



Jurnal Ilmiah Kefarmasian

Journal homepage : <http://e-jurnal.universitاسالirsyadclp.ac.id/index.php/jp>

PERBANDINGAN HASIL IL-6 PADA PASIEN COVID-19 DENGAN DIABETES MELITUS DAN TANPA DIABETES MELITUS COMPARISON OF IL-6 RESULTS IN COVID-19 PATIENTS WITH AND WITHOUT DIABETES MELLITUS

Wahyu Aji Suhada¹, Akhmad Mubarak², Yusuf Eko Nugroho³

^{1,2,3}Program Studi Sarjana Terapan Teknologi Laboratorium Medis, Fakultas Farmasi Sains dan Teknologi, Universitas Al-Irsyad Cilacap

Universitas Al-Irsyad Cilacap, Cilacap, Jawa Tengah, Indonesia

e-mail : ajisuhadaw@gmail.com

INFO ARTIKEL

ABSTRAK/ABSTRACT

*Kata Kunci : IL-6,
Diabetes Mellitus,
COVID-19*

Seseorang dengan penyakit penyerta atau komorbid seperti diabetes melitus mempunyai risiko lebih besar tertular virus selama terjadinya wabah COVID-19. Kadar IL-6 dapat meningkat sampai ribuan kali lipat ketika mengalami stres seluler serta membantu dalam mengkoordinasikan respon terhadap disregulasi homeostasis jaringan. IL-6 digunakan sebagai prediktor prognosis pasien COVID-19 terkonfirmasi. Peneliti ingin mengetahui apakah ada perbedaan hasil pemeriksaan IL-6 pada pasien COVID-19 dengan Diabetes Mellitus dan tanpa Diabetes Mellitus. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif yang dilakukan di RSUD Cilacap dengan populasi sampel yaitu data pasien COVID-19 yang dilakukan pemeriksaan IL-6. Data dianalisis dengan menggunakan uji normalitas *Kolmogorov-smirnof*. Dan dilanjutkan dengan uji T-Test. Hasil IL-6 pada pasien COVID dengan DM tertinggi yaitu 5000 COI, sedangkan tanpa DM tertinggi 72,6 COI. Ada perbedaan hasil IL-6 pada pasien COVID-19 dengan DM dan tanpa DM dimana hasil IL-6 pasien COVID-19 dengan DM lebih tinggi.

*Keyword : IL-6,
Diabetes Mellitus,
COVID-19*

Someone with co-morbidities or comorbidities such as diabetes mellitus has a greater risk of contracting the virus during the COVID-19 outbreak. IL-6 levels can increase thousands of times when experiencing cellular stress and help coordinate responses to disregulation of tissue homeostasis. IL-6 is used as a predictor of the prognosis of confirmed COVID-19 patients. To find out whether there is a difference in IL-6 examination results in COVID-19 patients with Diabetes Mellitus and without Diabetes Mellitus. This research is a descriptive study conducted at Cilacap Hospital with the sample population, namely data on COVID-19 patients who underwent an IL-6 examination. Data were analyzed using the Kolmogorov-Smirnof normality test. And proceed with the T-Test test. The results of IL-6 in COVID patients with the highest DM were 5000 COI, while without DM the highest were 72.6 COI. There are differences in IL-6 results in COVID-19 patients with DM and without DM where the IL-6 results in COVID-19 patients with DM are higher.

A. PENDAHULUAN

Tanggal 11 Maret 2020, WHO mengumumkan bahwa COVID-19 menjadi pandemi di dunia. Kasus COVID-19 pertama di Indonesia diumumkan pada tanggal 2 Maret 2020 atau sekitar 4 bulan setelah kasus pertama di Wuhan, Cina. Kasus pertama di Indonesia ditemukan sebanyak 2 kasus dan terus bertambah. Per tanggal 11 Oktober 2021, jumlah kasus COVID-19 di Indonesia sudah mencapai lebih dari 4 juta kasus. Puncak kasus COVID-19 pertama terjadi pada bulan Januari 2021 dengan jumlah kasus harian mencapai 14.000 kasus baru. Puncak kasus kedua terjadi di bulan Juli 2021 dengan jumlah kasus harian mencapai 51.000 kasus baru dengan angka kematian mencapai 2000 kasus per hari (1).

