

Differences in RDW Values of COVID-19 Patients with Pneumonia and Without Pneumonia at RSUD and RSUDP NTB

Indri Setiawati^{1*}, Moulid Hidayat², Rina Lestari²

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

²Staf Pengajar Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Mataram, Nusa Tenggara Barat, Indonesia;

Article History

Received : September 22th, 2023

Revised : October 18th, 2023

Accepted : October 24th, 2023

*Corresponding Author:

Indri Setiawati,

Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Mataram, Indonesia
Email:

isetiawati514@gmail.com

Abstract: Pneumonia coinfection in COVID-19 patients can be an important risk factor for patient mortality. Red blood cell distribution width (RDW) is a predictor that can determine clinical outcomes in patients with respiratory tract infections and serious illnesses, so researchers want to conduct research to determine the difference in RDW values in COVID-19 patients with and without pneumonia at RSUD and RSUDP NTB. The design of this research is cross sectional. The sampling technique used was consecutive sampling. There were 110 COVID-19 patient data used in this research. Data collection uses medical record notes. The statistical analysis used was the Mann-Whitney test. The average age of patients was 48 years \pm 16 years. Most of the subjects were male (53.6%). The most common comorbidity was diabetes mellitus (21.8%). The average RDW values in COVID-19 patients with and without pneumonia were 13.9% and 13.1%. The difference in the mean RDW value in the two groups is 0.8%. This study found that clinically there were differences in the RDW values of COVID-19 patients with pneumonia and without pneumonia at RSUD and RSUDP NTB.

Keywords: COVID-19, pneumonia coinfection, red blood cell distribution width.

Pendahuluan

Akhir tahun 2019 ditemukan sekelompok kasus pneumonia di kota Wuhan, China. Kemudian diketahui insiden tersebut disebabkan oleh β -coronavirus. Pada 12 Januari 2020, virus ini kemudian diberi nama sebagai 2019-novel coronavirus (2019-nCov) oleh WHO. Selanjutnya pada 11 Februari 2020, Coronavirus Study Group (CSG) mengusulkan nama virus baru yaitu *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). WHO menamai penyakitnya sebagai *coronavirus disease 2019* (COVID-19) (Guo *et al.*, 2020).

SARS-CoV-2 merupakan virus yang menyebabkan COVID-19, yang sifatnya menular. Saat virus memasuki sel inang dan bereplikasi, maka sistem imun inang akan

mengalami aktivasi dan inflamasi akan terjadi sehingga menyebabkan kerusakan pada sel paru. Pada awal tertular gejala yang ditimbulkan berasal dari sistem pernapasan bagian atas dan dapat menunjukkan gejala yang sama seperti infeksi pernapasan lainnya, misalnya berupa demam dan batuk (Gaghaube, Kaseke dan Kalangi, 2021). Data pada September 2022 menunjukkan bahwa angka positif COVID-19 menembus angka 6,4 juta dengan 157 ribu angka kematian (Satuan Tugas Penanganan COVID-19, 2022).

Penelitian terdahulu melaporkan bahwa terdapat insiden koinfeksi bakteri, jamur, dan virus lain pada pasien COVID-19 dengan angka kejadian sebesar 7,2% (Garcia-vidal *et al.*, 2021). Lebih lanjut, penelitian di Inggris oleh Hughes S, *et al.* (2020) menemukan kasus koinfeksi bakteri pada awal perawatan pasien

COVID-19 dengan jumlah insiden yang signifikan. Terdapat peningkatan kasus yang mencapai 6,1% pasien terkonfirmasi mengalami koinfeksi bakteri dari yang awalnya sebesar 3.2%, sejalan dengan meningkatnya insiden tersebut, terjadi peningkatan risiko kematian pada pasien (Hughes *et al.*, 2020). Penyebab koinfeksi bakteri terbanyak pada kasus COVID-19 adalah *Streptococcus pneumoniae* dan *Staphylococcus aureus* yang merupakan bakteri penyebab pneumonia (Garcia-vidal *et al.*, 2021).

Red blood cell distribution width (RDW) menggambarkan indeks heterogenitas eritrosit (anisositosis). RDW sering kali dilaporkan dalam pemeriksaan darah lengkap. RDW merupakan penentu tidak langsung yang menentukan luaran untuk beberapa penyakit, salah satunya adalah *community-acquired pneumonia* (Kurtoğlu *et al.*, 2013). RDW dapat meningkat karena suatu inflamasi. Inflamasi yang terjadi pada pasien COVID-19 dengan koinfeksi cenderung lebih parah dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami koinfeksi (Hoque *et al.*, 2021; Buyukkocak, 2014).

