi oksigen 93% tanpa bantuan oksigen.<sup>5</sup> Gambaran klinis yang berbeda pada pasien covid-19 dipengaruhi oleh imunitas pasien serta kemampuan virus untuk menginfeksi.<sup>3</sup>

Gejala akan timbul dalam 2-14 hari setelah terpapar covid-19. Tingkat keparahan dipengaruhi oleh usia serta komorbid (penyakit yang telah ada sebelumnya) seperti hipertensi, diabetes melitus, asma, dan lain sebagainya.<sup>6</sup> Hipertensi, diabetes melitus, dan asma memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian covid-19 di puskesmas.<sup>7</sup> Komorbid tersering yang ditemukan pada pasien covid-19 ialah diabetes melitus, hipertensi, serta obesitas.<sup>8</sup> Obesitas menjadi faktor resiko keparahan pada kasus covid-19, semakin tinggi IMT maka resiko keparahan akan semakin tinggi pula.<sup>9</sup>

Pasien covid-19 dengan komorbid hipertensi relatif memiliki jumlah resptor ACE-2 yang lebih tinggi, akibatnya virus corona lebih mudah untuk terdiseminasi dalam tubuh. Kemudian, studi menunjukkan bahwa komorbid hipertensi meningkatkan resiko mortalitas pada pasien covid-19.<sup>10</sup> Pasien covid-19 dengan komorbid diabetes melitus (DM) 2,58 kali lebih berisiko

mengalami kematian dibandingkan tanpa komorbid diabetes melitus diduga karena penderita diabetes melitus memiliki kerentanan yang lebih tinggi untuk terkena suatu infeksi.<sup>11</sup> Pada pasien rawat inap dengan komorbid DM tiga kali berisiko mengalami kematian akibat covid-19.<sup>12</sup> Tujuan penulisan artikel ini ialah untuk membahas beberapa penelitian mengenai penyakit komorbid dengan tingkat keparahan pasien covid-19.

## ISI

### METODE PENELITIAN

Metode pada penelitian ini ialah *literature review* dengan menelaah artikel jurnal nasional dan international yang berkaitan dengan komorbid pasien covid-19. Sumber bacaan yang didapatkan selanjutnya dianalisis dengan metode *systematic literature review* yang meliputi aktivitas pengumpulan, evaluasi, serta pengembangan penelitian dengan fokus tertentu.

### HASIL PENELITIAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan Aqmarina dkk (2021), menunjukkan hubungan antara Indeks Masa Tubuh (IMT) dan nilai resiko yang mengakibatkan keparahan pasien covid-19. Penelitian ini menyatakan semakin tinggi IMT maka resiko keparahan pada pasien covid-19 semakin tinggi pula. Keparahan yang dimaksud dalam hal ini ialah keadaan dimana pasien memerlukan alat bantu pernafasan, penurunan PaO<sub>2</sub> dan SaO<sub>2</sub>, serta penggunaan ruang rawat semi ICU maupun ICU.<sup>9</sup> Pada penelitian yang dilakukan di tempat dan waktu yang berbeda, menunjukkan bahwa peningkatan IMT berbanding lurus dengan keparahan covid-19 pada pasien Rumah Sakit Universitas Lyon Perancis. Data ini menampilkan jumlah pasien covid-19 yang menjalani perawatan di ICU

didominasi sebesar 81,8% IMT>35 dan 59,5% IMT 30-35 dari total 291 pasien.<sup>13</sup> Penelitian komorbid lain yakni hipertensi yang dilakukan oleh Drew dkk (2021), menunjukkan data analisis bivariat dengan p value 0,000 sebanyak 42 pasien atau 15,85% pasien covid-19 dengan komorbid hipertensi meninggal dunia.<sup>10</sup> Penelitian lain yang mendukung hal ini dilakukan pada 2020 dengan hasil hipertensi menjadi komorbid dengan jumlah kasus terbanyak pada pasien covid-19 sebesar 52,1%.<sup>14</sup> Kemudian, penelitian lain mendapatkan hasil 6,1% komorbid hipertensi meninggal dunia dengan p value 0,427.<sup>12</sup> Komorbid diabetes melitus berada pada posisi tertinggi kedua pada pasien covid-19 sejumlah 33,6%.<sup>14</sup> Penelitian lain menyimpulkan pasien covid-19 dengan komorbid diabetes melitus tipe 2 terdapat peningkatan keparahan sebesar 1,55 kali dibandingkan tanpa komorbid DM (p=0,04).<sup>11</sup> Pengaruh DM terhadap mortalitas pasien covid-19 dilaporkan oleh Albilar dkk (2020), penelitian ini menggunakan total sampel pasien sebanyak 242.875 orang dengan 38.106 pasien covid-19 komorbid DM tipe 2 dengan hasil pasien covid-19 dengan DM mengalami resiko mortalitas 1,65 kali lebih tinggi (p<0,00001).<sup>15</sup>

