

KOLESTEROL TOTAL DAN KOLESTEROL LDL TERHADAP hsCRP PADA PASIEN COVID-19 BERAT

Noni Irawaty¹, Santi Syafril², Ricke Loesnihari³
Universitas Sumatera Utara^{1,2,3}
Nonitobing82@gmail.com¹

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan kolesterol total LDL dengan hsCRP pada pasien COVID-19 berat di Rumah Sakit H. Adam Malik Medan. Metode penelitian yang digunakan adalah penelitian retrospektif *cross-sectional*. Hasil penelitian menunjukkan adanya korelasi negatif antara Kolesterol Total dan Kolesterol LDL terhadap hsCRP pada pasien COVID-19 berat. Simpulan, ditemukan penurunan kadar Kolesterol Total dan Kolesterol LDL pada pasien COVID-19 derajat berat. Peningkatan kadar hsCRP ditemukan pada pasien COVID-19 derajat berat. Karakteristik demografi subjek penelitian didominasi oleh pasien berjenis kelamin laki-laki. Penyakit penyerta yang paling banyak ditemukan adalah Diabetes Mellitus Tipe 2, diikuti hipertensi.

Kata Kunci : COVID-19 Parah, hsCRP, Kolesterol LDL, Kolesterol Total

ABSTRACT

This study aims to examine the relationship between total LDL cholesterol and hsCRP in severe COVID-19 patients at the H. Adam Malik Hospital, Medan. The research method used was a cross-sectional retrospective study. The research results showed a negative correlation between Total Cholesterol and LDL Cholesterol and hsCRP in severe COVID-19 patients. In conclusion, a decrease in Total Cholesterol and LDL Cholesterol levels was found in severe COVID-19 patients. Increased hsCRP levels were found in severe COVID-19 patients. The demographic characteristics of the research subjects were dominated by male patients. The most common comorbidity found is Diabetes Mellitus Type 2, followed by hypertension.

Keywords: Severe COVID-19, hsCRP, LDL Cholesterol, Total Cholesterol

PENDAHULUAN

Virus corona pertama kali terjadi di kota Wuhan China pada Desember 2019. Pada Februari 2020 *World Health Organization* (WHO) mengumumkan bahwa penyakit yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 ini disebut *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19) (Tian et al., 2020). Analisis mengungkapkan bahwa SARS-CoV-2 mirip dengan virus penyebab penyakit SARS yang diturunkan dari kelelawar. Selain itu, SARS-CoV-2 juga memiliki kemiripan sekitar 50% dengan MERS-CoV (Chen et al., 2020). *Spike (S)* SARS-CoV-2, terdiri dari subunit S1 dan S2, bertanggung jawab untuk memfasilitasi masuknya virus ke dalam sel inang melalui reseptor permukaan *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE2). Masuknya SARS-CoV-2 ke dalam sel target

dipromosikan oleh *Transmembran Protease Serin 2* (TMPRSS2). ACE2 dan TMPRSS2 diekspresikan bersama dalam pneumosit tipe II di paru-paru, enterosit di ileum, dan sel sekretori di hidung, yang diyakini sebagai penentu penting infeksi virus pada tahap awal (Ren et al., 2020).

Spektrum klinis COVID-19 bervariasi dari penyakit ringan hingga kritis dimana 81% kasus ringan, 14% berat, dan 5% kritis. Pada kasus berat yang ditandai dengan demam atau suspek pneumonia berat, ditambah salah satu dari berikut: laju pernapasan ≥ 30 x/menit, Saturasi Oksigen dengan oksimetri nadi $\leq 93\%$ (di jari), $- PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg, meningkat $> 50\%$ keterlibatan area paru pada rontgen dada dalam 24-48 jam, limfopenia progresif, peningkatan hsCRP progresif, asidosis laktat progresif Risiko hasil yang buruk meningkat secara signifikan saat pasien berkembang ke tahap yang parah atau kritis. Oleh karena itu, identifikasi dan pengobatan dini terhadap pasien yang cenderung berkembang menjadi kasus yang parah atau kritis sangatlah penting (Lu et al., 2020).