Seseorang dengan penyakit penyerta atau komorbid mempunyai risiko lebih besar tertular virus selama terjadinya wabah COVID-19. Menurut studi yang dilakukan Kalpana Thapa Bajgain *et al* (2020) (2) ada beberapa jenis komorbid yang bisa mempengaruhi tingkat keparahan dan meningkatkan risiko kematian bagi penderita COVID-19. Komorbiditas utama yang terlihat pada keseluruhan populasi COVID-19 di seluruh dunia antara lain Kardiovaskular (8,9%), Hipertensi (27,4%), Diabetes (17,4%), Penyakit Paru Kronis (7,5%), Kanker (3,5%), Gagal Ginjal (2,6%), dan lain-lain (15,5%).

Pada tahun 2016, Diabetes adalah penyakit ketujuh yang paling mematikan di seluruh dunia, dengan sekitar 1,6 juta kematian secara langsung. Ini merupakan faktor risiko untuk perkembangan patologi lain sebagai penyakit yang sangat menarik perhatian medis. Selain menekan imunitas pasien, Diabetes juga dapat menyebabkan disfungsi metabolik yang secara langsung mempengaruhi homeostatis seluruh organisme (3).

Dalam sebuah studi tentang hubungan antara diabetes, morbiditas dan tingkat kematian di antara pasien dengan SARS-CoV, diamati bahwa pasien dengan riwayat diabetes yang meninggal adalah 21,5% dibandingkan 3,9% dari penderita diabetes yang selamat (4). Pasien diabetes telah dilaporkan memiliki peluang rawat inap hingga empat kali lebih banyak selama

pandemi H1N1. Seperti SARS-CoV dan H1N1, diabetes muncul sebagai komorbiditas yang berpotensi memperparah dan menyebabkan kematian akibat infeksi COVID-19 (5).

Oleh sebab itu, pemerintah mengandalkan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia untuk memberikan perhatian serius dan khusus, dikarenakan orang dengan komorbid bila terkonfirmasi COVID-19 berpotensi besar mengalami gejala klinis yang buruk sehingga dapat meningkatkan risiko kematian. Pasien terinfeksi COVID-19 yang telah meninggal dunia terbanyak merupakan pasien dengan komorbid (6).

Beberapa pasien COVID-19 yang dirawat di RSUD Cilacap yang memiliki kondisi klinis yang buruk dirawat secara intensif. Pasien yang terkonfirmasi COVID-19 yang mengalami peningkatan keparahan di RSUD Cilacap selanjutnya dilakukan pemeriksaan penunjang yaitu pemeriksaan Interleukin-6 atau IL-6. Pemeriksaan IL-6 ini sudah sering dilakukan sebelum adanya wabah pandemi COVID-19 khususnya pada pemeriksaan terkait infeksi. IL-6 merupakan sitokin proinflamasi yang berperan penting dalam fase respon akut dan dalam proses transisi dari fase akut menuju fase inflamasi/peradangan kronis (7).

IL-6 adalah sitokin yang berperan dalam hiperinflamasi dan digunakan sebagai penanda kejadian hiperinflamasi. IL-6 berperan sebagai prediktor keadaan inflamasi yang tidak terkontrol, sehingga IL-6 digunakan sebagai prediktor prognosis pasien COVID-19 terkonfirmasi (8).

B. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan deskriptif kuantitatif komparatif dengan pendekatan *Cross-sectional* untuk mengetahui apakah terdapat Perbedaan Hasil IL-6 Pada Pasien COVID-19 Dengan Diabetes Melitus dan Tanpa Diabetes Melitus. Data diperoleh dari data sekunder di Sistem manajemen informasi RSUD Cilacap (SIM RS). Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Cilacap menggunakan data pada bulan Maret 2021 – Agustus 2021.

Data yang sudah diolah selanjutnya dianalisis dengan menggunakan uji normalitas *Kolmogorov-smirnof*. Data dianalisis menggunakan *software SPSS*. Analisis yang dilakukan adalah analisis parametrik *bivariat* yaitu uji *Independen T-test*. Syarat uji ini data harus berdistribusi normal dan homogen, jika data tidak berdistribusi normal dan homogen maka dilanjutkan dengan uji non-parametrik yaitu *Uji Mann Whitney*.

C. HASIL DAN PEMBAHASAN

1. Hasil Penelitian

a. Gambaran Umum Lokasi Penelitian

Pengambilan sampel dilakukan di RSUD Cilacap yang terletak di Jalan Gatot Subroto No. 28 Cilacap Tengah, Kabupaten Cilacap.