Belum ada penelitian yang menjelaskan perbedaan nilai RDW pada kelompok pasien COVID-19 dengan dan tanpa pneumonia. Oleh karena itu, peneliti ingin melakukan penelitian mengenai perbedaan nilai RDW pada pasien COVID-19 dengan dan tanpa pneumonia yang dirawat di Rumah Sakit Universitas Mataram (RSUM) dan Rumah Sakit Umum Daerah Provinsi NTB (RSUDP NTB).

Bahan dan Metode

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian potong lintang yang menggunakan data sekunder berupa catatan medik pasien rawat inap. Penelitian ini dilakukan di RSUM dan RSUDP NTB dalam kurun waktu Oktober 2022 sampai dengan Maret 2023 dengan jumlah sampel sebanyak 110 pasien dengan masing-masing 55 pasien pada kelompok COVID-19 dengan dan tanpa pneumonia. Pengambilan sampel berurutan merupakan metode *sampling* yang digunakan dalam penelitian ini. Pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia sebagai variabel bebas dan nilai RDW sebagai variabel terikat. Pasien rawat inap dengan diagnosis COVID-19 di RSUM dan

RSUDP NTB selama periode Januari sampai dengan Desember 2021 sebagai populasi terjangkau.

Kriteria inklusi yaitu semua pasien COVID-19 yang dinyatakan positif COVID-19 dengan pemeriksaan *Reverse transcription-Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR), serta menjalani perawatan di RSUM dan RSUDP NTB, semua pasien COVID-19 yang terkonfirmasi dengan pemeriksaan RT-PCR dan mengalami infeksi sekunder pneumonia serta menjalani perawatan di RSUM dan RSUDP NTB, usia ≥ 18 tahun, serta catatan medis lengkap. Kriteria eksklusi yaitu pasien dengan keganasan dan infeksi HIV. Pengolahan data penelitian ini dilakukan menggunakan *statistical software* (IBM SPSS). Analisis data bivariat menggunakan uji *Mann-Whitney* dengan syarat dikatakan terdapat perbedaan antar dua kelompok apabila nilai *p* (signifikansi) adalah $<0,05$.

Hasil dan Pembahasan

Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik subjek yang dianalisis meliputi usia, jenis kelamin, komorbiditas dan nilai RDW (Tabel 1). Dari tabel tersebut, dapat diketahui bahwa rata-rata usia subjek dalam penelitian ini adalah 48 tahun. Dari 110 data pasien tersebut, kemudian variabel usia dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok dewasa (18-60 tahun) dan kelompok lansia (≥ 61 tahun). Kelompok usia dewasa berjumlah 87 orang (79,1%) dan lansia berjumlah 23 orang (20,9%). Berdasarkan jenis kelamin, jumlah pasien yang berjenis kelamin laki-laki diketahui sebanyak 59 orang (53,6%) dan pasien perempuan sebanyak 51 orang (46,4%). Komorbiditas pasien bila diurutkan dari yang paling tersering adalah diabetes melitus (21,8%), penyakit kardiovaskular (10,9%), penyakit respirasi (10,9%), penyakit gastrointestinal (2,7%), penyakit autoimun (1,8%), penyakit infeksi (1,8%), sepsis (0,9%) dan penyakit ginjal (0,9%). Berdasarkan data laboratorium diketahui nilai median RDW adalah 13,1% dengan nilai minimum 13,1% dan maksimum 13,8%.

Analisis data

Berdasarkan uji normalitas data untuk nilai RDW pasien COVID-19 dengan pneumonia

dan tanpa pneumonia dengan menggunakan uji *Kolmogorov-Smirnov* didapatkan nilai signifikansi adalah 0,001 yang berarti distribusi data dalam penelitian ini tidak normal karena nilai signifikansi yang $< 0,05$. Uji *Mann-Whitney* merupakan uji alternatif dari *unpaired T-test*,

yang digunakan apabila distribusi data diketahui tidak normal. Uji *Mann-Whitney* bertujuan untuk mengetahui perbedaan antara nilai RDW pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia (Dahlan, 2014).