Peran metabolisme kolesterol dan hsCRP dalam perkembangan penyakit COVID-19 telah menarik banyak perhatian sejak wabah pertama penyakit ini. Lipid membentuk fondasi struktural membran dan sel virus dan memainkan peran penting dalam patofisiologi penyakit virus. Selain itu, lipid juga digunakan dalam proses invasi, replikasi virus dan respon imun tubuh terhadap infeksi. Penelitian oleh Rezaei *et al.* melaporkan bahwa hipolipidemia dimulai pada pasien dengan gejala ringan COVID-19 dan akan semakin menurun seiring perkembangan dan keparahan penyakit (Rezaei et al., 2022).

Kadar Kolesterol Total dan Kolesterol LDL secara signifikan lebih rendah pada pasien yang parah dibandingkan dengan kasus yang lebih ringan. Namun, hal berbeda ditemukan dari penelitian yang dilakukan oleh Hu *et al.* dimana kadar Kolesterol Total dan Kolesterol LDL ditemukan lebih tinggi pada pasien COVID-19 dengan derajat berat dibandingkan derajat ringan meskipun perbedaannya tidak signifikan (Hu et al., 2020). Pada pasien COVID-19, peningkatan hsCRP merepresentasikan ekspresi kerusakan paru-paru dan mencerminkan gangguan pernapasan yang disebabkan oleh keadaan inflamasi yang tidak normal. hsCRP dapat berguna untuk identifikasi awal pasien yang berisiko tinggi mengalami gagal napas akut. Dengan mendeteksi kadar hsCRP sejak dini pada pasien COVID-19, dokter dapat memperoleh manfaat dari hari rawat inap yang lebih singkat, observasi yang lebih dekat, dan pengobatan yang lebih efektif (Ali, 2020). Studi Zavareh et al., (2022) menunjukkan bahwa kadar hsCRP berkorelasi positif dengan lesi paru dan keparahan penyakit COVID-19.

Studi yang dilakukan oleh Zhao et al., (2021) menyimpulkan bahwa terdapat korelasi negatif antara kadar Kolesterol Total dan Kolesterol LDL terhadap nilai hsCRP pada pasien COVID-19 dengan derajat berat. Namun, hasil yang berbeda ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Wei et al., (2021) bahwa kelompok pasien COVID-19 derajat berat memiliki kadar Kolesterol Total dan Kolesterol LDL berkorelasi positif dengan nilai hsCRP.

Penelitian sebelumnya hanya melihat kadar kolesterol total dan LDL pada suatu penyakit tertentu, sedangkan pada penelitian ini melihat hubungan kolesterol total dan kolesterol LDL dengan hsCRP pada pasien COVID-19 berat. Manfaat dari penelitian ini adalah untuk menentukan terapi pada pasien yang mengalami masalah kesehatan sesuai dengan kasus pada penelitian ini.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan dengan desain *cross-sectional retrospektif* untuk menilai hubungan antara kadar Kolesterol Total dan Kolesterol LDL terhadap nilai hsCRP pada pasien COVID-19 berat. Penelitian dilakukan di Bagian Patologi Klinik FK USU/RSUP H Adam Malik Medan dari Juli 2020 – Juli 2021. Sampel diambil dari rekam medis pasien mengenai karakteristik demografi pasien, Kolesterol Total, Kolesterol LDL dan hsCRP berjumlah 22 dengan kriteria inklusi yaitu pasien COVID-19 dengan tingkat keparahan terkonfirmasi saat masuk RS H. Adam Malik berusia > 18 tahun, memiliki data hasil Kolesterol Total, Kolesterol LDL dan hsCRP.

Metode pengumpulan data dengan pemeriksaan kolesterol total pada pasien dilakukan dengan menggunakan *automatic analyzer* Architect Ci-8200 dengan metode enzimatik. Serum pasien diambil dengan cara sentrifugasi 2-5 cc sampel darah dengan kecepatan 3500 rpm selama 15 menit. Kolesterol dalam serum diukur secara enzimatik dalam serangkaian reaksi yang digabungkan menggunakan enzim Kolesterol Oksidase dan Kolesterol Esterase yang menghidrolisis kolesterol ester dan mengoksidasi gugus 3-kolesterol OH. Salah satu produk sampingan reaksi berupa H₂O₂ diukur secara kuantitatif dalam reaksi katalis peroksidase yang menghasilkan warna. Absorbansi diukur pada panjang gelombang 500 nm. Intensitas warna sebanding dengan konsentrasi Kolesterol. Batas Deteksi yang dapat dilaporkan oleh alat ini berkisar antara 2 – 2992 mg/dL. Total dinyatakan dalam satuan mg/dL. Analisis data menggunakan diuji dengan menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov untuk distribusi normal dan uji Shapiro-Wilk jika data tidak berdistribusi normal.