## PEMBAHASAN

Corona Virus Disease 2019 (Covid-19) telah menyebar dengan sangat cepat dan ditetapkan sebagai pandemi global sejak 10 Maret 2020 oleh World Health Organization (WHO). Covid-19 merupakan virus corona baru yang dikenal sebagai *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang menyerang saluran respirasi dan mengakibatkan munculnya gejala demam, batuk, sesak, fatigue,

anosmia, dan dispnea maupun tanpa gejala.<sup>16</sup> Patogenesis SARS-CoV-2 pada manusia menginfeksi melalui sel sel respiratori dan akan berikatan dengan reseptor. Pada envelope spike virus terdapat glikoprotein yang akan berikatan dengan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE-2) yang terdapat pada epitel alveolar, serta kornea dan konjungtiva. Kemudian, akan terjadi duplikasi materi genetik dan sintesis protein yang diperlukan untuk menghasilkan virion baru. Paparan virus SARS-CoV-2 menimbulkan respon imun dengan mekanisme saat virus masuk maka antigen dipresentasikan oleh APC yang selanjutnya menstimulasi respon imunitas humoral dan selular yang dimediasi oleh sel T serta sel B. Respon imun humoral akan membentuk IgM yang bertahan hingga minggu ke 12 dan IgG bertahan jangka panjang. Namun, virus juga mampu untuk menghindari respon imun penjamu dengan bereplikasi pada vesikel membran ganda yang tidak memiliki *pattern recognition receptors* (PRRs), akibatnya virus tidak dapat dikenali. Maka, virus dan penjamu berperan dalam terjadinya suatu infeksi, dimana keparahan infeksi ditentukan oleh efek sitopatik virus serta kemampuannya mengalahkan respon imun. Suatu respon imun yang lemah pada individu menyebabkan replikasi virus dan kerusakan suatu jaringan. Akibatnya, klinis yang muncul pada infeksi covid-19 dapat tanpa gejala (asimtomatik), gejala ringan, berat, bahkan menyebabkan kematian.<sup>5</sup>

Manifestasi klinis covid-19 sangat heterogen, gejala tersering yang dilaporkan ialah demam, batuk, lelah, produksi sputum, serta sesak nafas serta disorientasi rasa dan aroma.<sup>17</sup> Pada gejala ringan, respon imun pasien didapatkan

peningkatan sel T CD38+HLA-DR+ (sel T teraktivasi) terutama pada hari 7-9 serta terdapat kenaikan kemokin dan sitokin proinflamasi meskipun saat bergejala. Sedangkan, respon imun pada pasien dengan gejala berat ditemukan hitung limfosit yang lebih rendah, leukosit dan rasio neutrofil-limfosit lebih tinggi, dan monosit, eosinofil, serta basofil yang lebih rendah. Kemudian, ditemukan juga sitokin proinflamasi, prokalsitonin, ferritin, dan C-reactive protein yang mengalami peningkatan pada pasien geja berat. *Acute respiratory distress syndrome* (ARDS) ialah penyebab kematian pada pasien covid-19 karena terjadi badai sitokin yaitu respon inflamasi sistemik yang dilepaskan dalam jumlah besar dan tidak terkendali.<sup>5</sup>