RSUD Cilacap merupakan Rumah Sakit Tipe B yang didukung pelayanan kesehatan bidang spesialis dan sub spesialis serta didukung fasilitas yang memadai. RSUD Cilacap juga merupakan Rumah Sakit rujukan di sekitar Kabupaten Cilacap.

b. Karakteristik Sampel

Sampel penelitian ini sebanyak 46 sampel yang terdiri dari pasien COVID-19 dengan DM sebanyak 23 sampel dan pasien COVID-19 tanpa DM sebanyak 23 sampel yang melakukan pemeriksaan IL-6 di laboratorium RSUD Cilacap. Karakteristik sampel berdasarkan usia dapat di lihat seperti pada tabel 1.

Tabel 1 menunjukkan kelompok usia pasien COVID-19 dengan hasil pemeriksaan IL-6 dan didapat hasil yang paling banyak pada pasien COVID-19 dengan DM pada rentang usia 45-59 tahun (pra lanjut usia) dengan jumlah sampel pasien sebanyak 14 sampel dan paling sedikit adalah pada rentang usia anak-anak dan remaja yaitu tidak ditemukan pasien DM pada rentang usia tersebut.

Tabel 1 Karakteristik sampel berdasarkan usia

Kelompok Usia (tahun, Kemenkes)	Jumlah Pasien COVID-19
---------------------------------	------------------------

	DM	Tanpa DM
0-1 (bayi)	0	0
1-5 (balita)	0	0
6-10 (anak-anak)	0	0
10-19 (remaja)	0	0
19-44 (dewasa)	2	13
45-59 (pra lansia)	14	8
>60 (lansia)	7	2

Pasien COVID-19 tanpa DM dengan hasil pemeriksaan IL-6 di dapati hasil paling banyak pada rentang usia 19-44 tahun (Dewasa) dengan jumlah 13 sampel, paling sedikit pada rentang usia 0-19 tahun (bayi, balita, anak-anak, dan remaja) yaitu tidak ditemukan sampel pasien COVID-19 yang diperiksa IL-6.

Karakteristik sampel berdasarkan jenis kelamin dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2 Rekapitulasi jenis kelamin pasien COVID-19 dengan DM dan tanpa DM

Jenis Kelamin pasien COVID-19	Dengan DM		Tanpa DM	
	Jumlah	Persentase (%)	Jumlah	Persentase (%)
Laki-laki	12	52%	18	78%
Perempuan	11	48%	5	22%

Berdasarkan tabel di atas, diketahui bahwa jumlah penderita COVID-19 dengan DM sedikit lebih banyak laki-laki dengan presentase laki-laki sebanyak 52% dan perempuan sebanyak 48%. Pasien COVID-19 tanpa DM laki-laki sebanyak 78% dan perempuan sebanyak 22%.

2. Hasil IL-6

Nilai normal IL-6 metode ECLIA yaitu 0-7 COI. Data Hasil IL-6 pasien COVID-19 dengan DM dan tanpa DM terlihat pada tabel 3. Pada tabel 3, kategori pasien COVID-19 dengan DM di dapatkan jumlah pasien dengan hasil IL-6 normal yaitu tidak ditemukan sampel normal dan yang tinggi berjumlah 23 sampel atau semua hasil IL-6 pasien COVID-19 dengan DM masuk kategori tinggi. Kategori pasien tanpa DM diperoleh jumlah pasien dengan kadar IL-

6 yang normal sebanyak 5 sampel dan yang tinggi sebanyak 18 sampel.

Tabel 3 Persentase hasil IL-6 pada pasien COVID-19

Kategori pasien COVID-19	Hasil IL-6	
	Normal 0-7 COI	Tinggi >7 COI
Dengan DM	0 (0%)	23 (100%)
Tanpa DM	5 (21%)	18 (79%)

3. Perbandingan Hasil IL-6 Pada Pasien COVID-19 dengan DM dan tanpa DM

Penelitian ini menggunakan Uji *Kolmogorof-smirnov* yang dilanjutkan dengan uji perbandingan *T-Test* untuk melihat perbandingan kadar IL-6 pasien COVID-19 dengan DM dan Tanpa DM. Sebelum dilakukan uji *kolmogorof-smirnov* terlebih dahulu di cari nilai residual dari perbandingan hasil IL-6 pasien COVID-19 dengan DM dan tanpa DM seperti pada tabel 4 di lembar lampiran.