HASIL PENELITIAN

Tabel. 1
Karakteristik Demografi Pasien dengan Derajat Berat COVID-19

Karakteristik Demografi	n = 23
Jenis Kelamin, n (%)	
Pria	17 (73,9)
Wanita	6 (26,1)
Umur, tahun	
Median (Min – Maks)	53 (32 – 87)
Pendidikan, n (%)	
SMP	2 (8,7)
SMA	11 (47,8)
Kampus	10 (43,4)
Pekerjaan, n (%)	
Ibu rumah tangga	2 (8,7)
Bekerja sendiri	11 (47,8)
pegawai negeri	7 (30,4)
Tidak ada	3 (13)
Komorbid, n (%)	
DM	15 (65,2)
Hipertensi	11 (47,8)
CHF	5 (21,7)
CKD	6 (26,1)
Gangguan Paru-paru	4 (17,4)
Gangguan SSP	1(4,3)

Pasien laki-laki sebanyak 17 orang (73,9%). Usia rata-rata subjek adalah 53 tahun, dengan usia termuda 32 tahun dan usia tertua 87 tahun. Pasien dengan pendidikan SMA berjumlah 11 orang (47,8%). Pekerjaan pasien sebagian besar adalah wiraswasta yaitu sebanyak 11 orang (47,8 %). Penyakit penyerta terbanyak adalah DM sebanyak 15 orang (65,2%) diikuti hipertensi sebanyak 11 orang (47,8%).

Tabel. 2
Karakteristik Laboratorium Pasien dengan Derajat Berat COVID-19

Karakteristik Laboratorium	n = 23
hsCRP, mg/dl	
Median (Min -Mak)	5 (0,8 – 31,4)
Kolesterol Total, mg/dL	
Median (Min -Mak)	146 (98 – 303)
LDL, mg/dl	
Median (Min -Mak)	92 (30 – 162)

Tabel 2 menampilkan karakteristik laboratorium pasien dengan COVID-19 derajat berat. Median kadar hsCRP adalah 5 mg/dL dengan nilai terendah 0,8 mg/dL dan tertinggi 31,4 mg/dL. Median kadar Kolesterol Total adalah 146 mg/dL dengan nilai terendah 98 mg/dL dan tertinggi 303 mg/dL. Median kadar LDL 92 mg/dL dengan nilai terendah 30 mg/dL dan tertinggi 162 mg/dL.

Tabel. 3
Korelasi Kadar Kolesterol Total dan LDL terhadap hsCRP pada Pasien COVID-19 Berat

	hsCRP				
	P value	R	P value	R	
Total kolesterol	0,153	-0,308	LDL	0,309	-0,222

Tabel 3 menunjukkan hasil analisis hubungan kadar Kolesterol Total dan LDL dengan kadar hsCRP pada pasien COVID-19 berat. Dari uji Spearman, didapatkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna ($p=0,153$) antara kadar Kolesterol Total dengan kadar hsCRP pada pasien COVID-19 derajat berat dan ditemukan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna ($p=0,309$) antara kadar kolesterol LDL dan kadar hsCRP pada pasien COVID-19 berat. Meskipun tidak menunjukkan hubungan yang signifikan, dapat dilihat bahwa nilai korelasi yang diperoleh adalah -0,202.

PEMBAHASAN

Kajian ini dihadiri oleh 23 pasien COVID-19 dengan derajat berat yang dirawat di RSUP H. Adam Malik Medan. Pasien laki-laki sebanyak 17 orang (73,9%) dengan usia rata-rata 53 tahun dengan usia termuda 32 tahun dan usia tertua 87 tahun. Penyakit penyerta terbanyak adalah DM sebanyak 15 orang (65,2%) diikuti hipertensi sebanyak 11 orang (47,8%). Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Mahmoud-Elsayed et al., (2020) yang melakukan penelitian terhadap 175 pasien COVID-19 derajat berat. Populasi subyek penelitian mereka sebagian besar adalah laki-laki, 106 (60,9%). Usia rata-rata subjek adalah 58,75 tahun dengan usia termuda 22 tahun dan usia tertua 97 tahun. Penyakit penyerta terbanyak adalah DM sebanyak 49 orang (28%), diikuti penyakit jantung sebanyak 38 orang (21,7%) dan hipertensi sebanyak 32 orang (18,3%). Penelitian Yang et al., (2020) juga menunjukkan bahwa proporsi subjek penelitian yang

berjenis kelamin laki-laki lebih besar (56%) dibandingkan dengan yang berjenis kelamin perempuan (37%). Semua subjek penelitian memiliki usia rata-rata 46 tahun, dengan usia termuda 28 tahun dan usia tertua 64 tahun.