Obesitas ialah penumpukan lemak yang berlebih akibat ketidakseimbangan energi yang masuk dengan energi yang digunakan dalam waktu lama, sehingga berat badan berlebih. Penderita obesitas memiliki sekresi leptin yang lebih tinggi dan adinopektin yang lebih rendah. Akibatnya, tubuh akan lebih proinflamasi dan memacu terjadinya disfungsi imunitas bawaan dan ketidakseimbangan ini memicu komplikasi pada pasien covid-19.<sup>9</sup> Pada penelitian dikatakan bahwa peningkatan IMT berbanding lurus dengan tingkat keparahan pasien covid-19 karena ACE-2 sebagai reseptor SARS-CoV-2 selain ditemukan di epitel saluran respirasi, juga terdapat pada adiposa. Maka, penderita obesitas akan didapatkan peningkatan ekspresi ACE-2 sehingga mempermudah virus covid-19 untuk menginfeksi tubuh.<sup>16</sup> Sejalan dengan hal ini, lemak yang berlebih pada penderita obesitas akan meningkatkan infiltrasi makrofag serta produksi sitokin proinflamasi *tumor necrosis*

*factor* (TNF)- $\alpha$  dan *interleukin-6* (IL-6) dimana kedua hal ini memudahkan terjadi stress oksidatif dan mengakibatkan gangguan kekebalan tubuh sehingga mudah untuk terinfeksi covid-19 serta TNF- $\alpha$  dan IL-6 merupakan prediktor keparahan dan kematian akibat covid-19.<sup>16</sup> Penelitian lain yang mendukung hal ini menyatakan IMT yang meningkat akan berimbas pada dinamika pernafasan, mengurangi volume ekspirasi paksa, serta kapasitas vital paksa maka hal ini akan mempengaruhi pasien dalam menjaga oksigenasi yang adekuat. Reseptor ACE-2 merupakan bagian dari RAS yang berikatan dengan SARS-CoV-2, ikatan tersebut akan menurunkan ekspresi ACE-2 dan menghambat efek proteksi dari ACE-2 yang berkontribusi menyebabkan terjadinya keparahan pada gejala klinis di area respirasi. Terjadinya ARDS pada pasien covid-19 disebabkan oleh ketidakseimbangan sistem RAS, keadaan ini akan menyebabkan timbulnya gejala klinik yang lebih berat dan derajat keparahan lebih tinggi pada pasien covid-19 dengan komorbid obesitas.<sup>9</sup>

Hipertensi dikenal sebagai *silent killer* dan ditandai dengan tekanan darah sistolik >140mmHg serta tekanan darah diastolik >90mmHg dengan dilakukan pengukuran sebanyak 2 kali dalam rentan waktu 5 menit pada kondisi tenang. Patofisiologi hipertensi dipengaruhi oleh genetik, usia, kebiasaan merokok, pola makan, serta aktivasi sistem saraf simpatik/*sympathetic nervous system* (SNS), vasodilatasi pembuluh darah, serta sistem renin-angiotensin-aldosteron. Ketika jantung memompa beban lebih besar mengakibatkan kontraksi otot jantung lebih

kuat sehingga mengakibatkan aliran darah yang besar melalui arteri, maka elastisitas arteri berkurang dan terjadi peningkatan tekanan darah.<sup>18</sup> Sistem renin angiotensin (SRA) terdiri atas angiotensinogen, renin, angiotensin II, dan ACE. ACE berperan dalam katalisis konversi angiotensin I menjadi angiotensin II yang berkontribusi dalam vasokonstriksi dan peningkatan tekanan darah. Selain itu, ACE-2 mendegradasi angiotensin II menjadi angiotensin-(1-7) dengan sifat vasodilator dan mengurangi retensi natrium. Virus SARS-CoV-2 menginfeksi setelah memasuki sel inang melalui reseptor ACE-2 yang terdapat di saluran respirasi dan juga jantung. Maka, pasien dengan komorbid kardiovaskular lebih rentan terinfeksi covid-19 serta bermanifestasi klinis lebih berat. Hal ini diduga berkaitan dengan meningkatnya ekspresi ACE-2 pada pasien komorbid hipertensi akibat efek protektif enzim tersebut menjadi hilang atau terjadi *down regulation* aktivitas ACE-2.<sup>19</sup> Terjadi peningkatan ekspresi ACE-2 pada pasien hipertensi, hal ini menyebabkan resiko terinfeksi SARS-CoV-2 semakin tinggi. Maka, terjadi perburukan dan keparahan infeksi covid-19 akibat peningkatan ikatan virus dengan sel reseptor yang terdapat pada endotelial. Hal ini juga mengakibatkan disfungsi pada sel endotel vaskular sehingga pasien covid-19 dengan komorbid hipertensi menunjukkan peningkatan keparahan hingga resiko mortalitas akibat infeksi covid-19.<sup>20</sup>