Tabel 1. Hasil deskripsi karakteristik subjek penelitian

Variabel	n (%)	Mean (SD)	Median (min;max)	Confidence Interval
Usia		48,0 (16,4)		45,0;51,3
Usia				
Dewasa (18-60 tahun)	87 (79,1%)			
Lansia (≥ 61 tahun)	23 (20,9%)			
Jenis Kelamin				
Laki-Laki	59 (53,6%)			
Perempuan	51 (46,4%)			
Komorbid				
Diabetes Melitus	24 (21,8%)			
Penyakit Kardiovaskular	12 (10,9%)			
Penyakit Respirasi	12 (10,9%)			
Penyakit Gastrointestinal	3 (2,7%)			
Penyakit Autoimun	2 (1,8%)			
Penyakit Infeksi	2 (1,8%)			
Sepsis	1 (0,9%)			
Penyakit ginjal	1 (0,9%)			
Data Laboratorium				
Red blood cell distribution width (RDW)			13,1% (11,1%;26,2%)	13,1%;13,8%
Subjek Penelitian				
Pasien COVID-19 dengan pneumonia	55 (50%)			
Pasien COVID-19 tanpa pneumonia	55 (50%)			

Data kategorik disajikan dalam bentuk n (%); data numerik yang berdistribusi normal disajikan dalam mean (SD); data numerik yang tidak berdistribusi normal disajikan dalam median (minimum;maximum)

Nilai signifikansi pada uji *Mann-Whitney* (Tabel 2), didapatkan sebesar 0,151. Apabila nilai $p > 0,05$ maka dapat disimpulkan bahwa secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna pada nilai RDW pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia, namun pada kelompok COVID-19 dengan pneumonia

ditemukan rata-rata nilai RDW pasien sebesar 13,9%, sementara pada kelompok COVID-19 tanpa pneumonia sebesar 13,1%, sehingga secara klinis dapat disimpulkan terdapat perbedaan pada nilai RDW kelompok COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia.

Tabel 2. Hasil uji *Mann-Whitney*

Variabel	Nilai signifikansi (p)
Nilai RDW pasien COVID-19 dengan dan tanpa pneumonia	0,151

Pembahasan

Subjek dalam penelitian ini berjumlah 110 orang. Rata-rata usia subjek dalam penelitian termasuk dalam kategori usia dewasa yaitu 48 tahun. Kim *et al.*, (2020) menemukan hal yang sejalan dengan penelitian ini yaitu usia rata-rata subjek termasuk dalam kategori usia dewasa. Bai *et al.*, (2020) dan Bernheim *et al.*, (2020) juga menemukan rata-rata usia subjeknya tergolong dalam usia dewasa yaitu 45 tahun. Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa usia menjadi faktor risiko yang paling penting terhadap terjadinya kematian dan diketahui setiap penambahan usia satu tahun maka risiko kematian meningkat sebesar 6,1% (Zhang *et al.*, 2022). Lebih lanjut, penelitian sebelumnya menemukan bahwa angka kematian pasien COVID-19 mulai meningkat secara signifikan seiring bertambahnya usia setelah 40 tahun dan pasien yang berusia 40-80 tahun paling banyak dipengaruhi oleh komorbiditas yang sudah ada sebelumnya (Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team dalam Zhang *et al.*, 2022).

Penelitian ini menemukan bahwa sebagian besar subjek adalah berjenis kelamin laki-laki. Penelitian terdahulu yang dilakukan oleh Bai *et al.* (2020), Bernheim *et al.* (2020), dan Chen *et al.* (2020) menemukan hal yang serupa dimana subjek penelitiannya sebagian besar merupakan laki-laki. Beberapa penulis juga berpendapat bahwa laki-laki lebih berisiko terinfeksi COVID-19, terutama setelah usia 50 tahun (Lakbar *et al.*, 2020). Lebih lanjut, penulis lain melaporkan bahwa insiden COVID-19 pada laki-laki terjadi hampir empat kali lebih tinggi dibandingkan pada perempuan (4,4% vs 1,2%) (Alsan *et al.*, 2020). Infeksi virus, pria dan wanita menunjukkan reaksi imunitas yang berbeda tergantung pada jenis virusnya (Klein dan Flanagan, 2016). Ketika terinfeksi SARS-CoV, perempuan umumnya memiliki imunitas yang lebih kuat untuk mencegah progresivitas penyakit menjadi lebih parah. Hal ini kemungkinan besar disebabkan oleh aktivasi gen regulator X, yang mengakibatkan *viral load* pada perempuan lebih rendah dan jumlah sel T CD4 cenderung lebih tinggi (Channappanavar dan Perlman, 2020; Conti dan Younes, 2020).