Etnis Asia dikatakan memiliki rasio ekspresi reseptor ACE2 yang jauh lebih tinggi daripada etnis kulit putih dan ras Afrika-Amerika, di mana ekspresi ACE2 di paru-paru pria jauh lebih tinggi daripada wanita (Wijayanti & Sudarman, 2023). Susilo et al., (2021) menemukan bahwa laki-laki masih sering keluar rumah daripada menyendiri di rumah jika dibandingkan dengan perempuan. Wulandari et al., (2020) menemukan bahwa orang yang berjenis kelamin perempuan cenderung memiliki pengetahuan yang lebih baik tentang COVID-19 dibandingkan laki-laki karena perempuan memiliki lebih banyak waktu untuk membaca atau berdiskusi dengan lingkungannya terkait pencegahan COVID-19. Faktor mencuci tangan dengan sabun dan air mengalir merupakan salah satu langkah paling efektif dalam mencegah penyebaran virus corona. Penelitian Sarvasti (2020) mengatakan bahwa perbedaan jumlah kromosom X, pengaruh hormon seks, dan perbedaan reaksi imun antara pria dan wanita terhadap penyakit COVID-19.

Usia memiliki pengaruh terhadap infeksi COVID-19. Penelitian Biswas et al., (2021) menemukan bahwa pasien berusia ≥ 50 tahun yang telah mengkonfirmasi infeksi SARS-CoV-2 dikaitkan dengan peningkatan risiko terinfeksi COVID-19 3,45 kali lipat dan risiko kematian 15,4 kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan pasien COVID-19 yang lebih tua. ≤ 50 tahun. Enrique et al., (2020) menemukan bahwa pasien dengan *derajat berat* memiliki rentang usia yang lebih tinggi daripada *kelompok yang tidak parah*. Sejalan dengan penelitian ini yang menemukan rata-rata usia pasien COVID-19 berat adalah 55,13 tahun dengan rentang usia 32-87 tahun.

Orang dengan penyakit penyerta (*comorbidity*) seperti hipertensi, Diabetes Mellitus, dan penyakit jantung akan sangat rentan terpapar virus SARS-CoV-2 sehingga berpotensi sangat meningkatkan risiko kematian (Lamers & Haagmans, 2022). Kedua komorbiditas tersebut berpotensi meningkatkan mortalitas. Penelitian Biswas et al., (2020) mendapatkan beberapa penyakit penyerta yang paling umum pada pasien COVID-19, yaitu hipertensi, DM dan penyakit kardiovaskular.

Pasien DM sering diobati dengan *ACE-inhibitor* yang dapat menyebabkan peningkatan ekspresi ACE2 pada jaringan, meningkatkan uptake virus ke dalam sel sehingga akan meningkatkan keparahan penyakit. DM dapat menginduksi keadaan hiperkoagulasi pada pasien COVID-19 dimana banyak pasien yang parah dan fatal akhirnya meninggal karena emboli paru. Peningkatan glukosa darah secara langsung meningkatkan replikasi SARS-CoV-2 melalui peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) di mitokondria. Aktivitas *Sel Pembunuh Alami (Sel NK)* juga ditemukan menurun pada pasien dengan gangguan regulasi glukosa. DM mengurangi aktivitas fagositik neutrofil, kemotaksis dan penghancuran mikroba intraseluler (Lei et al., 2020).

Pasien dengan hipertensi memiliki risiko dua kali lipat untuk mengalami kondisi parah atau membutuhkan unit perawatan intensif (ICU), sedangkan pasien dengan penyakit kardiovaskular memiliki risiko tiga kali lipat. Penelitian mengungkapkan bahwa hipertensi memiliki hubungan dengan COVID-19 (Tadic et al., 2021).