Diabetes melitus (DM) ialah suatu penyakit gangguan metabolik yang mengganggu kerja insulin dalam penyerapan glukosa. DM tipe 2 merupakan kondisi hiperglikemi akibat insensitivitas sel terhadap insulin (resistensi

insulin) yang dapat terjadi karena malfungsi dari sel beta pankreas akibat pengaruh luar, desensitasi reseptor glukosa pada pankreas, atau kerusakan reseptor insulin pada jaringan perifer.<sup>21</sup> Virus SARS-CoV-2 menginfeksi setelah terjadi ikatan dengan reseptor ACE-2 kemudian virus ini menstimulasi respon inflamasi melalui *cell T helper* yang menghasilkan interferon  $\gamma$  yang berujung pada badai sitokin. Pada pasien DM didapatkan terjadi peningkatan ekspresi ACE-2, furin, protease membran tipe 1 yang berperan dalam membantu replikasi virus. Selain itu, terganggunya fungsi sel T, makrofag, dan IL-6 berperan dalam peningkatan keparahan kondisi pasien covid-19.<sup>20</sup> Penderita DM memiliki kerentanan yang lebih tinggi terhadap infeksi covid-19 karena keadaan hiperglikemia, gangguan imunitas, serta komplikasi vaskular yang juga menyebabkan tingkat keparahan dan mortalitas lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa komorbid DM.<sup>21</sup> Pada pasien covid-19 dengan komorbid DM dalam kondisi hiperglikemia yang tidak terkontrol memiliki resiko kematian yang lebih tinggi karena hiperglikemi kronik menyebabkan gangguan respon imun akibat penurunan mobilisasi dari leukosit polimorfonuklear, kemotaksis, sekresi sitokin, dan inhibisi TNF alpha pada sel T. Keparahan yang terjadi disebabkan karena kerentanan pasien DM terserang infeksi covid-19 akibat peningkatan ACE-2 sehingga virus semakin mudah bereplikasi dan penurunan fungsi sistem imun yang menyebabkan badai sitokin sehingga memperparah dan mengakibatkan kematian pada penderita covid-19 dengan komorbid DM.<sup>11</sup>

## SIMPULAN

Berdasarkan *literature review* ini disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara penyakit komorbid dengan tingkat keparahan pasien covid-19. Pasien dengan komorbid obesitas, hipertensi, dan diabetes melitus terjadi peningkatan ekspresi ACE-2 yang berperan sebagai reseptor SARS-CoV-2. Reseptor ACE-2 selain ditemukan pada saluran respirasi, juga didapatkan pada jaringan adiposa, jantung, serta pankreas. Pada penderita obesitas terjadi peningkatan infiltrasi makrofag dan produksi sitokin pro inflamasi yang dapat memicu stress oksidatif dan penurunan imunitas sehingga menyebabkan keparahan pasien covid-19. Komorbid hipertensi pada pasien covid-19 meningkatkan resiko keparahan melalui peningkatan ikatan virus dengan ACE-2 yang menyebabkan disfungsi endotel vaskular. Pada pasien diabetes melitus keadaan hiperglikemia kronik akan menyebabkan gangguan imunitas, kemudian peningkatan ekspresi ACE-2 memicu badai sitokin yang akan memperparah hingga dapat mengakibatkan kematian pada pasien covid-19.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The Epidemiology and Pathogenesis of Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak. *J Autoimmun.* 2020; published online March 3. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102433
2. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Satuan Tugas Penanganan Covid-19 (Data Sebaran Indonesia). 2020 [cited 3 Agustus 2021]. Available from : <https://covid19.go.id/peta-sebaran>
3. Haq AD, Nugraha AP, Anggy F, Damayanti F, Wibisana IKGA, Widhiani NPV, et al. Faktor Terkait Tingkat Keparahan Infeksi *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19): Sebuah Kajian Literatur. *J Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indonesia.* 2021;9(1).
4. Kementiran Kesehatan Republik Indoensia. Pedoman Pencegahan dan Pengendalian Coronavirus Disease (COVID-19). *Germas.* 2020;0-115.
5. Susilo A, Rumende GM, Pitoyo GW, Santoso WD, Yulianti M, Herikurniawan, et al. Coronavirus Disease 2019: Tinjauan Literatur Terkini. *J Penyakit Dalam Indonesia.* 2020;7(1): 50.
6. Kementiran Kesehatan Republik Indoensia. Simposium PAPDI. Kesiapan Kemenkes Dalam Menghadapi Outbreak Novel Coronavirus (2019-ncov). 2020; [https://www.papdi.or.id/pdfs/817/dr Siti Nadia - Kemenkes RI.pdf](https://www.papdi.or.id/pdfs/817/dr%20Siti%20Nadia%20-%20Kemenkes%20RI.pdf).
7. Ndera MLD, Supriyatni N, Rahayu A. Faktor Komorbid Terhadap Covid-19 di Puskesmas Kota Tahun 2020. *J BIOSAINTEK.* 2021; 3(1).
8. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, et al. Comorbidity and its impact on patients with COVID-19. *Sn Comprehensive Clinical Medicine.* 2020;2: 1-8.
9. Aqmaria NW, Risanti ED, Mahmudah INN, Jatmiko SW. Obesitas Sebagai Faktor Resiko Keparahan Pada COVID-19. The 13<sup>th</sup> University Research Colloqium 2021.
10. Drew C, Adisasmita AC. Gejala dan Komorbid Yang Mempengaruhi Mortalitas Pasien Positif COVID-19 di Jakarta Timur, Maret-September 2020. *Tarumanegara Medical Journal.* 2021; 3(3).
11. Lestari N, Ichsan B. Diabetes Melitus Sebagai Faktor Resiko Keparahan dan Kematian Pasien Covid-19 : Meta Analisis. *J Biomedika.* 2021; 13(1):91.