Tabel 4 nilai *Residual* pasien COVID-19 dengan DM dan tanpa DM

	Min.	Maks.	Rata-rata	Std. Dev.	Jumlah sampel
Std. Residual	-1.149	2.065	0.000	0.977*	23

** Jika Std.Deviasi >0,05 residual bernilai normal dan dilanjutkan Uji normalitas*

Setelah diperoleh nilai residual, dilakukan uji normalitas menggunakan uji *kolmogorof-smirnov* untuk memperoleh nilai sig. (signifikansi). Uji *kolmogorof-smirnov* dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5 Uji normalitas *kolmogorof-smirnov*

	Hasil IL-6	
	Dengan DM	Tanpa DM
Jumlah Sampel	23	23
Kolmogorov-Smirnov Z	1.549	0.723
Signifikansi	0.200	

**Jika nilai signifikansi >0,05 maka data berdistribusi normal*

Dari tabel uji *kolmogorof-smirnov* pada tabel 4.5 diperoleh nilai signifikansi $0.200 > 0.05$ maka diperoleh kesimpulan bahwa nilai residual berdistribusi normal. Sehingga dilanjutkan dengan uji *T-Test*

seperti pada tabel 6 dibawah.

Tabel 6 uji *T-Test* perbandingan Pasien COVID-19 dengan DM dan tanpa DM

Parameter	IL-6	
	Dengan DM	Tanpa DM
Hasil Min. (COI)	34,8	5,2
Hasil Maks. (COI)	5000	72,6
Rata-rata	555,4	38,0
Std. Dev.	1019,2	28,4
Jumlah Sampel	23	23
Signifikansi	0,023*	

**Jika nilai signifikansi < 0,05 maka ada perbedaan signifikan*

Dari perhitungan statistik tersebut maka dengan hasil signifikansi yaitu $0,023 < 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan yang signifikan antara pasien COVID-19 dengan DM dan tanpa DM.

2. Pembahasan

Hasil Penelitian pada tabel 4.1 menunjukkan kelompok usia pasien COVID-19 dengan DM diperoleh hasil paling banyak pada rentang usia 45-59 tahun (pra lansia) dengan jumlah 14 sampel pasien sedangkan pada kelompok usia pasien COVID-19 tanpa DM diperoleh hasil paling banyak pada rentang usia 19-44 tahun (dewasa). Berdasarkan sumber penelitian menyebutkan jika usia dan jenis kelamin bukan merupakan faktor yang berhubungan dengan COVID-19 (9). Penelitian lain menyebutkan usia dan jenis kelamin berpengaruh terhadap DM. Salah satu penyakit yang terpengaruh oleh usia dan menyertai lansia adalah Diabetes Mellitus. DM tipe 2 merupakan 90% dari seluruh kategori diabetes mellitus. Lansia secara alami juga akan menghadapi masalah yaitu perburukan kondisi kesehatan. Berdasarkan pengelompokan usia, penderita DM terbanyak ada pada kelompok usia 55-64 tahun dan 65-74 tahun (10).

Berdasarkan tabel 4.2 penderita COVID-19 dengan DM jenis kelamin laki-laki mempunyai presentase lebih tinggi yaitu sebesar 52% sementara itu perempuan sebesar 48%. Sementara menurut data Riskesdas tahun 2018 prevalensi penderita

DM justru lebih tinggi terjadi pada perempuan dibanding laki-laki yaitu perempuan 1,78% dan laki-laki 1,21% (11). Sehingga ada ketidaksesuaian, hal tersebut bisa disebabkan jumlah sampel yang kurang. Hasil di atas bisa saja berubah jika jumlah sampel lebih banyak. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rentang usia dewasa (19-44 tahun) dan pra lansia (45-59 tahun) paling banyak terpapar COVID-19.

Sistem imunitas tubuh memiliki peranan yang sangat penting dalam menentukan kondisi tubuh penderita diabetes melitus. Apabila imunitas tubuh penderita mengalami penurunan karena suatu hal, maka bertambah pula infeksi yang ditimbulkan dalam tubuh penderita diabetes melitus. Sistem imun yang menurun dan rentannya penderita terhadap terjadinya kerusakan jaringan dianggap berperan penting dalam masalah infeksi pada DM (12).