Perempuan memiliki karakteristik imun tambahan yang dapat memberikan pertahanan

yang lebih kuat dibandingkan dengan laki-laki bila terjadi infeksi virus. Keuntungan tersebut antara lain berupa ekspresi *toll-like receptor 7* (TLR7) yang lebih tinggi dibandingkan pada laki-laki, TLR7 berperan dalam mengenali RNA virus. Selain itu, perempuan diketahui dapat memproduksi lebih banyak interferon- α , yang berkaitan dengan fungsi proteksi paru (Scully *et al.*, 2020). Dalam hal perilaku sosial, Alsan *et al.* (2020) melaporkan bahwa laki-laki mencuci tangan 3,8 kali sehari lebih sedikit dibandingkan perempuan, yang berpotensi meningkatkan risiko terinfeksi oleh SARS-CoV-2.

Komorbiditas tersering pada subjek penelitian ini adalah diabetes melitus (21,8%). Penelitian Wang, *et al.* (2020) dengan jumlah subjek penelitian sebanyak 138 pasien menemukan hal yang berbeda dengan penelitian ini yaitu komorbid tersering adalah hipertensi (31,2%), penyakit kardiovaskular (14,5%), dan diabetes melitus (10,1%). Bai *et al.* (2020) dengan total subjek penelitian sebanyak 219 pasien juga menemukan hal yang berbeda dimana komorbid tersering yang dialami pasien adalah hipertensi (14%) dan diabetes melitus (8%). Lebih lanjut, Zhang *et al.* (2020) yang melibatkan total 120 subjek juga melaporkan hal yang berbeda dengan penelitian ini yaitu komorbid tersering yang dialami pasien adalah hipertensi (16%), penyakit kardiovaskular (8%) dan diabetes melitus (6%). Dari beberapa penelitian tersebut diketahui bahwa komorbid tersering yang dialami pasien adalah hipertensi. Temuan penelitian sebelumnya tersebut berbeda dengan temuan dalam penelitian ini yang menemukan bahwa diabetes melitus menjadi komorbid tersering yang dialami pasien.

Rerata nilai RDW pasien COVID-19 dengan pneumonia adalah 13,9% dan pada kelompok COVID-19 tanpa pneumonia sebesar 13,1%. Setelah dilakukan uji normalitas secara analitik diperoleh hasil bahwa distribusi data dalam penelitian ini tidak berdistribusi normal. Berdasarkan analisis komparasi dengan uji *Mann-Whitney*, diperoleh nilai p adalah 0,151. Oleh karena nilai $p > 0,05$ maka dapat disimpulkan bahwa secara statistik tidak terdapat perbedaan nilai RDW pada kedua kelompok. Namun secara klinis, selisih nilai rata-rata RDW pada kelompok COVID-19 dengan dan tanpa pneumonia didapatkan sebesar 0,8%, oleh karena nilai selisih RDW $> 0,3\%$ (selisih minimal yang

dianggap bermakna) maka dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan pada nilai RDW kelompok COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Lippy, Henry dan Sanchis-Gomar (2020), menemukan bahwa nilai RDW-CV lebih tinggi pada pasien COVID-19 derajat berat dibandingkan pasien dengan derajat ringan dengan perbedaan sebesar 0,3% sampai 0,7%. Telah diketahui sebelumnya bahwa pasien COVID-19 dengan koinfeksi bakteri pneumonia memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami COVID-19 derajat berat dibandingkan pasien COVID-19 tanpa koinfeksi bakteri pneumonia, sehingga temuan dalam penelitian Lippy, Henry dan Sanchis-Gomar dapat mendukung hasil temuan penelitian ini (Lippi, Henry dan Sanchis-Gomar, 2020; Fan *et al.*, 2023). Peningkatan nilai RDW merupakan kondisi meningkatnya anisositosis (heterogenitas eritrosit) dalam sirkulasi, nilai ini dianggap sebagai biomarker yang kuat pada berbagai kelainan eritrosit yang dapat ditemui dalam berbagai penyakit pada manusia (Lippi dan Plebani, 2014). Beberapa penelitian sebelumnya menemukan bahwa peningkatan nilai RDW berhubungan dengan mortalitas pasien dengan ARDS nonspesifik (yaitu tanpa COVID-19) (Wang *et al.*, 2019; Alkhatib *et al.*, 2020; Yu *et al.*, 2020).