12. Satria RMA, Tutupoho RV, Chalidyanto D. Analisis Faktor Risiko Kematian Dengan Penyakit Komorbid Covid-19. *J Keperawatan Silampari*.2020;4(1).
13. Caussy C, Wallet F, Laville M, Disse E. Obesity is Associated with Severe Forms of Covid-19 [Internet]. *J Obesity (Silver Spring, Md)*.2020;28(7). [cited 4 Agustus 2021]. Available from: <https://doi.org/10.1002/oby.22842>
14. Karyono DR, Wicaksana AL. Current Prevalence, Characteristics, and Comorbidities of Patients with Covid-19 in Indonesia. *J of Community Empowerment for Health*. 2020; 3(2).
15. Albitar O, Ballouze R, Ooi J, Sheikh GS. Risk Factors for Mortality Among Covid-19 Patients [Internet]. *J Diabetes Res Clin Pract*. 2020. [cited 4 Agustus 2021]. Available from: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(20\)30545](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(20)30545)
16. Firdausy AF, Fatoni AZ, Fitriyaningsih AA, Seswanto B, Nissa C, Yudiantara DS, et al. The Covipedia Opini-Refleksi-Review-Praktik-Baik. Media Nusa Creative. FKIK UIN Maulana Malik Ibrahim Malang. 2020.
17. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study . *J Clin Infect Dis*. 2020; 71(15). doi: 10.1093/cid/ciaa330.
18. Gunawan A, Prahasanti K, Utama MR, Airlangga MP. Pengaruh Komorbid Hipertensi Terhadap Severitas Pasien Coronavirus Disease 2019. *J Implementasi Husada*. 2020; 1(2).
19. Willim HA, Ketaren I, Supit AI. Dampak Coronavirus Disease 2019 Terhadap Sistem Kardiovaskular. *E-CliniC*. 2020;8(2): 237-245.
20. Rahayu LAD, Admiyanti JC, Khalda YI, Ahda FR, Agistany NFF, Setiawati S, et al. Hipertensi, Diabetes Melitus, dan Obesitas Sebagai Faktor Komorbiditas Utama Terhadap Mortalitas Pasien Covid-19. *J Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Indoensia*. 2021;9(1).
21. Roeroe PAL, Sedli BP, Umboh O. Faktor Faktor Terjadinya Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Pada Penyandang Diabetes Melitus Tipe 2. *E-CliniC*. 2021;9(1):154-160.