Hasil penelitian diperoleh median kadar hsCRP adalah 5 mg/dL dengan nilai terendah 0,8 mg/dL dan tertinggi 31,4 mg/dL. Median kadar kolesterol total adalah 146 mg/dL dengan nilai terendah 98 mg/dL dan tertinggi 303 mg/dL. Median kadar kolesterol LDL adalah 92 mg/dL dengan nilai terendah 30 mg/dL dan tertinggi 162 mg/dL. Sejalan dengan penelitian Do Nascimento et al., (2023) menunjukkan

peningkatan kadar hsCRP dengan rata-rata 16,25 mg/L dengan nilai terendah 57 mg/L dan tertinggi 184 mg/L.

Sebagian besar pasien terkonfirmasi COVID-19 yang dirawat inap di RSUP H. Adam Malik Medan mengalami peningkatan kadar hsCRP terutama pada pasien dengan kriteria berat, hal ini menandakan bahwa penderita COVID-19 sedang mengalami proses peradangan dan mencerminkan tingkat keparahannya. Kerusakan jaringan pada pasien. Sejalan dengan penelitian Ali et al., (2020) bahwa pasien COVID-19 yang mengalami gejala lebih berat memiliki rata-rata konsentrasi hsCRP lebih tinggi yaitu 39,4 mg/L dibandingkan pasien dengan gejala ringan dengan konsentrasi hsCRP 18,8 mg/L. Peradangan adalah mekanisme tubuh untuk mempertahankan diri dari benda asing yang masuk, misalnya serbuan mikroorganisme, trauma, bahan kimia, faktor fisik dan alergi (Ahirwar et al., 2022).

Pasien dengan infeksi COVID-19 dapat mengalami gangguan profil lipid termasuk kadar Kolesterol Total dan Kolesterol LDL. Selama peradangan akut, LDL akan teroksidasi dan lipid hidrosiperoksida akan terakumulasi. LDL teroksidasi menginduksi aktivasi jalur inflamasi dan merangsang disfungsi endotel. Peningkatan fosfolipid teroksidasi pada pasien dengan infeksi virus paru-paru akan menyebabkan peningkatan sekresi sitokin proinflamasi oleh makrofag (Amiri et al., 2021).

Penelitian ini tidak menunjukkan hubungan yang signifikan antara kadar kolesterol total dan kolesterol LDL terhadap nilai hsCRP pada pasien COVID-19 berat dengan nilai $p = 0,153$ dan $p = 0,309$. Namun, ditemukan korelasi terbalik antara kadar Kolesterol Total dan Kolesterol LDL terhadap kadar hsCRP dengan nilai $r = -0,308$ dan $r = -0,222$. Sejalan dengan penelitian Hu & Wang (2021) yang menunjukkan profil lipid dikaitkan dengan tingkat keparahan dan kematian pada pasien COVID-19.

Secara signifikan penurunan kadar kolesterol total, kolesterol lipoprotein densitas tinggi, dan LDL pada kelompok berat jika dibandingkan dengan kelompok tidak parah pada model efek acak. Demikian pula, hasil model efek acak menunjukkan tingkat yang jauh lebih rendah HDL dan LDL pada kelompok non-survivor jika dibandingkan dengan kelompok survivor (Mahat et al., 2021).

Rata-rata kadar hsCRP serum, feritin, IL-6, dan D-dimer plasma secara signifikan lebih tinggi pada mereka yang tidak selamat dibandingkan dengan mereka yang selamat dari COVID-19. Tingkat biomarker ini berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit COVID-19. Analisis kurva ROC menunjukkan bahwa D-dimer plasma memiliki nilai prediksi yang lebih baik dibandingkan parameter lain dalam memprediksi kematian pada COVID-19 (Ahirwar et al., 2022).

SIMPULAN

Ditemukan penurunan kadar Kolesterol Total dan Kolesterol LDL pada pasien COVID-19 derajat berat. Peningkatan kadar hsCRP ditemukan pada pasien COVID-19 derajat berat. Karakteristik demografi subjek penelitian didominasi oleh pasien berjenis kelamin laki-laki. Penyakit penyerta yang paling banyak ditemukan adalah Diabetes Mellitus Tipe 2, diikuti hipertensi.