Teori yang paling mungkin dalam menjelaskan proses keterlibatan eritrosit dalam COVID-19 adalah teori yang berkaitan dengan inflamasi. Perjalanan klinis yang buruk pada infeksi SARS-CoV-2 diketahui merupakan akibat dari reaksi proinflamasi yang tidak normal dan berlebihan (badai sitokin), kondisi ini lebih lanjut memicu cedera pada paru-paru dan *multiple organ dysfunction syndrome*. Banyak sitokin proinflamasi yang diregulasi pada COVID-19, termasuk *tumor necrosis factor* (TNF)- α and interleukin (IL)-1, yang telah dilaporkan dapat menurunkan produksi eritropoetin (Jelkman dalam Lippi, Henry dan Sanchis-Gomar, 2020). Selain itu, virus SARS diduga secara langsung dapat menginfeksi sel induk/progenitor hematopoetik melalui CD13 atau CD66a, sehingga menghambat pertumbuhan dan menyebabkan apoptosis sel (Yang *et al.* dalam Lippi, Henry dan Sanchis-Gomar, 2020).

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian terhadap perbedaan nilai RDW pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia, maka dapat disimpulkan bahwa secara klinis ditemukan perbedaan RDW pasien COVID-19 dengan pneumonia dan tanpa pneumonia di RSUD dan RSUDP NTB.

Ucapan Terima Kasih

Kami Berterimakasih kepada semua pihak yang ikut berkontribusi dalam penyelesaian penelitian ini.

Referensi

- Alkhatib, A., Price, L. L., Esteitie, R., & Lacamera, P. (2020). A Predictive Model for Acute Respiratory Distress Syndrome Mortality Using Red Cell Distribution Width. *Critical Care Research and Practice*, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/3832683>
- Alsana, M., Stantcheva, S., Yang, D., & Cutler, D. (2020). Disparities in Coronavirus 2019 Reported Incidence, Knowledge, and Behavior Among US Adults. *Jama Network*, 3(6). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7303811/>
- Bai, H. X., Hsieh, B., Xiong, Z., Halsey, K., Choi, J. W., Tran, T. M. L., Pan, I., Shi, L.-B., Wang, D.-C., Mei, J., Jiang, X.-L., Zeng, Q.-H., Egglin, T. K., Hu, P.-F., Agarwal, S., Xie, F., Li, S., Healey, T., Atalay, M. K., & Liao, W.-H. (2020). Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *National Library of Medicine*. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233414/>
- Bernheim, A., Mei, X., Huang, M., Yang, Y., Fayad, Z. A., Zhang, N., Diao, K., Lin, B., Zhu, X., Li, K., Li, S., Shan, H., Jacobi, A., & Chung, M. (2020). Chest CT findings of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology*, 295, 685–695. DOI: <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2020.Supp>