IL-6 berperan penting dalam penyembuhan luka dan diketahui meningkat pada serum pasien diabetes tipe I dan tipe II. Sehingga pada pasien COVID-19 yang sebelumnya telah terdiagnosa mengidap DM maka dapat dipastikan kadar IL-6 pasien tersebut telah naik sebelum terinfeksi COVID-19. Ketika pasien tersebut terinfeksi COVID-19 maka kadar IL-6 pada penderita DM yang sebelumnya telah naik, dapat kembali naik berkali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan pasien COVID-19 tanpa DM (13).

WHO sudah mencabut status *Public Health Emergency of International Concern* (PHEIC) COVID-19 pada tanggal 5 Mei 2023 yang lalu. Menyusul telah menurunnya angka kasus dan kematian yang disebabkan oleh COVID-19. Berbanding terbalik dengan COVID-19 yang dicabut status kegawatdaruratannya karena telah menunjukkan tren penurunan, DM justru menunjukkan tren kenaikan setiap tahunnya. Menurut International Diabetes Federation (2019) diprediksi adanya peningkatan kasus DM di Indonesia dari 10,7 juta pada tahun 2019 menjadi 13,7 juta pada tahun 2030. DM tipe 2 merupakan 90% dari seluruh kategori diabetes mellitus (14).

Perbandingan hasil IL-6 pada pasien dengan DM dan tanpa DM menunjukkan perbedaan yang signifikan. Hasil IL-6 pada pasien COVID-19 dengan DM tertinggi mencapai nilai 5000COI dimana nilai normal

IL-6 metode ECLIA yaitu 0-7 COI. Sementara pasien COVID-19 tanpa DM diketahui hasil IL-6 tertinggi yaitu 72,6 COI.

Pasien COVID-19 yang menderita DM sebagian besar merupakan lansia, sehingga dapat dipastikan pasien tersebut menderita DM tipe 2. DM tipe 2 sendiri adalah kondisi hiperglikemi yang tidak terkontrol disebabkan karena kelainan sekresi insulin yang dimana kebanyakan diderita oleh pra lansia dan lansia. Kelainan sekresi insulin yang menyebabkan hiperglikemi itulah yang mengakibatkan jaringan rentan terhadap inflamasi yang menyebabkan terjadinya peningkatan sitokin inflamasi. Salah satu sitokin inflamasi yang berperan dalam peradangan atau inflamasi yaitu IL-6 (15).

Berdasarkan hasil penelitian ini pasien COVID-19 dengan DM mengalami kenaikan IL-6 yang lebih tinggi dibanding pasien COVID-19 tanpa DM, hal tersebut bisa jadi dikarenakan adanya faktor inflamasi yang menyebabkan naiknya IL-6. IL-6 memiliki pengaruh positif dan signifikan terhadap derajat keparahan penyakit COVID-19 (16).

Hasil penelitian ini sesuai dengan hipotesis yang diharapkan, dimana ada perbedaan hasil IL-6 yang signifikan antara pasien COVID-19 dengan DM dan pasien COVID-19 tanpa DM. Sebagian besar pasien COVID-19 dengan DM mengalami peningkatan IL-6 dua kali lipat dibanding pasien COVID-19 tanpa DM. Sehingga dapat disimpulkan bahwa DM memicu kenaikan IL-6 yang tidak terkontrol pada pasien COVID-19.

D. KESIMPULAN

Kesimpulan pada penelitian ini yaitu sebagai berikut :

1. Pasien COVID-19 dengan DM terbanyak pada pra-lansia (45-59 tahun)
2. Pasien COVID-19 dengan DM secara keseluruhan diperoleh hasil IL-6 tertinggi yaitu 5000 COI.
3. Pasien COVID-19 tanpa DM, hasil IL-6 normal (0-7COI) sebanyak (21%) dan tinggi (>7COI) sebanyak (79%) dengan hasil tertinggi yaitu 72,6 COI.
4. Terdapat perbedaan hasil IL-6 pada pasien COVID-19 dengan DM dan tanpa DM dengan nilai signifikansi

0,023.

E. SARAN

Saran untuk penelitian selanjutnya yaitu:

1. Melakukan Penelitian mengenai perbandingan hasil IL-6 pada pasien COVID-19 dengan jenis komorbid yang berbeda. Seperti Hipertensi, Obesitas, PPOK (Penyakit paru obstruktif kronis) dan gangguan imun.
2. Melakukan penelitian mengenai perbandingan hasil IL-6 pada pasien DM dengan COVID-19 dan tanpa COVID-19.
3. Melakukan penelitian mengenai perbandingan hasil IL-6 dengan jumlah sampel yang berbeda.
4. Perlakuan penelitian perbandingan selain IL-6 metode ECLIA.

F. UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu dan membimbing sehingga artikel ini dapat terselesaikan.

G. PUSTAKA

1. Burhan E, Susanto AD, Nasution SA, Ginanjar E. *Pedoman Tatalaksana COVID-19*. Burhan E, Susanto AD, editors. Jakarta: PDPI, PERKI, PAPDI, PERDATIN, IDAI; 2022.
2. Bajgain KT, Badal S, Bajgain BB, Santana MJ. Prevalence of comorbidities among individuals with COVID-19: A rapid review of current literature. *Am J Infect Control*. 2021 Feb;49(2):238–46.
3. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020 Jul;14(4):303–10.
4. Costa FF, Rosário WR, Ribeiro Farias AC, de Souza RG, Duarte Gondim RS, Barroso WA. Metabolic syndrome and COVID-19: An update on the associated comorbidities and proposed therapies. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020 Sep;14(5):809–14.
5. Yang J, Yang H, Wang Z, Wang X, Wang Y, Yu X, et al. Self-management among type 2 diabetes patients via the WeChat application: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2021 Feb 21;46(1):4–16.
6. Gunawan A, Prahasanti K, Utama MR. PENGARUH KOMORBID HIPERTENSI TERHADAP SEVERITAS PASIEN YANG TERINFEKSI COVID 19. *JURNAL IMPLEMENTA HUSADA*. 2020 Aug 11;1(2):136.
7. Masfufatun M, Tania POA, Raharjo LH, Baktir A. Kadar IL-6 dan IL-10 Serum pada Tahapan Inflamasi di Rattus norvegicus yang terinfeksi *Candida albicans*. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2018 Feb 28;19–23.
8. Rudy Satriawan, DEWI YENNITA SARI, Faisal Yunus, Budhi Antariksa. HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN-6 SERUM PASIEN COVID-19 TERKONFIRMASI DENGAN DERAJAT GEJALA KLINIS, ONSET GEJALA DAN LUARAN PADA SAAT PERTAMA ADMISI DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT PERSAHABATAN JAKARTA = THE CORRELATION BETWEEN COVID-19 PATIENTS SERUM INTERLEUKIN-6 LEVEL WITH SEVERITY OF CLINICAL SYMPTOMS, ONSET OF SYMPTOMS AND CLINICAL OUTCOME WHEN FIRST ADMITTED TO PERSAHABATAN CENTRAL GENERAL HOSPITAL. [Jakarta]: Universitas Indonesia; 2021.
9. Putri NA. HUBUNGAN MUTASI GEN ANGIOTENSIN I CONVERTING ENZYME 2 DENGAN RISIKO INFEKSI COVID-19. [Padang]: Universitas Andalas; 2021.
10. Milita F, Handayani S, Setiaji B. Kejadian Diabetes Mellitus Tipe II pada Lanjut Usia di Indonesia (Analisis Risesdas 2018). *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*. 2021 Jan 27;17(1):9.
11. Kemenkes RI. Riset Kesehatan Dasar (Risesdas) 2018. 2018.
12. Imkasari PY. <https://ners.unair.ac.id/site/index.php/news-fkp-unair/30-lihat/1026-pengaruh-imunitas-terhadap-penderita-diabetes-melitus>. 2021. PENGARUH IMUNITAS TERHADAP PENDERITA DIABETES MELITUS.
13. Lee EG, Lockett-Chastain LR, Calhoun KN, Frempah B, Bastian A, Gallucci RM. Interleukin 6 Function in the Skin and Isolated Keratinocytes Is Modulated by Hyperglycemia. *J Immunol Res*. 2019 Apr 3;2019:1–9.
14. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas 9th edition*. 2019.
15. Santoso S, Rachmawati B, Retnoningrum D. PERBEDAAN JUMLAH LEUKOSIT, NEUTROFIL DAN LIMFOSIT ABSOLUT

PADA PENDERITA DM TIPE 2 TERKONTROL DAN TIDAK TERKONTROL. Jurnal Kedokteran Diponegoro. 2018;7(2).

16. Risadayu NPP. Hubungan Antara Kadar Interleukin-6 dan High Fluorescent Lymphocyte Count Dengan Derajat Keparahan Penyakit Covid-19. [Surakarta]: Universitas Sebelas Maret; 2021.