SARAN

Disarankan kepada tim medis agar memperhatikan kestabilan Kolesterol Total dan Kolesterol LDL ketika menangani pasien COVID-19.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahirwar, A. K., Takhelmayum, R., Sakarde, A., Rathod, B. D., Jha, P. K., Kumawat, R., & Gopal, N. (2022). The Study of Serum Hscrp, Ferritin, IL-6 and Plasma D-Dimer in COVID-19: A Retrospective Study. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 43(3), 337–344. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2021-0088>
- Ali, M. J., Hanif, M., Haider, M. A., Ahmed, M. U., Sundas, F. N. U., Hirani, A., Khan, I. A., Anis, K., & Karim, A. H. (2020). Treatment Options for COVID-19: A Review. *Frontiers in Medicine*, 7(July), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00480>
- Ali, N. (2020). Role of Vitamin D in Preventing of COVID-19 Infection, Progression and Severity. *Journal of Infection and Public Health*, 13(10), 1373–1380. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.021>
- Amiri, S., Haghdoost, A., Mostafavi, E., Sharifi, H., Peykari, N., Raeisi, A., Ardakani, M. A., Lari, M. A., Soori, H., Ostovar, A., Eshrati, B., Gouya, M. M., Nasehi, M., Tabatabaei, S. M., Amirkhani, M., & Eybpoosh, S. (2021). Iran COVID-19 Epidemiology Committee: A Review of Missions, Structures, Achievements, and Challenges. *Journal of Research in Health Sciences*, 21(1), 1–7. <https://doi.org/10.34172/jrhrs.2021.45>
- Biswas, A., Bhattacharjee, U., Chakrabarti, A. K., Tewari, D. N., Banu, H., & Dutta, S. (2020). Emergence of Novel Coronavirus and COVID-19: Whether to Stay or Die Out? *Critical Reviews in Microbiology*, 46(2), 182–193. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2020.1739001>
- Biswas, M., Rahaman, S., Biswas, T. K., Haque, Z., & Ibrahim, B. (2021). Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirolgy*, 64(1), 36–47. <https://doi.org/10.1159/000512592>
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study. *The Lancet*, 395(10223), 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Do Nascimento, J. H. F., Da Silva, C. N., Gusmão-Cunh, A., Neto, M. M. S., & De Andrade, A. B. (2023). Effects of the COVID-19 Pandemic on Delays in Diagnosis-To-Treatment Initiation for Breast Cancer in Brazil: A Nationwide Study. *Ecancermedicalscience*, 17, 1–18. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2023.1570>
- Elgendy, M. O., El-Gendy, A. O., & Abdelrahim, M. E. A. (2020). Public Awareness in Egypt about COVID-19 Spread in the Early Phase of the Pandemic. *Patient Education and Counseling*, 103(12), 2598–2601. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2020.09.002>
- Enrique, C., Sisniegues, L., Espeche, W. G., & Salazar, M. R. (2020). Severity and Mortality of COVID-19. *European Respiratory Journal*, 6–9. <https://doi.org/10.1183/00000000.00000000>
- Hu, J., & Wang, Y. (2021). The Clinical Characteristics and Risk Factors of Severe COVID-19. *Gerontology*, 67(3), 255–266. <https://doi.org/10.1159/000513400>
- Hu, X., Chen, D., Wu, L., He, G., & Ye, W. (2020). Declined Serum High Density Lipoprotein Cholesterol is Associated with the Severity of COVID-19 Infection. *Clinica Chimica Acta*, 510(June), 105–110.