- 1.S53
- Büyükkoçak, U., Gencay, I., Ates, G., & Çağlayan, O. (2014). Red Blood Cell Distribution Width and Mortality in ICU Patients; a Cross Sectional Retrospective Analysis Red Blood Cell Distribution Width and Mortality in ICU Patients. *Enliven: J Anesthesiol Crit Care Med*. 1(4):1-4. DOI: <http://dx.doi.org/10.18650/2374-4448.14011>
- Channappanavar, R., & Perlman, S. (2020). Age-related susceptibility to coronavirus infections: Role of impaired and dysregulated host immunity. *Journal of Clinical Investigation*, 130(12), 6204–6213. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI144115>
- 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. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Conti, P., & Younes, A. (2020). Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: Clinical response to viral infection. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 34(2), 339–343. DOI: <https://doi.org/10.23812/Editorial-Conti-3>
- Dahlan, M. S. (2014). *Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan* (A. Kurniawan (ed.); 6th ed.).
- Fan, H., Zhou, L., Lv, J., Yang, S., Chen, G., Liu, X., Han, C., Tan, X., Qian, S., Wu, Z., Yu, S., Guo, M., Zhu, C., Chen, Y., & Lan, K. (2023). Bacterial coinfections contribute to severe COVID-19 in winter. *Cell Research*, Maret, 562–564. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41422-023-00821-3>
- Gaghaube, A. M., Kaseke, M. M., & Kalangi, S. J. R. (2021). Karakteristik Gambaran Histologis Paru-Paru Pasien COVID-19. *Jurnal E-Biomedik*, 9(1), 52–67. DOI: <https://doi.org/10.35790/ebm.v9i1.31896>
- Garcia-Vidal, C., Sanjuan, G., Moreno-García, E., Puerta-Alcalde, P., Garcia-Pouton, N., Chumbita, M., Fernandez-Pittol, M., Pitart, C., Inciarte, A., Bodro, M., Morata, L., Ambrosioni, J., Grafia, I., Meira, F., Macaya, I., Cardozo, C., Casals, C., Tellez, A., Castro, P., ... & Torres, A. (2021). Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(1), 83–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>
- Guo, Y.-R., Cao, Q.-D., Hong, Z.-S., Tan, Y.-Y., Chen, S.-D., Jin, H., Tan, S.-T., Wang, D.-Y., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*, 7(11), 2–10. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa396>
- Hoque, M. N., Akter, S., Mishu, I. D., Islam, M. R., Rahman, M. S., Akhter, M., Islam, I., Hasan, M. M., Rahaman, M. M., Sultana, M., Islam, T., & Hossain, M. A. (2021). Microbial co-infections in COVID-19: Associated microbiota and underlying mechanisms of pathogenesis. *Microbial Pathogenesis*, 156(April), 104941. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.104941>
- Hughes, S., Troise, O., Donaldson, H., Mughal, N., & Moore, L. S. P. (2020). Bacterial and fungal coinfection among hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a UK secondary-care setting. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(10), 1395–1399. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.025>
- Kim, D., Quinn, J., Pinsky, B., SHah, N. H., & Brown, I. (2020). Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *Jama Network*, 232(20), 2058–2085. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7160748/>
- Klein, S. L., & Flanagan, K. L. (2016). Sex differences in immune responses. *Nature Reviews Immunology*, 16, 626–638. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>
- Kurtoğlu, E., Aktürk, E., Korkmaz, H., Sincer, I., Yilmaz, M., Erdem, K., Çelik, A., & Özdemir, R. (2013). Elevated red blood

- cell distribution width in healthy smokers. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*, 41(3), 199–206. DOI: <https://doi.org/10.5543/tkda.2013.42375>
- Lakbar, I., Luque-Paz, D., Mege, J. L., Einav, S., & Leone, M. (2020). COVID-19 gender susceptibility and outcomes: A systematic review. *PLoS ONE*, 15(11), 1–15. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241827>
- Lippi, G., Henry, B. M., & Sanchis-Gomar, F. (2020). Red Blood Cell Distribution Is a Significant Predictor of Severe Illness in Coronavirus Disease 2019. *Acta Haematologica*. DOI: <https://doi.org/10.1159/000510914>
- Lippi, G., & Plebani, M. (2014). Red blood cell distribution width (RDW) and human pathology. One size fits all. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 52(9), 1247–1249. DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2014-0585>
- Satuan Tugas Penanganan COVID-19. (2022). Peta Sebaran. URL: <https://covid19.go.id/id/peta-sebaran>
- Scully, E. P., Haverfield, J., Ursin, R. L., Tannenbaum, C., & Klein, S. L. (2020). Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nature Reviews Immunology*, 20(7), 442–447. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0348-8>
- Wang, B., Gong, Y., Ying, B., & Cheng, B. (2019). Relation between Red Cell Distribution Width and Mortality in Critically Ill Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *BioMed Research International*, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/1942078>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., & Wang, X. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama Network*, 323(11), 1061–1069. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7042881/>
- Zhang, H., Wu, Y., He, Y., Liu, X., Liu, M., Tang, Y., Li, X., Yang, G., Liang, G., Xu, S., Wang, M., & Wang, W. (2022). Age-Related Risk Factors and Complications of Patients With COVID-19: A Population-Based Retrospective Study. *Frontiers in Medicine*, 8(January), 1–12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.757459>