<https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.07.015>

- Lamers, M. M., & Haagmans, B. L. (2022). SARS-CoV-2 Pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology*, 20(5), 270–284. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0>
- Lei, M., Lin, K., Pi, Y., Huang, X., Fan, L., Huang, J., Liu, R., Liu, L., Shao, X., Hu, K., Yang, L., Qin, S., & He, F. (2020). Clinical Features and Risk Factors of ICU Admission for COVID-19 Patients with Diabetes. *Journal of Diabetes Research*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/5237840>
- Lu, Q. Bin, Zhang, Y., Liu, M. J., Zhang, H. Y., Jalali, N., Zhang, A. R., Li, J. C., Zhao, H., Song, Q. Q., Zhao, T. S., Zhao, J., Liu, H. Y., Du, J., Teng, A. Y., Zhou, Z. W., Zhou, S. X., Che, T. Le, Wang, T., Yang, T., & Fang, L. Q. (2020). Epidemiological Parameters of COVID-19 and Its Implication for Infectivity among Patients in China, 1 January to 11 February 2020. *Eurosurveillance*, 25(40), 1–12. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.40.2000250>
- Mahat, R. K., Rathore, V., Singh, N., Singh, N., Singh, S. K., Shah, R. K., & Garg, C. (2021). Lipid Profile as an Indicator of COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Nutrition ESPEN*, 45, 91–101. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.07.023>
- Mahmoud-Elsayed, H. M., Moody, W. E., Bradlow, W. M., Khan-Kheil, A. M., Senior, J., Hudsmith, L. E., & Steeds, R. P. (2020). Echocardiographic Findings in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Canadian Journal of Cardiology*, 36(8), 1203–1207. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.05.030>
- Ren, Z. L., Hu, R., Wang, Z. W., Zhang, M., Ruan, Y. Le, Wu, Z. Y., Wu, H. B., Hu, X. P., Hu, Z. P., Ren, W., Li, L. C., Dai, F. F., Liu, H., & Cai, X. (2020). Epidemiologic and Clinical Characteristics of Heart Transplant Recipients during the 2019 Coronavirus Outbreak in Wuhan, China: A Descriptive Survey Report. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 39(5), 412–417. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.008>
- Rezaei, A., Neshat, S., & Heshmat-Ghahdarijani, K. (2022). Alterations of Lipid Profile in COVID-19: A Narrative Review. *Current Problems in Cardiology*, 47(3), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardi.2021.100907>
- Sarvasti, D. (2020). Pengaruh Gender dan Manifestasi Kardiovaskular pada COVID-19. *Indonesian Journal of Cardiology*, 41(2), 126–132. <https://doi.org/10.30701/ijc.1004>
- Susilo, D., Hidayat, E., & Marta, R. F. (2021). Village Public Innovations During COVID-19 Pandemic in Rural Areas: Phenomena in Madura, Indonesia. *Cogent Social Sciences*, 7(1). <https://doi.org/10.1080/23311886.2021.1905919>
- Tadic, M., Saeed, S., Grassi, G., Taddei, S., Mancia, G., & Cuspidi, C. (2021). Hypertension and COVID-19: Ongoing Controversies. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8(February), 6–11. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.639222>
- Tian, W., Jiang, W., Yao, J., Nicholson, C. J., Li, R. H., Sigurslid, H. H., Wooster, L., Rotter, J. I., Guo, X., & Malhotra, R. (2020). Predictors of Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Medical Virology*, 92(10), 1875–1883. <https://doi.org/10.1002/jmv.26050>

- Wei, S. Q., Bilodeau-Bertrand, M., Liu, S., & Auger, N. (2021). The Impact of COVID-19 on Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cmaj*, 193(16), E540–E548. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202604>
- Wijayanti, P. R., & Sudarman, S. S. S. S. (2023). Pengaruh Media Dalam Bias Anti-China di Masa Pandemi COVID-19 di Amerika Serikat. *Ganaya : Jurnal Ilmu Sosial Dan Humaniora*, 6(1), 99–113. <https://doi.org/10.37329/ganaya.v6i1.1837>
- Wulandari, T., Wera Agrita, T., Hidayatullah, K., Muhamamadiyah Muara Bungo, S., Rangkayo Hitam, J. R., & Cadika Kecamatan Rimbo Tengah, K. (2020). Analisis Perbandingan Perkuliahan Online dan Offline terhadap Mahasiswa STKIP. *The 1st National Conference on Education, Social Science, and Humaniora Proceeding*, 2(1), 64–68. <https://journal-center.litpam.com/index.php/essh/article/view/351>
- 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 Coronavirus Disease 2019 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 94, 91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
- Zavareh, M. F., Mehdizadeh, M., & Nordfjærn, T. (2022). Demand for Mitigating the Risk of COVID-19 Infection in Public Transport: The Role of Social Trust and Fatalistic Beliefs. *Transportation Research Part F: Traffic Psychology and Behaviour*, 84(July 2021), 348–362. <https://doi.org/10.1016/j.trf.2021.12.010>
- Zhao, M., Luo, Z., He, H., Shen, B., Liang, J., Zhang, J., Ye, J., Xu, Y., Wang, Z., Ye, D., Wang, M., & Wan, J. (2021). Decreased Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level Indicates Poor Prognosis of Severe and Critical COVID-19 Patients: A Retrospective, Single-Center Study. *Frontiers in Medicine*, 8(May), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.585851>